

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia



Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2011; January vol. 68 (No. 1): pp. 1-120.



VOJNOSANITETSKI PREGLED

Prvi broj *Vojnosanitetskog pregleda* izašao je septembra meseca 1944. godine

Časopis nastavlja tradiciju *Vojno-sanitetskog glasnika*, koji je izlazio od 1930. do 1941. godine

IZDAVAČ

Uprava za Vojno zdravstvo MO Srbije

IZDAVAČKI SAVET

prof. dr sc. pharm. **Mirjana Antunović**
prof. dr sc. med. **Nikola Filipović**, puk.
prof. dr sc. med. **Branko Gligić**, puk.
prof. dr sc. med. **Miodrag Jevtić**, general-major
dr **Mladen Milivojević**, puk.
prim. dr **Milorad Rabrenović**, puk.
prof. dr sc. med. **Nebojša Stanković**, puk.
doc. dr **Veljko Todorović**, brigadni general (predsednik)
prof. dr sc. med. **Mirjana Životić-Vanović**

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR

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)
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)

UREĐIVAČKI ODBOR

Glavni i odgovorni urednik
prof. dr sc. pharm. **Silva Dobrić**

Urednici:

prof. dr sc. med. **Bela Balint**
prof. dr sc. stom. **Zlata Brkić**
prof. dr sc. med. **Snežana Cerović**
akademik **Miodrag Čolić**, puk.
akademik **Radoje Čolović**
prof. dr sc. med. **Aleksandar Đurović**, puk.
doc. dr sc. med. **Branka Đurović**
prof. dr sc. med. **Borisav Janković**
doc. dr sc. med. **Lidija Kandolf-Sekulović**
akademik **Vladimir Kanjuh**
akademik **Vladimir Kostić**
prof. dr sc. med. **Zvonko Magić**
prof. dr sc. med. **Đoko Maksić**, puk.
doc. dr sc. med. **Gordana Mandić-Gajić**
prof. dr sc. med. **Dragan Mikić**, puk.
prof. dr sc. med. **Darko Mirković**
doc. dr sc. med. **Slobodan Obradović**, major
akademik **Miodrag Ostojić**
prof. dr sc. med. **Predrag Peško**, FACS
akademik **Đorđe Radak**
prof. dr sc. med. **Ranko Raičević**, puk.
prof. dr sc. med. **Predrag Romić**, puk.
prof. dr sc. med. **Vojkan Stanić**, puk.
doc. dr sc. med. **Dara Stefanović**
prof. dr sc. med. **Dušan Stefanović**, puk.
prof. dr sc. med. **Vesna Šuljagić**
prof. dr sc. stom. **Ljubomir Todorović**
prof. dr sc. med. **Milan Višnjić**
prof. dr sc. med. **Slavica Vučinić**



Tehnički sekretar uređivačkog odbora
dr Maja Marković

REDAKCIJA

mr sc. med. dr Sonja Andrić-Krivokuća, dr sc. Aleksandra Gogić, dr Snežana Janković, dr Maja Marković

Tehnički urednik: Milan Perovanović

Redaktor za srpski i engleski jezik:

Dragana Mučibabić, prof.

Korektor: Ljiljana Nikolić, Brana Savić

Kompjutersko-grafička obrada:

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj

Adresa redakcije: Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Crnotravska 17, poštanski fah 33-55, 11040 Beograd, Srbija. Telefoni: glavni i odgovorni urednik 3609 311, tehnički sekretar 3608 943, redakcija 3609 479 i 3609 179, pretplata 3608 997. Faks 2669 689. E-mail (redakcija): vsp@vma.mod.gov.rs i vmavsp@hotmail.com.

Radove objavljene u „Vojnosanitetskom pregledu“ indeksiraju: Science Citation Index Expanded (SCIE), Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Sadržaje objavljuju *Giornale di Medicina Militare* i *Revista de Medicina Militara*. Prikaze originalnih radova i izvoda iz sadržaja objavljuje *International Review of the Armed Forces Medical Services*.

Časopis izlazi dvanaest puta godišnje. Pretplate: žiro račun kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu br. 840-941621-02 – VMA (za Vojnosanitetski pregled), PIB 102116082. Za pretplatu iz inostranstva obratiti se službi pretplate na tel. 3608 997. Godišnja pretplata: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € (u dinarskoj protivvrednosti na dan uplate) za pretplatnike iz inostranstva. Kopiju uplatnice dostaviti na gornju adresu.

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

Military Health Department, Ministry of Defence, Serbia

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

Assoc. Prof. **Mirjana Antunović**, BPharm, PhD
Col. Assoc. Prof. **Nikola Filipović**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Branko Gligić**, MD, PhD
Major-General, Prof. **Miodrag Jevtić**, MD, PhD
Col. **Mladen Milivojević**, MD
Col. **Milorad Rabrenović**, MD
Col. Prof. **Nebojša Stanković**, MD, PhD
Brigadier General Assist. Prof. **Veljko Todorović**, MD, PhD
(Chairman)
Col. Assoc. Prof. **Miroljub Trkuljić**, MD, PhD
Prof. **Mirjana Životić-Vanović**, 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)
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
Assoc. Prof. **Zlata Brkić**, DDM, PhD
Assoc. Prof. **Snežana Cerović**, MD, PhD
Col. Prof. **Miodrag Čolić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Radoje Čolović**, MD, PhD, MSAAS
Col. Assoc. Prof. **Aleksandar Đurović**, MD, PhD
Assist. Prof. **Branka Đurović**, MD, PhD
Prof. **Borisav Janković**, MD, PhD
Assist. Prof. **Lidija Kandolf-Sekulović**, MD, PhD
Prof. **Vladimir Kanjuh**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Vladimir Kostić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Zvonko Magić**, MD, PhD
Col. Prof. **Đoko Maksić**, MD, PhD
Assist. Prof. **Gordana Mandić-Gajić**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Dragan Mikić**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Darko Mirković**, MD, PhD
Major, Assist. Prof. **Slobodan Obradović**, MD, PhD
Prof. **Miodrag Ostojić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS
Prof. **Đorđe Radak**, MD, PhD, MSAAS
Col. Assoc. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Predrag Romić**, MD, PhD
Col. Prof. **Vojkan Stanić**, MD, PhD
Assist. Prof. **Dara Stefanović**, MD, PhD
Col. Prof. **Dušan Stefanović**, MD, PhD
Prof. **Milan Višnjić**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Slavica Vučinić**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Vesna Šuljagić**, MD, PhD
Prof. **Ljubomir Todorović**, DDM, 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, Brana Savić

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



Editorial Office: Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33-55, 11040 Belgrade, Serbia. Phone: +381-11-3608-943; +381-11-3609-479, subscription 3608-997; Fax: +381-11-2669-689; E-mail: vsp@vma.mod.gov.rs 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 in Uprava za javna plaćanja in Belgrade. Giro Account No. 840-941621-02 – VMA (za Vojnosanitetski pregled), PIB 102116082. To subscribe from abroad phone to +381 11 3608 997. 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

Silva Dobrić

Novo u Novoj godini

Something new in the New Year 5

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Lazar Petković, Igor Djan, Djordje Gajdobranski, Dušan Marić, Mirjana Petković

Prelomi femura kod dece, epidemiologija i lečenje

Pediatric femur fractures, epidemiology and treatment..... 9

Zorica Basić, Vesna Kilibarda, Silva Dobrić, Radmila Resanović

In vitro ispitivanje adsorpcije vitamina B1, B2 i B6 na zeolit

In vitro study of vitamins B1, B2 and B6 adsorption on zeolite 15

Nina Kuburović, Slaviša M. Djuričić, Andjelija Nešković, Velimir Dedić, Vladimir Kuburović

Procena kvaliteta rada u pedijatrijskim ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Srbiji

Assessment of health care quality in the tertiary level pediatric hospitals in Serbia..... 21

Ana Antić, Zoran Stanojković

Primena eritrocita kod onkoloških bolesnika lečenih radio- i hemioterapijom

Red blood cells transfusions in oncological patients treated with radio- and chemotherapy 28

Zagorka B. Jovanović, Bosiljka Vujisić Tešić, Aleksandra M. Pavlović, Jasna J. Zidverc

Trajković, Milija D. Mijajlović, Marija V. Boričić Kostić, Edita Ž. Cvitan, Aleksandra P.

Radojičić, Gordana Tomić, Ana Šundić, Nadežda M. Šternić Čovičković

Moguća uloga nekompetentnog zaliska vene jugularis interne u nastanku tranzitorne globalne amnezije

Incompetence of internal jugular vein valve in patients with transient global amnesia 35

Dragana Radović Janošević, Vekoslav Lilić, Hakija Bašić, Aleksandra Tubić Pavlović, Milan

Stefanović, Jelena Milošević

Značaj „natural killer“ ćelija decidue kod ponavljanih spontanih pobačaja

Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions..... 41

Emilija Živković-Marinkov, Milan Stanković, Dragan Mihailović, Mila Bojanović

Korelacija između histomorfometrijskih promena i tipa izolovanih aerobnih bakterija kod hroničnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva

Correlation between histomorphometric changes and the type of aerobic bacteria isolated in chronic suppurative otitis media..... 46

Zoran Stanojković, Ana Antić

Inaktivacija patogena u zamrznutoj svežoj plazmi primenom riboflavina i ultravioletnog zračenja: uticaj na koncentraciju proteina i faktor VIII koagulacije

Pathogen inactivation in fresh frozen plasma using riboflavin and ultraviolet light: effects on plasma proteins and coagulation factor VIII 51

Milan Mandić, Nataša Rančić

Laseri male snage u terapiji akutnog lumbalnog bolnog sindroma

Low power laser in the treatment of the acute low back pain 57

Radoslav Barjaktarović, Zoran Popović, Dragan Radoičić

Megaendoprosthesis in the treatment of bone tumors in the knee and hip region

Megaendoproteze u lečenju koštanih tumora u regiji kolena i kuka 62

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPIC

Miroslava Živković, Srdjan Ljubisavljević

Rani serumski biomarkeri ishemijskog moždanog udara

Early serum biomarkers of ischemic stroke 68

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Vladimir Pilija, Branislav Budakov, Ljiljana Gvozdinović, Slobodan Savović, Marija Mihalj
Sudden death of a swimmer in water caused by heterotopic intracranial ossification and anomaly of the skull base

Iznenađna smrt plivača u vodi uzrokovana heterotopičnom intrakranijalnom osifikacijom i anomalijom kostiju baze lobanje 73

Jelena Milošević, Marija Tasić, Vekoslav Lilić, Vladimir Antić, Predrag Vukomanović, Sonja Pop-Trajković

Trudnoća nakon konzervativnog hirurškog lečenja mucinoznog adenokarcinoma jajnika

Pregnancy after conservative surgical treatment of ovarian mucinous adenocarcinoma 77

Milica Pešić, Danijela Radojković, Saša Radenković, Mirjana Spasić, Stevo Lukić

Epileptični napad kao prvi znak hipoparatiroidizma

Epileptic seizure as the first sign of hypoparathyroidism..... 81

ERRATUM..... 85

INDEKS RADOVA ZA 2010. GODINU / INDEX OF ARTICLES OF THE VOL. 67 87

INDEKS AUTORA ZA 2010. GODINU / INDEX OF AUTHORS OF THE VOL. 67 104

INDEKS DESKRIPTORA ZA 2010. GODINU / INDEX OF DESCRIPTORS OF THE VOL. 67 111

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 117



Manastir Sveti Prohor Pčinjski, sagrađen u 11. veku u živopisnoj dolini reke Pčinje, na jugu Srbije. Prema predanju, manastir je podigao vizantijski car Roman Diogen u znak zahvalnosti Svetom Prohoru Pčinjskom koji mu je pretekao da će postati car. Danas manastir radi kao kulturno-prosvetni centar ovog kraja. U njemu će se ove godine, od 9. do 12. juna, održati naučni skup „800 godina srpske medicine“.

Saint Prohor Pčinjski monastery, founded in the 11th century in the picturesque valley of the Pčinja river in the deep south of Serbia. According to tradition, it was founded by the Byzantine tzar Roman Diogen in honour of Saint Prohor Pčinjski who prophesied that Roman Diogen would become the emperor. Today, the monastery is organized as cultural and educational center in this region. This year, from 9 to 12 June, the monastery will host the scientific meeting „800 Years of Serbian Medicine“.



Novo u Novoj godini

Something new in the New Year

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije,
Beograd, Srbija

Već smo navikli da se promene ili uvođenje nečeg novog u naš lični ili profesionalni život izvrši na početku novog dana, nedelje ili, pak, godine. Nekako je lakše i jednostavnije početak novog vezati za početak određenog vremenskog perioda jer se, na taj način, i nehotice više ne osvrćemo na ono prošlo, već sve snage usmeravamo ka tom novom.

U razvoju časopisa „Vojnosanitetski pregled“ (VSP), takođe, mnoge novine uvedene su upravo na početku, kalendarski gledano, novih godina. Da spomenem samo novi (još uvek aktuelni) izgled časopisa sa početka 2006. godine, predstavljanje novih urednika, planova za razvoj časopisa, itd. U skladu sa tim, i u Novu 2011. godinu ulazimo sa nekoliko novina vezanih za unapređenje kvaliteta i međunarodne reputacije VSP.

Prva se odnosi na dobijanje nove, službene Internet adrese Redakcije časopisa. Umesto dosadašnjih: vmavsp@hotmail.com i ymaini1@eunet.rs, nova adresa Redakcije biće: vsp@vma.mod.gov.rs, premda će, barem u početku, i ove „stare“ adrese biti aktivne. Nadamo se da ćemo prelaskom na službenu adresu, preko Ministarstva odbrane/Vojnomedicinske akademije, biti lišeni problema tipa *junk* poruka, povremene nemogućnosti uspostavljanja i održavanja veze i sl.

Druga novina tiče se ulaska časopisa u tzv. DOI (*Digital Object Identifier*) sistem koji omogućava identifikaciju dokumenta u elektronskom obliku i uspostavljanje stalne veze do Internet stranice na kojoj se originalni dokument nalazi. Inače sam DOI predstavlja alfanumerički zapis koji se dodeljuje pojedinačnom digitalnom objektu (npr. članku, poglavljju u knjizi i sl), preko koga se taj objekt može pronaći, bez obzira na eventualnu promenu mesta (Internet stranice) na kojoj se nalazi. Povezivanje podataka o člancima preko DOI brojeva i *web* stranica obavlja se preko servisa *CrossRef* (www.crossref.org). Zahvaljujući DOI broju članak u elektronskom obliku može biti pronađen i citiran, uz navođenje, upravo, DOI broja, čak i pre izlaska štampane verzije časopisa. Na taj način, članci, njihovi autori, kao i časopisi u kojima se publikuju bivaju još „vidljiviji“ za stručnu i naučnu ja-

vnost, pa ulaženje časopisa u DOI sistem predstavlja korak napred prema njegovoj međunarodnoj afirmaciji. Dodela DOI brojeva nije besplatna. U Srbiji troškove za uključivanje domaće naučne publicistike u DOI sistem snosi Ministarstvo za nauku, dok tehnički deo posla oko dodele DOI broja pojedinim člancima u naučnim časopisima, formiranje i održavanje digitalne arhive časopisa, formiranje meta podataka i održavanje kontakata sa *CrossRef* i izdavačima vrši Narodna biblioteka Srbije. Ministarstvo za nauku podržava ovaj projekat od 2002. godine, tako da će članci iz VSP, objavljeni i u periodu od prvog broja u 2002. godini, do, zaključno, poslednjeg 12. broja u 2010. godini, retrospektivno dobiti svoj DOI broj.

Dobijanje prvog impakt faktora od instituta Thomson Reuters u prvoj polovini 2011. godine, takođe, predstavljaće veliku i, sigurno, najznačajniju novinu za naš časopis. Naime, tada ćemo saznati koliko se radovi iz VSP citiraju u drugim časopisima sa SCI liste i da li izveštaji stručnih službi baze EBSCO, preko koje su članci iz VSP dostupni u punom tekstu, o velikom broju pristupa tim člancima, mogu poslužiti kao pouzdan indikator uticaja našeg časopisa. Naime, na osnovu tih izveštaja, pristup člancima objavljenim u VSP, višestruko se povećao od njegovog ulaska na SCIE listu u 2008. godini. Tokom 2008. godine, ukupan broj pristupa člancima iz VSP od strane korisnika baze EBSCO iznosio je 2 340, u 2009. godini taj broj je već iznosio 11 562, dok u 2010. godini on iznosi preko 8 000 na kvartlanom nivou, dakle tokom tri meseca. Tako npr, u trećem kvartalu iz 2010. godine, (period od 1.7.2010-30.9.2010), za koji smo nedavno dobili izveštaj, broj pristupa člancima iz VSP bio je 8 199 ili u proseku oko 90 dnevno i to iz različitih institucija širom sveta. Ovi podaci, svakako, ohrabruju, ali treba sačekati izdanje *Journal Citation Reports* za 2010. godinu i videti stvarnu vrednost impakt faktora.

Dok „držimo palčeve“, nadajući se najboljem, Uredi-vački odbor VSP već je preduzeo dodatne korake na poboljšanje kvaliteta i vidljivosti članaka iz VSP na međuna-

rodnoj sceni. Osim pooštavanja kriterijuma za prihvatanje radova za objavljivanje u VSP i animiranje kolega iz drugih zemalja da publikuju u našem časopisu, Uređivački odbor doneo je odluku da od početka Nove 2011. godine, kriterijum za prijem radova za eventualno objavljivanje u VSP, bude dostava rukopisa na engleskom jeziku. Na taj način, VSP će i što se tiče jezika na kome će se ubuduće objavljivati članci u njemu, biti međunarodni časopis. Na ovaj korak opredelili smo se, u prvom redu na osnovu analize pristupa člancima u VSP od strane korisnika baze EBSCO, koja je jasno pokazala da uvek najveći broj pristupa imaju, upravo, radovi na engleskom jeziku. Verujemo da će ovo dodatno ohrabriti autore iz drugih sredina da publikuju kod nas.

Novina će, sigurno, još biti, ali, o tome nešto više, kada se stvore uslovi za njihovu realizaciju.

Što se tiče 2010. godine, koja će već biti označena kao prošla u vreme kada budete čitali ovaj uvodnik, može se reći da je po broju novoprimitih i objavljenih radova bila slična prethodnoj 2009. godini. Naime, od 1. januara 2010. do, zaključno, 15.12.2010. godine u Redakciju VSP stiglo je 340 radova, od čega približno 95% iz Srbije, a nešto više od 5% iz inostranstva. Od pristiglih radova preko 80% je od autora iz civilnih zdravstvenih i akademskih institucija (18% otpada na autore iz vojnozdravstvenih institucija, uglavnom iz VMA), što još jednom potvrđuje da je VSP odavno prestao da bude časopis samo vojnih lekara, stomatologa i farmaceuta, već da je on, uistinu, sve više časopis svih stručnjaka iz različitih oblasti medicinske struke i nauke, ne samo iz zemlje, već i iz inostranstva. Među primljenim radovima dominiraju oni iz kategorija originalnih članaka (25%) i kazuistike (9,5%), što je, inače, bilo karakteristično i u prethodnim godinama.

Od pomenutih 340 radova, njih 217 već je, do momenta pisanja ovog uvodnika, u potpunosti recenzentski obrađeno (blizu 15% bilo je podvrgnuto i trećoj recenziji); od tog broja preko 35% dobilo je negativnu recenziju, a preostalih 65% već je ili objavljeno (manji broj) ili čeka da se objavi u nekom od sledećih brojeva VSP u 2011. godini.

U 2010. godini, u 12 brojeva VSP, na 1 037 strana izašlo je ukupno 170 radova iz različitih kategorija (tabela 1). Uobičajeno, najveći broj bio je iz kategorije *Originalni članci* (61,8%) i *Kazuistika* (17,1%), dok najmanji (po jedan u svakoj rubrici) iz kategorija *Prethodno saopštenje*, *Kratko saopštenje* i *Pismo uredniku*. I u 2010. godini, kao i u prethodnoj 2009. godini, najveći broj autora (73%) bio je iz tzv. civilnog sektora (autori iz Srbije i iz inostranstva), a preostalih 27% iz vojnosanitetskih ustanova, od čega 95% iz VMA. Oko 30% objavljenih radova bilo je na engleskom jeziku. S obzirom da se u 2011. godini planira primanje samo radova na engleskom jeziku, za očekivati je da će broj ovih radova u sledećoj godini biti značajno veći.

Moj lični utisak, kao glavnog i odgovornog urednika časopisa, ali i ostalih urednika – članova Uređivačkog odbora, jeste da se kvalitet primljenih i objavljenih radova sve više poboljšava. Razlog za ovo, svakako, jeste pooštavanje kriterijuma za prihvatanje radova, ali i veliki angažman, ne samo članova Uređivačkog odbora i Redakcije časopisa, već i brojnih spoljnih recenzenata, vodećih eksperata u svojim oblastima, koji su velikim delom zaslužni za podizanje kvaliteta časopisa na sadašnji nivo. Kao i uvek, njima se u ime Izdavača i Redakcije časopisa najtoplije zahvaljujem na uloženoj trudu i uspešnoj saradnji.

Recenzenti VSP u 2010. godini bili su naši uvažani akademici, profesori, docenti i naučni savetnici i saradnici (imena su navedena abecednim redom) (tabela 2).

Tabela 1

Struktura i broj objavljenih radova u Vojnosanitetskom pregledu u 2010. godini

Kategorija rada	Broj radova	%
Uvodnik	9	5,2
Prethodno saopštenje	1	0,6
Kratko saopštenje	1	0,6
Originalni članak	105	61,8
Opšti pregled	2	1,2
Aktuelna tema	11	6,5
Seminar praktičnog lekara	3	1,7
Kazuistika	29	17,1
Istorija medicine	2	1,2
Pismo uredniku	1	0,6
Godišnjice-jubileji	2	1,2
Prikaz knjige	3	1,7
Izveštaj sa stručnog skupa	1	0,6
Ukupno	170	100,0

¹ Dobrić S. A good beginning makes a good ending [editorial]. *Vojnosanit Pregl* 2009; 67(1):5-6 (Serbian).

Tabela 2

Recenzenti Vojnosanitetskog pregleda u 2010. godini

Ajdinović Boris Aleksić Dragan Aleksić Petar Aleksić Predrag Andelković Zoran Antić Branislav Apostolski Slobodan Arsenijević Nebojša Ašanin Ružica Avramović Siniša	Đurović Aleksandar Đurović Branislav Đurović Branka Elezović Ivo Filipović Nikola Garalejić Elijana Hajduković Zoran	Kostić Vladimir Kovačević Zoran Kozarski Jefta Kozomara Ružica Kronja Goran Lako Branislav Lazić Srđan Lazić Zoran Lazić Vojkan Lečić Toševski Dušica Lepić Toplica Ležajić Višnja Lopičić Zorka Lučić Miloš Ljubić Aleksandar	Pavlović Budimir Pavlović Milorad Pašić Srđan Perišić Nenad Peško Predrag Pešut Dragica Petronić Ivana Petronijević Milan Petrović Silvana Plavec Goran Plečaš Darko Popović Branislav Popović Nada Popović Zoran Preradović Miloje Prostran Milica Prvulov Svetislav Puzigaća Žarko	Stefanović Dara Stefanović Dušan Stepanović Petrović Ra- dica Stojanović Zdenka Stojković Novica Stojković Siniša Strnad Milica Šurbatović Maja Tambur Zoran Tarabar Dino Tatić Svetislav Tatomirović Željka Terzić Milan Todorović Milomir Todorović Aleksandar Todorović Ljubomir Todorović Zoran Tomanović Branka Tomić Ilija Tomić Zdenko Tošković Marija Toševski Jovo Trkuljić Miroslav Tukić Ljiljana
Bajčetić Milica Baletić Nenad Balint Bela Belić Branislava Berisavac Milica Bila Jelena Bojanić Vladmila Bokonjić Dubravko Bošković Bogdan Brkić Zlata	Elezović Ivo Filipović Nikola Garalejić Elijana Hajduković Zoran	Marjanović Marjan Marinković Nada Marković Dejan Matić Smiljana Matunović Radomir Mičić Sava Mikić Dragan Milić Jela Milenković Marina Milenković Svetislav Milosavljević Ivica Milović Novak Minić Predrag Mirković Darko Mirović Veljko Mišović Sidor	Radak Đorđe Radaković Sonja Radojčić Ljiljana Radonjić Vida Radosavljević Davorin Radosavljević Vladan Rađen Slavica Rafajlovski Sašo Raičević Ranko Rajšić Nenad Rakić Snežana Rakovčić Savčić Ljubica Ristanović Elizabeta Ristić Anđelka Ristić Ljubiša Roganović Zoran Romić Predrag Rosić Mirko	Todorović Zoran Tomanović Branka Tomić Ilija Tomić Zdenko Tošković Marija Toševski Jovo Trkuljić Miroslav Tukić Ljiljana
Cerović Snežana	Elezović Ivo	Nagorni Obradović Ljudmila Nedok Aleksandar Nestorović Branimir Nešković Aleksandar Nešković Nikolić Branka Nikolić Dragan Ninković Milica Novaković Marjan Nožić Darko	Sabo Ana Samarđžić Radomir Savić Miroslav Savić Slobodan Savić Snežana Sekulović Leposava Simić Ogrizović Sonja Simić Snežana Slavković Slobodan Slavković Zoran Stamatović Dragana Stamatović Novak Stambolović Vuk Stanić Vojkan Stanković Nebojša Stanković Snežana	Ušaj Knežević Slavica
Čaba Milenko Čabarkapa Milanko Čekanac Radovan Čolić Miodrag Čolović Radoje	Filipović Nikola Garalejić Elijana Hajduković Zoran			Vasiljević Nađa Vasiljević Zorana Višnjić Milan Vojvodić Danilo Vučetić Dušan Vučević Dragana Vučinić Slavica Vučinić Žarko Vučković-Opavski Na- taša Vukašinić Zoran Vuleta Gordana
Čuk Vladimir	Janković Borisav Janković Slobodan Ješić Rada Jokanović Milan Jovanović Dragan Jovanović Miloš Jovanović Simić Nadica Jović Jasna Jović Nebojša Jović Rajko			Zečević Radoš Zidverc Trajković Jasna
Daković. Dragana Dankuc Dragan Dedić Gordana Dergenc Ranko Dimić Nadežda Dimitrijević Jovan Dimković Nada Dobrić Silva Doder Radoje Draganjac Miroslav Dragojević-Simić Viktorija Dulović Olga	Kandolf Sekulović Lidija Kanjuh Vladimir Kilibarda Vesna Konstantinović Ljubica Konstantinović Vitomir Konstantinović Zora	Obradović Dragana Obradović Miljana Obradović Slobodan Obućina Đoko Opačić Goran Opinčal Stošić Tatjana Ostojić Miodrag		Živnić Slobodan Živić Saša Životić-Vanović Mirjana



VOJNOSANITETSKI PREGLED

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA

Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija

Tel/faks: +381 11 2669689

vsp@vma.mod.gov.rs

vmavsp@hotmail.com

Poziv na reklamiranje u 2011. godini

U prilici smo da vam ponudimo mogućnost oglašavanja i reklamiranja proizvoda i usluga u časopisu „Vojnosanitetski pregled“ (VSP). To je sigurno najbolji vid i najzastupljeniji način upoznavanja eventualnih korisnika sa vašim uslugama i proizvodima.

Časopis „Vojnosanitetski pregled“, zvanični organ lekara i farmaceuta Vojske Srbije, naučno-stručnog je karaktera i objavljuje radove iz svih oblasti medicine, stomatologije i farmacije. Radove ravnopravno objavljuju stručnjaci iz vojnih i civilnih ustanova i iz inostranstva. Štampa se na srpskom i engleskom jeziku. Časopis izlazi neprekidno od 1944. godine do sada. Jedini je časopis u zemlji koji izlazi mesečno (12 brojeva), na oko 100 strana A4 formata, a povremeno se objavljuju i tematski dodaci (suplementi). Putem razmene ili pretplate VSP se šalje u 23 zemlje sveta. Radove objavljene u VSP-u indeksiraju: *Science Citation Index Expanded (SCIE)*, *Journal Citation Reports/Science Edition*, *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (preko ove baze VSP je *on line* dostupan od 2002. godine u *pdf* formatu) i *Biomedicina Serbica*.

Cene reklama i oglasa u časopisu „Vojnosanitetski pregled“ u 2009. godini su:

1.	Oglas u crno-beljoj tehnici A4 formata za jedan broj	20 000,00 dinara
2.	Oglas u c/b tehnici A4 formata za celu godinu (11-12 brojeva)	200 000,00 dinara
3.	Oglas u boji A4 formata za jedan broj	35 000,00 dinara
4.	Oglas u boji A4 formata za celu godinu (11-12 brojeva)	330 000,00 dinara
5.	Oglas u boji na koricama K3 za jedan broj	50 000,00 dinara
6.	Oglas u boji na koricama K3 za celu godinu (11-12 brojeva)	455 000,00 dinara
7.	Oglas u boji na koricama K2 i K4 za jedan broj	55 000,00 dinara
8.	Oglas u boji na koricama K2 i K4 za celu godinu (11-12 brojeva)	530 000,00 dinara

Za sva objašnjenja, uputstva i ponude zainteresovani kontaktiraju redakciju časopisa „Vojnosanitetski pregled“. Sredstva se uplaćuju na žiro račun kod Uprave javnih plaćanja u Beogradu broj: 840-941621-02 **VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om) na adresu: Vojnosanitetski pregled, Crnotravska 17, 11000 Beograd; tel/faks: 011 2669 689, e-mail: vsp@vma.mod.gov.rs ili vmavsp@hotmail.com



Prelomi femura kod dece, epidemiologija i lečenje

Pediatric femur fractures, epidemiology and treatment

Lazar Petković, Igor Djan, Djordje Gajdobranski, Dušan Marić,
Mirjana Petković

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Klinika za dečju hirurgiju – Odeljenje ortopedije i traumatologije, Novi Sad, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Prelomi femura kod dece najčešće nastaju u različitim saobraćajnim udesima, u igri i sportskim aktivnostima i kod različitih patoloških stanja kosti. Dijagnoza je relativno jednostavna, podrazumeva anamnezu, klinički i radiografski pregled. Lečenje preloma femura kod dece je neoperativno ili operativno. Cilj ove studije bio je da se prikažu epidemiološke karakteristike preloma femura kod dece, tačnije u razvojnom dobu, sa posebnom analizom primenjenih metoda lečenja, kao i poređenje dobijenih podataka sa podacima iz literature. **Metode.** U evaluaciju su bili uključeni sledeći parametri: uzrast, pol, uzrok, vrsta i lokalizacija preloma femura, primenjeni tretman, kao i dužina hospitalizacije. **Rezultati.** Ispitivanjem je obuhvaćeno 143 preloma femura, 109 (76,2%) kod bolesnika muškog pola i 34 (23,8%) kod bolesnika ženskog pola. Uočen je statistički značajno veći broj povređenih muškog pola u odnosu na ženski pol ($p = 0,0001$). Prosečan uzrast dečaka u analiziranom periodu bio je $8,56 \pm 5,49$, a devojčica $8,68 \pm 4,93$ godina. Nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na uzrast ove dve grupe ($p = 0,758$). Najčešće su bili zastupljeni prelomi dijafile femura, kod 93 (65,03%) bolesnika. Slede, prelomi gornjeg dela, kod 30 (20,98%) bolesnika, i prelomi donjeg dela, kod 20 (13,99%) bolesni-

ka ($p = 0,0001$). Prelomi femura nastaju u igri i sportskoj aktivnosti kod 67 (46,8%) dece, u saobraćajnim nesrećama kod 64 (44,8%) dece, ili se radi o patološkim prelomima kod 12 (8,4%) dece. U lečenju preloma femura neoperativni postupci primenjeni su kod 82 (57,3%) bolesnika, a operativni postupci kod 61 (42,7%) bolesnika. Najzastupljeniji postupak bio je primena inicijalne kožne ili koštane trakcije, kod 71 (49,6%) bolesnika, nakon koje je sledila imobilizacija u koksofemoralnom gipsu, uglavnom kod mlađe dece. Osteosinteza sa intramedularnim elastičnim klinovima primenjena je kod 16 (11,2%) dece, a intramedularnim rigidnim klinovima (Küntscher) kod njih 19 (13,3%). Značajno duži period hospitalizacije zabeležen je kod transosealne trakcije (21 dan) u odnosu na druge tretmane uglavnom operativne i gips imobilizacije (5–10 dana). **Zaključak.** U mlađoj grupi dece standardni postupak lečenja preloma femura je primena koksofemoralnog gipsa, nakon prethodne kožne ili koštane ekstenzije. Lečenje intramedularnom osteosintezom elastičnim klinovima je savremeni pristup i standardno je prihvaćen u našem pristupu rešavanju preloma femura kod dece.

Ključne reči:

femur, prelomi; deca, predškolska; deca; adolescencija; ortopedске procedure; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Femur fractures in children most often occur as a consequence of traffic accidents, during play and sport activities, and due to different pathological states. Diagnosis is rather simple and it includes physical and radiographycal examination. Femur fractures treatment in children can be operative and unoperative, depending on several facts: age, localisation and type of fracture, joint injuries of soft tissues, the presence of other injuries (in polytrauma), economical and social aspects, ect. The aim of this study was to present epidemiological characteristics of pediatric femur fractures, that is in the stage of development, including a special analysis of the used treatment techniques, as well as the comparison of

the obtained data with those from the literature. **Methods.** The evaluation included following parameters: age, gender, cause, localisation and type of femur fracture, applied treatment and hospitalisation duration. **Results.** Among the presented 143 patients with femur fracture, 109 were boys and 34 were girls (3.2 : 1 ratio; $p = 0.0001$). Average age for both genders was 8.6 years, and no difference between boys and girls were found for the age ($p = 0.758$). In total, the most common fracture was diaphyseal fracture of femur in 93 (65.03%) patients. The second was proximal fracture in 30 (20.98%) patients, and the last distal fracture of the femur in 20 (13.99%) patients ($p = 0.0001$). Three main causes of femur fracture can be distinguished: during play and sport activities in 67 (46.8%) children, in traffic accidents in 64 (44.8%) children, and pathological

fractures in 12 (8.4%) children. Inoperative treatment was applied in 82 (57.3%) patients, and operative one in 61 (42.7%) patients. The most common treatment was traction, in 71 (49.6%) patients, followed by immobilization by hip spica cast mostly in young children. Intramedullar elastic nailing was applied in 16 (11.2%) cases, and intramedullar rigid nailing (Küntscher) in 19 (13.3%) cases. Significantly longer hospitalization period was detected after traction (21 days) comparing to other ways of treat-

ment, mainly operative or hip spica cast (5 to 10 days). **Conclusion.** In young children the standard treatment was hip spica cast after traction. Intramedullar elastic nailing is a modern trend accepted as standard in our approach to femur fracture treatment in children.

Key words:
femoral fractures; child, preschool; child; adolescent; orthopedic procedures treatment outcome.

Uvod

Prelomi butne kosti (femura) često su zastupljeni u dečjem uzrastu. Smatra se da čine oko 1,6% svih preloma. Dele se na prelome tela (dijafize), gornjeg (proksimalnog) i donjeg (distalnog) dela (okrajka) femura. Prelomi dijafize čine oko 2/3 svih preloma femura, a incidencija preloma 2,6 puta češća je kod dečaka nego kod devojčica¹. Prelomi proksimalnog dela femura su retki, a posledica su traume veće sile. Prelomi distalnog dela femura mogu biti izazovni zbog blizine hrskavice rasta i ograničenog prostora za internu fiksaciju².

Najčešće, prelomi femura nastaju u saobraćajnim nesrećama, zatim u igri i sportskim aktivnostima, u patološkim stanjima, a znatno ređe, prelomi mogu nastati u okviru tzv. sindroma zlostavljanja deteta i na rođenju³.

Dijagnoza je, bez obzira na uzrast, vrstu i težinu, relativno jednostavna. Podrazumeva anamnestičke podatke, klinički i radiografski (RTG) pregled. Ostali, savremeni, dijagnostički postupci, kao magnetna rezonanca (MR), kompjuterizovana tomografija (CT) i scintigrafija, nisu standardni^{4,5}.

Lečenje preloma femura kod dece zavisi od više činilaca: uzrasta, lokalizacije i vrste preloma, udruženih povreda mekih tkiva, postojanja drugih povreda (u okviru politraume), mogućnosti ustanove i lekara, ekonomskih i socijalnih uslova, itd^{1,4,5}. Do skoro je tretman preloma dijafize femura kod mlađe dece (0–5 godina), koksofemoralnim gipsom bio zlatni standard. Međutim, i pored istorijski dokazane uspešnosti, ova metoda nije bez mana^{5–7}. Isto tako, poznato je da je kod dece mlađeg uzrasta standardno lečenje preloma dijafize femura sa pomeranjem fragmenata, inicijalna kožna ili koštana trakcija (ekstenzija), u trajanju 2–4 nedelje, u cilju postepene (sukcesivne) ortopedске repozicije ulomaka, zatim kod radiografski registrovanog početnog zarastanja nastavak lečenja koksofemoralnom gipsanom imobilizacijom u toku daljeg perioda od 2 do 4 nedelje. Kožna ili koštana trakcija vezana je za značajno duži boravak u bolnici, tj. 2–4 nedelje, ali je manje rizičan postupak. Deca, koja su lečena ovom metodom, ne pohađaju školu sve dok traje lečenje, zavisna su od drugih lica što se tiče higijene, odlaska u toalet i presvlačenja^{1,4–7}. Primenom novih osteosintetskih materijala i operativnih tehnika, i u dečjem uzrastu sve je veći trend operativnog lečenja preloma femura, bez obzira na vrstu i lokalizaciju, pogotovo u starijem dečjem uzrastu (11–18 godina). Prednost operativnog lečenja je u brzjoj vertikalizaciji, mobilizaciji i kraćem boravku u bolnici, kao i ranijoj mogućnosti pohađanja škole. Korišćenje rigidnih intramedularnih klinova

ima ograničenu upotrebu zbog uskog intramedularnog kanala i potencijalnog oštećenja vaskularizacije^{1,8}. Spoljašnji skeletni fiksatori mogu biti dobro rešenje, ali postoje i određeni rizici, kao što su refraktura i infekcija⁹. Berger i sar.¹⁰ navode da, i pored dobrih rezultata neoperativnog načina lečenja, danas sve više se nastoji da se koriste i operativni postupci, posebno intramedularni elastični klinovi, s obzirom na značajne prednosti. U poslednje vreme, kao u odraslom uzrastu, preporučuje se primena tzv. unutrašnjih (samodimenzirajućih) fiksatora, prilagođenih uzrastu dece. Osnovni cilj lečenja preloma donjeg okrajka femura je da se postigne što precizniji anatomski položaj. Fiksacija Kiršnerovim iglama i transepifiznim šrafovim, paralelnim ravni hrskavice rasta, takođe, i spoljašnja fiksacija, mogu da omogućе zadovoljavajuću fiksaciju i stabilizaciju. U svakom slučaju, u toku lečenja preloma kosti, mora se voditi računa da primenjena tehnika ne utiče dodatno na oštećenje hrskavice rasta^{2,4,5}.

Cilj rada bio je da prikažu epidemiološke karakteristike preloma femura kod dece, tačnije u razvojnom dobu, sa posebnom analizom primenjenih metoda lečenja, kao i poređenje dobijenih podataka sa savremenim navodima u literaturi.

Metode

Ova retrospektivna studija uključila je hospitalizovane bolesnike sa prelomom femura, uzrasta 0–18 godina, kod kojih je sprovedeno lečenje na Ortopedsko-traumatološkom odeljenju Klinike za dečju hirurgiju, Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu, u periodu 2002–2007. godine. Prikazana serija obuhvatala je 143 bolesnika. Osnovne karakteristike svakog bolesnika analizirane su kroz medicinsku dokumentaciju u arhivi. U evaluaciju su bili uključeni sledeći parametri: uzrast, pol, uzrok, oblik i lokalizacija preloma femura, način lečenja i dužina bolničkog lečenja.

Sve statističke analize urađene su primenom kompjuterskog paketa Statistica, verzija 7.1.¹¹. Sve kontinualne varijable prikazane su kao srednja vrednost \pm standardna devijacija. Od statističkih testova primenjeni su χ^2 test i Studentov *t*-test.

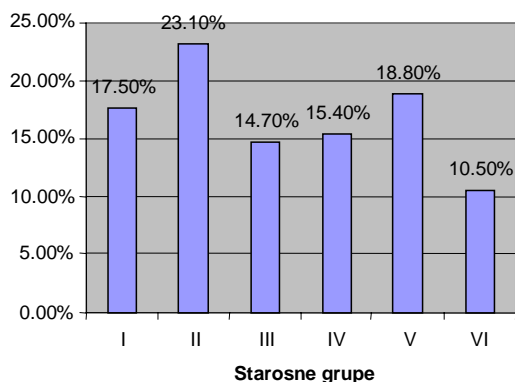
Rezultati

Studijom su obuhvaćena 143 deteta sa prelomima femura, bolnički lečena u Odeljenju dečije ortopedije i traumatologije Klinike za dečju hirurgiju u Novom Sadu. Od toga, 109 (76,2%) povređenih bilo je muškog pola, a preostala 34

(23,8%) deteta ženskog pola. Uočava se statistički značajno veći broj povređenih muškog u odnosu na ženski pol ($p = 0,0001$).

Prosečan uzrast dečaka u analiziranom periodu bio je $8,56 \pm 5,49$ godine, a devojčica $8,68 \pm 4,93$ godine. Nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na uzrast ove dve grupe ($p = 0,758$).

Prelomi femura najčešće su dijagnostikovani u grupi dece od 4 do 6 godina, 32 (23,1%), a najređe u grupi od 16 do 18 godina, 15 (10,5%) (slika 1).



Sl. 1 – Učestalost preloma femura prema uzrasnim grupama (I: 0–3 godine; II: 4–6 godina; III: 7–9 godina; IV: 10–12 godina; V: 13–15 godina; VI: 16–18 godina)

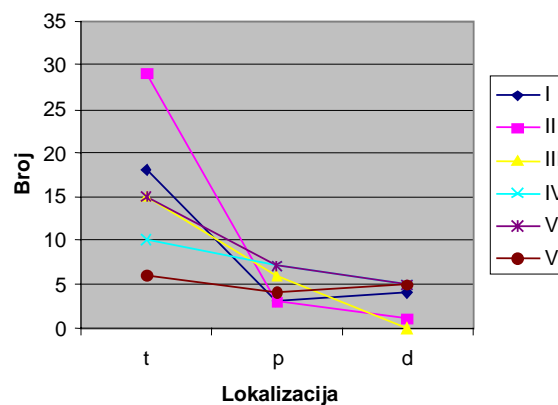
Ukupno su, za oba pola, najčešće bili zastupljeni prelomi dijafize femura, kod 93 (65,03%) bolesnika. Slede prelomi gornjeg dela femura, kod 30 (20,98%) bolesnika, a zatim prelomi donjeg dela femura, kod 20 (13,99%) bolesnika (tabela 1, slika 2). Kod dece muškog pola najzastupljenija lokalizacija preloma femura je dijafiza, 69 (63,3%) bolesnika, sledi prelom gornjeg, 24 (22,0%), zatim donjeg dela, 16 (14,7%) bolesnika. U grupi dece ženskog pola distribucija preloma u odnosu na lokalizaciju bila je: prelom dijafize femura kod 24 (70,6%), gornjeg okrajka kod šest (17,6%) i donjeg okrajka kod četiri (11,8%) devojčice (tabela 1).

Statističkom analizom nije uočena razlika u frekvencijama preloma tela femura između dečaka i devojčica, niti ra-

zlike u procentu preloma proksimalnog i distalnog okrajka femura između dečaka i devojčica ($p = 0,723$; $p = 0,656$ i $p = 0,703$).

U obe grupe uočava se statistički značajno veći broj preloma dijafize femura, u odnosu na prelome proksimalnog i distalnog okrajka ($p = 0,0001$) (tabela 1).

Uočeno je značajno više preloma dijafize femura u grupama dece od 0 do 3 godine i od 4 do 6 godina u odnosu na sve ostale grupe ($p = 0,041$) (slika 2).



Sl. 2 – Zbirni prikaz učestalosti lokalizacije preloma femura prema uzrasnim grupama (I: 0–3 godine; II: 4–6 godina; III: 7–9 godina; IV: 10–12 godina; V: 13–15 godina; VI: 16–18 godina)

U prikazanoj studiji definisana su tri uzroka preloma femura: u toku igre i sportske aktivnosti, 67 (46,8%) dece, u saobraćajnim nezgodama, 64 (44,8%) dece, i patološki prelomi, 12 (8,4%) dece. Prelomi dijafize femura najčešće su nastajali u nezgodama u toku igre, 49 (52,7%) dece. Prelomi proksimalnog dela, 13 (43,3%) dece, i distalnog dela femura, 11 (55,0%) dece, najčešće su nastajali u saobraćajnim nezgodama. Patološki prelomi najmanje su bili zastupljeni kod sve tri lokalizacije preloma femura, a prema lokalizaciji na prvom mestu bio je proksimalni okrajak, kod 7 (58,3%) dece, zatim dijafiza, kod 4 (33,3%) dece, i distalni okrajak, kod 1 (8,3%) dece (tabela 2).

Tabela 1
Prikaz učestalosti preloma femura prema lokalizaciji kod dečaka i devojčica

Pol	Lokalizacija preloma femura [n (%)]			Ukupno
	Telo	Proksimalni	Distalni	
Dečaci	69 (63,3)	24 (22)	16 (14,7)	109 (100)
Devojčice	24 (70,6)	6 (17,6)	4 (11,8)	34 (100)
Ukupno	93 (65,03)	30 (20,98)	20 (13,99)	143 (100)
<i>p</i>	0,723	0,656	0,708	0,0001**

Tabela 2

Lokalizacija preloma femura i uzrok preloma				
Lokalizacija preloma	Akcident u toku igre i sportske aktivnosti (n)	Patološki prelom (n)	Saobraćajna nezgoda (n)	Ukupno (n)
Telo	49*	4	40*	93
Proksimalni okrajak	10	7	13*	30
Distalni okrajak	8	1	11*	20
Ukupno	67	12	64	143

* $p < 0,05$

U lečenju preloma femura, u prikazanoj grupi dece, neoperativni postupci primenjeni su kod 82 (57,3%) deteta, a operativni postupci kod 61 (42,7%) deteta. U odnosu na ukupan broj lečenih, od neoperativnih metoda lečenja primenjena je imobilizacija u koksofemoralnom gipsu kod 11 (7,7%) dece, inicijalna kožna trakcija kod 29 (20,3%) dece, koštana trakcija kod 42 (29,4%) dece, nakon koje je sledila imobilizacija u koksofemoralnom gipsu kod 71 (49,6%) deteta (tabela 3, slika 3).

Od operativnih postupaka primenjena je osteosinteza sa intramedularnim elastičnim klinovima kod 16 (11,2%) dece, intramedularnim rigidnim klinovima (Küntscher) kod 19 (13,3%) dece, osteosinteza pločicama kod šestoro (4,2%) dece i Kiršnerovim iglama kod 14 (9,8%) dece i spoljašnjim fiksatorima kod šestoro (4,2%) dece (tabela 3, slika 5).

U tretmanu preloma dijafize, u odnosu na lečenje preloma proksimalnog i distalnog dela femura, registrovana je statistički značajno veća učestalost primene intramedularne osteosinteze elastičnim klinovima, 14 (15,1%) dece, zatim

Kinčerovim klinovima, 17 (18,3%) dece, kao i veća primena perkutane i koštane trakcije, 54 (58,0%) deteta. Uočena je statistički značajno veća primena metode koštane trakcije u lečenju preloma proksimalnog okrajka femura, 12 (40,0%) dece u odnosu na distalni okrajak, dva (10,0%) deteta (slika 3).

Zastupljenost postupaka lečenja u odnosu na uzrast, prikazana je u tabeli 3. Uočava se statistički značajno veća primena perkutane trakcije kod uzrasta od 0 do 6 godina u odnosu na ostale grupe, kao i koštane (transosealne) trakcije u grupi uzrasta od 4 do 6 godina u odnosu na ostale grupe.

Korelacijom između primenjenog tretmana preloma femura i dužine perioda hospitalizacije pokazan je značajno duži period hospitalizacije kod transosealne trakcije u odnosu na gips imobilizaciju, osteosintezu pločicama i Kiršnerovim iglama, kao i osteosintezu intramedularnim elastičnim klinovima, što je prikazano u tabeli 4. Iz ovog dela studije izuzeto je lečenje metodom spoljašnje skeletne fiksacije šestoro (4,2%) dece, jer se radilo o ekstremno dugom trajanju lečenja kod dece sa udruženim i komplikovanim povredama,

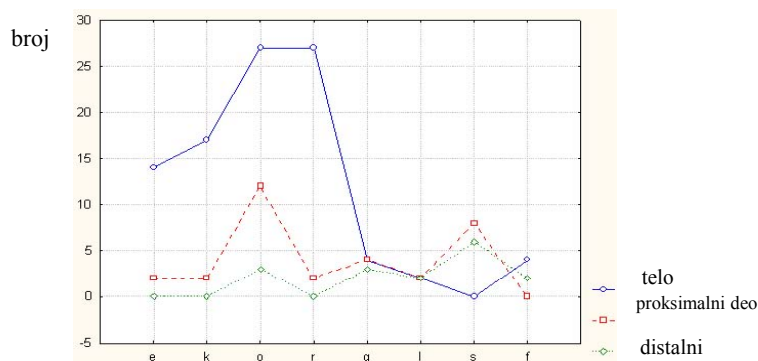
Tabela 3

Zastupljenost postupaka lečenja preloma femura u odnosu na uzrast

Uzrast	e	k	o	r	g	l	s	f
0-3	1	0	4	18*	2	0	0	0
4-6	2	1	17*	11*	2	0	0	0
7-9	2	3	9	0	2	2	3	0
10-12	2	2	9	0	2	1	4	2
13-15	6	10	2	0	2	2	3	2
16-18	3	3	1	0	1	1	4	2
Ukupno	16	19	42	29	11	6	14	6

* $p < 0,05$;

e – intramedularni elastični klinovi; k – intramedularni rigidni klinovi; o – koštana (transosealna) trakcija; r – perkutana trakcija; g – gips imobilizacija; l – osteosinteza pločicama; s – osteosinteza Kiršnerovim iglama; f – spoljašnji skeletni fiksator



Sl. 3 – Prikaz učestalosti lečenja preloma femura (x-osa: e – intramedularni elastični klinovi; k – intramedularni rigidni klinovi; o – koštana (transosealna) trakcija; r – perkutana trakcija; g – gips imobilizacija; l – osteosinteza pločicama; s – osteosinteza Kiršnerovim iglama; f – spoljašnji fiksator)

Tabela 4

Trajanje bolničkog lečenja (dani) odnosu na vrstu tretmana preloma femura

Lečenje	$\bar{x} \pm SD$	Medijana	Opseg
Intramedularni elastični klinovi	5,45 ± 1,03	5	4-7
Intramedularni rigidni klinovi	10,53 ± 2,35	10	8-16
Koštana (transosealna) trakcija*	22,09 ± 5,44	21	7-31
Perkutana trakcija*	20,03 ± 5,01	20	7-30
Gips imobilizacija	5,88 ± 3,65	6	1-10
Osteosinteza pločicama	10,30 ± 5,27	10	2-19
Osteosinteza Kiršnerovim iglama	6,50 ± 2,22	6	2-10

* $p < 0,05$

kao i politraumi, a na dužinu bolničkog lečenja značajnije su uticali ovi faktori nego metoda spoljašnje skeletne fiksacije.

Diskusija

U Klinici za dečju hirurgiju Odeljenja dečije ortopedije i traumatologije u periodu od 2002. do 2007. godina, registrovano je 143 dece sa dijagnozom preloma femura, što čini 40,11% preloma donjih ekstremiteta koji su bolnički lečeni. Uočen je statistički značajno veći broj povređenih muškog pola (76,2%) nego ženskog (23,8%), što se može objasniti većom aktivnošću dečaka u periodu detinjstva i adolescencije, kao i načinom igre, sportskim aktivnostima dečaka, kao i njihovo veće učešće u saobraćaju (u ulozi pešaka, vozača bicikla i motocikala). U literaturi se navodi da je u uzrastu od 2 do 18 godina prelom femura 2,6 puta češći kod dečaka¹². Sličan odnos nađen je u populaciji dece sa prelomom femura u Holandiji (2 : 1)¹³. U prikazanoj seriji učestalost preloma femura dečaka je veća, iznosi 3,2 : 1 u odnosu na devojčice.

Nije uočena statistički značajna razlika u odnosu na prosečan uzrast između ove dve grupe. Prosečan uzrast u prikazanom uzorku bio je 8,5 godina. To je nešto više u odnosu na populaciju dece sa prelomom femura u Holandiji¹⁰, gde je prosečan uzrast 7,0 godina, a približno isti analiziranom uzorku dece sa prelomom femura u Njujorku, koji prikazuju Greisberg i sar.¹⁴, gde je isti 8,8 godina.

Najzastupljenija lokalizacija kod preloma femura je dijafiza, 65,03%, sledi prelom proksimalnog dela, 20,98%, i distalnog dela, 13,99%. To je slično navodima iz literature u pogledu preloma dijafize femura kod dece⁸. Suprotno ovome, u analizi opšte populacije u Švedskoj, Hedlund i sar.¹⁵ pokazuju da se najčešći prelom javlja u proksimalnom delu femura.

U studiji je utvrđeno da je prelom dijafize femura najčešće uzrokovan nezgodama u toku igre, a prelom proksimalnog i distalnog dela femura saobraćajnim nesrećama. Patološki prelom femura, prema rezultatima, bio je najmanje zastupljen kod sve tri lokalizacije¹⁵, dok je najčešći uzrok preloma femura bio saobraćajna nezgoda, što je u korelaciji sa nalazom da je prelom proksimalnog dela femura najčešći. Takođe, saobraćajna nezgoda bila je najčešći uzrok preloma femura u populaciji dece starije od šest godina, a na drugom mestu bila je sportska povreda.

Prelom femura u analiziranom periodu najčešće je dijagnostikovano u uzrasnoj grupi od 4 do 6 godina (23,10%), a najređe u grupi dece od 16 do 18 godina (10,50%). Uočeno je statistički značajno više preloma dijafize femura u uzrasnim grupama od 0 do tri godine i od četiri do šest godina u odnosu na sve ostale uzrasne grupe dece.

Sigurnost i efikasnost u izboru lečenja su primarni principi. Poštovan je individualni pristup, kao i opšti princip da je optimalni stav u lečenju preloma femura uslovljen uzrastom deteta, lokalizacijom i vrstom preloma, mogućnostima ustanove i lekara koji sprovodi lečenje, kao i socijalnim (porodičnim) uslovima^{5, 8, 16}. U lečenju preloma femura primenjivani su neoperativni (57,3%) i operativni postupci (42,7%). U prikazanom uzorku, u lečenju preloma dijafize u

odnosu na lečenje preloma proksimalnog i distalnog okrajka femura, uočena je statistički značajno veća primena intramedularne osteosinteze elastičnim klinovima (15,1%), kao i Kinčerovog klina (18,3%), takođe, i veća primena perkutane (29,0%) i koštane trakcije (29,0%). Ovakav nalaz je očekivan, s obzirom na to da se prelom distalnog dela femura ne tretira primenom intramedularne osteosinteze elastičnim i rigidnim klinovima, već se najčešće leči osteosintezom ulomaka sa Kiršnerovim iglama ili pločicom, jer bi, u suprotnom, moglo doći do povreda hrskavice rasta^{16, 17}. Uočena je statistički značajno veća primena metode lečenja preloma proksimalnog okrajka femura, u odnosu na distalni, koštanim (transosealnom) trakcijom (40,0% : 10,0%). Prema Gardner-u i sar.¹ prelom proksimalnog i distalnog dela femura najčešće se leči osteosintezom, primenom spoljašnjih skeletnih fiksatora i pločica. U analizi lečenja preloma femura kod različitih uzrasnih grupa uočena je statistički značajno veća primena metode perkutane trakcije u grupi od 0 do šest godina u odnosu na sve ostale uzrasne grupe. Neki autori u najmlađoj grupi dece, od 0 do četiri godine, preporučuju standardnu primenu koksofemoralnog gipsa^{1, 10}. Gardner i sar.¹ preporučuju primenu intramedularne fiksacije rigidnim klinovima kod povređenih u uzrastu preko 12 godina, a u grupi od pet do 12 godina intramedularnu osteosintezu elastičnim klinovima. Berger i sar.¹⁰ preporučuju lečenje preloma femura intramedularnom osteosintezom rigidnim klinovima kod dece uzrasta preko 15 godina, dok u grupi od četiri do 15 godina predlažu tretman elastičnim klinovima. Fyodorov i sar.¹⁸ sugerišu da operativno lečenje osteosinteze koštanih ulomaka pomoću pločica kod dece od četiri do 15 godina može imati mana u vidu velike incizije i oštećenja mišića. Tretman intramedularnom osteosintezom elastičnim klinovima je primarni izbor u većini evropskih i severnoameričkih centara, u kojima se prelom femura kod dece leči¹⁹.

Publikovana srednja vrednost dužine hospitalizacije pri primeni osteosinteze intramedularnim elastičnim klinovima iznosi 19 dana, kao i mnogo brži povratak u školu i svakodnevnim aktivnostima pri ovom tretmanu^{14, 20}. U našoj prikazanoj seriji srednja dužina perioda hospitalizacije pri istom tretmanu bila je značajno kraća (pet dana). Zbog toga, kao i zbog drugih prednosti (ekstrafokalni i perkutani pristup itd), opredeljeni smo za ovu vrstu operativnog rešavanja preloma femura, naravno u odgovarajućim prihvaćenim indikacijama i u uzrastu dece preko šest godina.

Zaključak

U mlađoj grupi dece standardni postupak lečenja preloma femura je primena koksofemoralnog gipsa, nakon prethodne kožne ili koštane ekstenzije.

Primenom novih osteosintetskih materijala i operativnih tehnika i u dečjem uzrastu sve je izraženiji trend operativnog lečenja preloma femura, bez obzira na vrstu i lokalizaciju, pogotovo u starijem uzrastu dece. Prednost operativog lečenja je u brzjoj vertikalizaciji i mobilizaciji, kraćem boravku u bolnici, i bržem vraćanju u školu.

L I T E R A T U R A

1. Gardner MJ, Lawrence BD, Griffith MH. Surgical treatment of pediatric femoral shaft fractures. *Curr Opin Pediatr* 2004; 16: 51–7.
2. Sabharwal S. Role of Ilizarov External Fixator in the Management of Proximal/Distal Metadiaphyseal Pediatric Femur Fractures. *J Orthop Trauma* 2005; 19: 563–9.
3. Petković L. Injuries and their prevention. In: Rončević N, Stojadinović S, editors. Adolescent health and development. Novi Sad: Crveni krst Vojvodine; 2008. p. 139–46. (Serbian)
4. Petković L. Injury to bones and joints in children. Chapter III. In: Borišev V, editor. Current problems in pediatric trauma. Monograph-54. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2000. p. 61–73. (Serbian)
5. Petković L. Pediatric bones fractures characteristics and the major techniques of their treatment. In: Gajdo-branski Đ, editor. modern principles of treating fractures in children and elderly. Novi Sad: Centar za kontinuiranu edukaciju, Medicinski fakultet Novi Sad; 2007. p. 17–26. (Serbian)
6. Buckley SL. Current trends in the treatment of femoral shaft fractures in children and adolescents. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 338: 60–73.
7. Huges BF, Sponseller PD, Thompson JD. Pediatric femur fractures: effects of spica cast treatment on family and community. *J Pediatr Orthop* 1995; 15: 457–60.
8. Pajić D, Tomašević V, Petković L. Pediatric long bones fractures in polytrauma. Novi Sad: Medicinski Pregled; 1992; Suppl 1: 53–6.
9. Skaggs DL, Leet AI, Money MD, Shaw BA, Hale JM, Tolo VT, et al. Secondary fractures associated with external fixation in pediatric femur fractures. *J Pediatr Orthop* 1999; 19(5): 582–6.
10. Berger P, De Graaf JS, Leemans R. The use of elastic intramedullary nailing in the stabilisation of paediatric fractures. *Injury* 2005; 36(10): 1217–20.
11. StatSoft Inc. Statistica, data analysis software system version 7.1. [Cited 28 April 2008]. Available from: www.statsoft.com
12. Hinton RY, Lincoln A, Crockett MM, Sponseller P, Smith G. Fractures of the femoral shaft in children: Incidence, mechanisms, and sociodemographic risk factors. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 500–9.
13. Pape HC, Krettek C, Friedrich A, Pobleman T, Simon R, Tscherne H. Long-term outcome in children with fractures of the proximal femur after high-energy trauma. *J Trauma* 1999; 46(1): 58–64.
14. Greisberg J, Bliss MJ, Ebersson CP, Solga P, d'Amato C. Social and economic benefits of flexible intramedullary nails in the treatment of pediatric femoral shaft fractures. *Orthopedics* 2002; 25: 1067–70.
15. Hedlund R, Lindgren U. Epidemiology of diaphyseal femoral fracture. *Acta Orthop Scand* 1986; 57: 423–7.
16. Micić I, Mitković M, Mladenović D, Karalejić S, Milenković S, Gajdo-branski Đ. Modern principles of treating fractures in children and elderly. Novi Sad: Centar za kontinuiranu edukaciju, Medicinski fakultet Novi Sad; 2007. (Serbian)
17. Marić D, Petković L, Marić LD, Stanković M, Živković D. Periosteum and fractures in the stage of development. *Medicina Danas* 2003; 2(1–2): 88–93. (Serbian)
18. Fyodorov I, Sturm PF, Robertson Jr WW. Compression-plate fixation of femoral shaft fractures in children aged 8 to 12 years. *J Pediatr Orthop* 1999; 19: 578–81.
19. Flynn J, Moroz L, Launay F. An international multicenter analysis of complications of elastic stable intramedullary nailing of paediatric femur fractures. Podium Presentation; POSNA Annual Meeting; 2004 April 27- May 4. St Louis, MO; 2004.
20. Timothy P, Carey MD. Paediatric Femoral Fracture Treatment - Rigid Intramedullary Nailing. 65th Annual Meeting of the Canadian Orthopaedic Association; 2010 June 17–20; Edmonton.

Prilmen 31. III 2009.
Revidiran 28. VII 2010.
Prihvaćen 6. VIII 2010.



In vitro ispitivanje adsorpcije vitamina B₁, B₂ i B₆ na zeolit

In vitro study of vitamins B₁, B₂ and B₆ adsorption on zeolite

Zorica Basić*, Vesna Kilibarda[†], Silva Dobrić[‡], Radmila Resanović[§]

Vojnomedicinska akademija, *Institut za higijenu, [†]Centar za kontrolu trovanja, [‡]Institut za naučne informacije, Beograd, Srbija; [§]Veterinarski fakultet, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Zeoliti su hidratisani alumosilikati alkalnih i zemnoalkalnih katjona koji imaju dugu trodimenzionalnu kristalnu strukturu. Preparati na bazi zeolita koriste se za adsorpciju toksičnih materija organskog i neorganskog porekla i nalaze sve širu primenu u veterinarskoj i humanoj medicini i farmaciji. Cilj ovog rada bio je ispitivanje sposobnosti zeolita da adsorbuje vitamine B₁, B₂ i B₆ u kiselom i neutralnom rastvoru, kao i karakteristike tog procesa (saturabilnost, reverzibilnost i konkurentnost).

Metode. Za određivanje vitamina B₁, B₂ i B₆ korišćena je HPLC metoda, uz primenu fluorescentnog detektora. Separacija analita izvedena je primenom reverznofazne metode na koloni C18. U *in vitro* uslovima vršeno je ispitivanje uticaja pH (2 i 7), koncentracije rastvora vitamina (1, 2 i 5 mg/L), dužine kontakta sa zeolitom (0–180 min) i konkurentnosti katjona na kapacitet izmene koji se postiže u kontaktu medijuma i zeolita, kao i moguća desorpcija vitamina promenom pH vrednosti rastvora pri temperaturi od 37 °C. Uticaj konkurentnosti jona na stepen adsorpcije vitamina B₁, B₂ i B₆ na zeolit ispitivana je dodavanjem standardne hrane za tov pilića sa definisanim sadržajem ispitivanih vitamina u rastvor zeolita pH = 2 i pH = 7.

Rezultati. Vitamini B₁, B₂ i B₆ bili su stabilni u rastvoru pH = 2 i 7 na 37 °C, u vremenskom intervalu praćenja do 180 min. U kiselom rastvoru vitamina, dodatkom 1% zeo-

lita, koncentracija vitamina značajno je opadala prvih 10 min, a nakon 30 minuta neznatno za sve tri posmatrane koncentracije. U neutralnom rastvoru, dodatkom 1% zeolita, sniženje koncentracije vitamina bilo je nešto manje nego u kiselom rastvoru, ali, takođe, značajno prvih 10 min. Ustanovljeno je da zeolit koji je adsorbovao vitamine u kiselom rastvoru prenet u neutralan rastvor, nakon 30 min ekstrakcije na 37 °C, otpušta značajnu količinu adsorbovanih vitamina. Vitamini B₁, B₂ i B₆ iz hrane u rastvoru pH = 2 na 37 °C, posle 30 minuta kontakta, značajno su adsorbovali na zeolit (21,87%, 20,15% i 4,53%, redom), dok je u neutralnom rastvoru izostala njihova statistički značajna adsorpcija. **Zaključak.** Postoji značajna adsorpcija vitamina B₁, B₂ i B₆ na zeolit u kiselom i neutralnom rastvoru na 37 °C već posle 10 min kontakta. Adsorpcija je ireverzibilna u pojedinačnim rastvorima, a reverzibilna nakon promene pH rastvora iz kiselog u neutralan. U neutralnom rastvoru postoji značajna konkurentnost jona za adsorpciju vitamina B₁, B₂ i B₆ na zeolit, pa ne dolazi do njihove statistički značajne adsorpcije, za ralik od kiselog rastvora u kome je konkurentnost manja i zeolit značajno adsorbuje ove vitamine, premda u znatno manjem stepenu od onog, u uslovima odsustva konkurentnih jona.

Ključne reči:

zeoliti; adsorpcija; vitamin B₁; vitamin B₂; vitamin B₆; hromatografija, tečna, pod visokim pritiskom.

Abstract

Background/Aim. Zeolites are the hydrated aluminosilicates of alkali and earthalkali cations, which have a long three-dimensional crystal structure. Preparations on the basis of zeolites are used for adsorption of organic and nonorganic toxic substances and they, also, find more and more use in veterinary and human medicine and pharmacy. The aim of this study was to evaluate the possibilities of zeolite to adsorb vitamins B₁, B₂ and B₆ in acid and neutral solutions, as well as the characteristics of the process (saturability, reversibility and competitiveness). **Methods.** The specific and sensitive HPLC method with fluorescent detector was used for determination of vitamins B₁, B₂ and B₆. Analyte separation and detection were carried out by applying the

reverse-phase method on column C18. An *in vitro* experiment was done by testing the influence of pH value (2 and 7), concentration of vitamin solution (1, 2 and 5 mg/L), the length of contact with zeolite (10–180 min) and cation competitiveness on the exchange capacity, which is achieved by media and zeolite contact, as well as a possible vitamins desorption through changing pH value of the solution at 37 °C. Ion competitiveness was examined by adding commercial feed mixture (grower) with a defined content of the examined vitamins in zeolite solutions the pH = 2 and pH = 7. **Results.** Vitamins B₁, B₂ and B₆ were stable in both pH=2 and pH = 7 solutions at 37 °C, in the defined time intervals. In acid solution concentrations of vitamins significantly declined in the first 10 min, with no significant decline in further 30 min for all the three concentrations

testch. In neutral solution, after the addition of 1% zeolite, decrease in vitamins concentrations was slightly lower than in acid solution, but also significant in the first 10 min of the contact with zeolite. It was found that zeolite, which adsorbed vitamins in acid solution, transferred in the neutral one released a significant quantity of adsorbed vitamins after 30 min of extraction on 37 °C. Vitamins B₁, B₂ and B₆ from a commercial feed mixture in pH = 2 solution, at 37 °C, were significantly adsorbed on zeolite after 30 min of the contact (21.87%, 20.15% and 4.53%, respectively), while in neutral solution there was no statistically significant adsorption. **Conclusion.** Zeolite significantly adsorbs vitamins B₁, B₂ and B₆ in acid and neutral solutions at 37 °C, al-

ready in the first 10 min of the contact. Adsorption was irreversible, but partly reversible after changing pH from acid to neutral. This is a significant ions competition for adsorption on zeolite in neutral solution, so no statistically significant vitamins B₁, B₂ and B₆ adsorption occurs, while in acid solution competition is less, thus zeolite significantly adsorbs these vitamins, although in less degree than in conditions with no concurrent ions.

Key words:
zeolites; adsorption; thiamine; riboflavin; vitamin B₆; chromatography, high pressure liquid.

Uvod

Zeoliti su kristalni, hidratirani alumosilikati alkalnih i zemnoalkalnih katjona koji poseduju beskonačnu trodimenzionalnu kristalnu strukturu. Karakterišu se sposobnošću da gube i primaju vodu i izmenjuju neke od svojih konstitutivnih katjona jonima iz rastvora elektrolita, bez većih promena strukture¹. Kapacitet katjonske izmene prirodnih zeolita je funkcija stepena supstitucije silicijuma aluminijumom u tetraedarskoj mreži, a zavisen je i od dimenzije kanala, oblika i veličine jona, gustine naelektrisanja i valence jona sastava elektrolita. Kristalni zeoliti su pogodni adsorberi i karakterišu se slobodnom zapreminom od 20 do 50% i velikom specifičnom površinom. Velike šupljine i ulazni kanali zeolitskog minerala popunjeni su molekulima vode koji grade hidratacione sfere oko izmenjivih katjona. Reakcije jonske izmene su povratne, slede zakon o dejstvu masa i, kinetički posmatrano, ove reakcije su difuzioni procesi. U praktičnim uslovima, na kapacitet izmene, koji se postiže u kontaktu medija i zeolita, mogu uticati brojni parametri kao što su: pH vrednost, temperatura, konkurentnost katjona, izbor rastvarača, vrste prisutnih katjona i koncentracija rastvora²⁻⁴. Osim prirodnih, postoje i sintetski zeoliti sa poboljšanim adsorptivnim svojstvima⁵.

Modifikovani mineralni adsorbenti nalaze sve širu primenu u veterinarskoj i humanoj medicini i farmaciji⁶⁻⁹. U veterini zeoliti se često koriste kao dodatak ishrani životinja prilikom toga u cilju adsorpcije toksičnih materija organskog i neorganskog porekla. Međutim, zbog mogućnosti da zeoliti adsorbuju i nutritivne sastojke hrane, poslednjih godina vrše se ispitivanja sposobnosti zeolita da vežu na sebe različite supstance neophodne za rast i razvoj organizma. Tako npr, vršena su ispitivanja uticaja zeolita na sadržaj vitamina A i E u krvi goveda i ovaca nakon primene hrane bez i sa zeolita i nije nađena statistički značajna razlika u sadržaju pomenutih vitamina s obzirom na prisustvo, odnosno odsustvo zeolita¹⁰. Kada su u pitanju hidrosolubilni vitamini, vršena su ispitivanja adsorptivnog efekta zeolita na vitamin B₆ u *in vitro* uslovima i ustanovljeno je da između različitih vrsta zeolita postoji značajna razlika u adsorpciji ovog vitamina¹¹.

Vitamini se nalaze u namirnicama u različitim količinama, ali je njihov fiziološki efekat uvek veoma značajan. Za vitamine grupe B karakteristično je da, iako su različite he-

mijske strukture, imaju nekoliko sličnih osobina: funkcionišu kao koenzimi u različitim enzimskim sistemima, sadržani su u istim namirnicama i, s obzirom na to da su rastvorljivi u vodi, ne zadržavaju se duže u organizmu. Sadržaj vitamina B₁, B₂ i B₆ kreće se u rasponu od nekoliko mikrograma do nekoliko miligrama u 100 g namirnice. U cilju optimalnog unosa vitamina postoji nekoliko naučno zasnovanih stavova i preporuka o prosečnim potrebama za pojedinim vitaminima. Američka Nacionalna akademija nauka izdala je tabele koje sadrže preporučene dnevne unose za pojedine vitamine i mineralne materije (*Recommended Dietary Allowances* – RDA). Ove vrednosti koriste se kao osnova za procenu potreba za vitaminima i mineralima¹².

Vitamin B₂ i vitamin B₆ poseduju osobinu prirodne fluorescencije, a vitamin B₁ može se pogodnim agensom derivatizovati do tioroma, jedinjenja koje fluorescira. Zbog toga je fluorimetrija oficijalna detekciona metoda za ovu grupu vitamina. Međutim, kombinacijom separacione instrumentalne tehnike za razdvajanje (tačna hromatografija) sa fluorescentnim detektorom, kao detekcionim sistemom, postižu se optimalni uslovi za pouzdanu kvantifikaciju, dobru osetljivost i selektivnost¹³⁻¹⁸.

Cilj ovog rada bio je da se ispita mogućnost adsorpcije vitamina B₁, B₂ i B₆ na zeolit u rastvoru pH = 2 i pH = 7, na temperaturi 37 °C, kao i karakteristike tog procesa (saturabilnost, reverzibilnost i konkurentnost).

Metode

U eksperimentu korišćen je zeolit sa preko 90% zeolitskog minerala klinoptilolita (Minazel plus, Patentkomerc, Beograd). Kao izvor konkurentnih jona korišćena je komercijalna hrana za ishranu brojlera (Grover 19%, Beograd), sa tačno određenim sadržajem vitamina.

Za analizu vitamina upotrebljen je analitički standard vitamina B₁, B₂ i B₆ (Sigma Co, St Louis, MO, USA), metanol HPLC čistoće (Merck, Nemačka), voda HPLC čistoće (demineralizovana voda prečišćena na komercijalnom Millipore Milli Q sistemu), dok su ostale korišćene supstance bile čistoće *pro analysis* (p.a.).

Za određivanje vitamina B₁, B₂ i B₆ korišćen je HPLC sistem sa fluorescentnim detektorom, sledećih karakteristika: pumpa – Waters M600 E, izokratsko eluiranje; injektor –

Rheodyne 7125, petlja 20 μL ; analitička kolona – Nucleosil 50-5 C18; detektor – RF-535 Shimadzu, Fluorescence HPLC monitor; mobilna faza – za B₁ i B₂ 450 mL CH₃OH + 620 mL 5 mM CH₃COONH₄, za B₆ 250 mL CH₃OH + 770 mL 5 mM heksansulfonska kiselina; protok – 0,8 mL/min; temperatura kolone ~20 °C; talasne dužine – za B₁: $\lambda_{\text{ex}} = 370 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 430 \text{ nm}$; za B₂: $\lambda_{\text{ex}} = 450 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 530 \text{ nm}$; za B₆: $\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$, $\lambda_{\text{em}} = 392 \text{ nm}$; aktivacija/obrada podataka – Shimadzu C-R4A CHROMATOPAC.

Određivanje sadržaja vitamina B vršeno je metodom standardne krive. Za analizu pripremani su rastvori vitamina za ispitivanje limita detekcije i limita kvantifikacije (niz rastvora od 0,01 do 0,05 $\mu\text{g/mL}$), kao i rastvori za kalibracionu krivu (0,05, 0,10, 0,25, 0,50, 1,00 i 5,00 $\mu\text{g/mL}$).

Vrednost površine pika za svaku koncentraciju predstavljala je srednja vrednost četiri uzastopna merenja. Preciznost HPLC metode za određivanje vitamina B₁, B₂ i B₆ ispitana je za koncentraciju 0,5 $\mu\text{g/mL}$, nakon šest injiciranja. Za određivanje prinosa obe metode izvedeno je deset nezavisnih analiza rastvora standarda vitamina B₁, B₂ i B₆ za koncentraciju 0,5 $\mu\text{g/mL}$. Za određivanje sadržaja vitamina B₁ bilo je potrebno izvršiti oksidaciju tiamina do tiohroma alkalnim rastvorom kalijumfericijanida.

Za eksperimentalni model uzeti su elektroliti slični sokovima digestivnog trakta – rastvor natrijumhlorida i hlorovodonične kiseline. Da bi se ispitao uticaj pH sredine na adsorpcione karakteristike zeolita, ispitivanja su vršena pri pH = 2 i pH = 7. Vršeno je određivanje sadržaja vitamina koncentracija 1, 2 i 5 $\mu\text{g/mL}$ u vremenskim intervalima od 10, 30, 60 i 180 minuta u rastvorima elektrolita bez i sa dodatkom 1% zeolita, na 37 °C.

Za ispitivanje uticaja drugih jona na adsorpcione karakteristike zeolita prema vitaminima grupe B pripremljena je 10% suspenzija smeše za ishranu brojlera i 1% zeolita u kiselom i neutralnom rastvoru elektrolita. Određivanje sadržaja vitamina vršeno je nakon 30 minuta ekstrakcije iz smeše ek-

strakcionim rastvorima pH = 2 i pH = 7, kao i nakon istog vremena kontakta sa zeolitom. Centrifugiranjem i prenošenjem zeolita nakon adsorpcije vitamina iz rastvora pH = 2 u rastvor pH = 7 vršeno je određivanje sadržaja desorbiranih vitamina B₁, B₂ i B₆ u neutralnom rastvoru.

Rezultati

Određene su granica detekcije i granica kvantifikacije primenjene analitičke metode za adsorpcija vitamina B₁, B₂ i B₆: 0,03 $\mu\text{g/mL}$, odnosno 0,05 $\mu\text{g/mL}$. Linearnost odnosa koncentracija i površina odgovarajućih pikova određena je analizom šest standardnih rastvora vitamina B₁, B₂ i B₆ koncentracija od 0,05 $\mu\text{g/mL}$ do 5,0 $\mu\text{g/mL}$. Izrađene su standardne krive za vitamine B₁, B₂ i B₆, i izračunate jednačine pravih (tabela 1).

Prinos je ispitivan primenom metode na standardni rastvor koncentracije 0,5 $\mu\text{g/mL}$ pri čemu su dobijene vrednosti od: 99,1%, 99,2% i 99,5% za vitamine B₁, B₂ i B₆, redom, za kiselu ekstrakciju, i 98,9%, 97,77% i 99,4% i redom, za neutralnu ekstrakciju, nakon 180 minuta.

Određivanje sadržaja vitamina B₁, B₂ i B₆ vršeno je u model rastvorima koncentracije 1, 2 i 5 mg/L pri pH = 2 i pH = 7, na 37 °C, posle 0, 10, 30, 60 i 180 min kontakta sa zeolitom. U prisustvu zeolita došlo je do značajnog smanjenja koncentracije ispitivanih vitamina iz oba model rastvora u prvih 10 min, bez značajnijeg dodatnog sniženja u toku naredna tri sata. Ovo smanjenje nije zavisilo od početne koncentracije vitamina u rastvoru. Ustanovljeno je da je stepen adsorpcije ispitivanih vitamina na zeolit statistički značajniji u kiselom nego u neutralnom medijumu, pri čemu najveći stepen vezivanja na zeolit poseduje vitamin B₁, a najmanji vitamin B₆. Procenti adsorbiranih vitamina na zeolit za sve intervale kontakta i sve koncentracije vitamina B₁, B₂ i B₆ dati su u tabeli 2.

Tabela 1
Karakteristike kalibracionih krivih vitamina B₁, B₂ i B₆

Vitamin	$y = a + bx$	R
B ₁	$y = 1035 + 408526x$	0,99992
B ₂	$y = 1023 + 129525x$	0,99994
B ₆	$y = -369 + 359105x$	0,99989

Tabela 2

Stepen adsorpcije vitamina B₁, B₂ i B₆ na zeolit u zavisnosti od koncentracije, pH medijuma i vremena kontakta

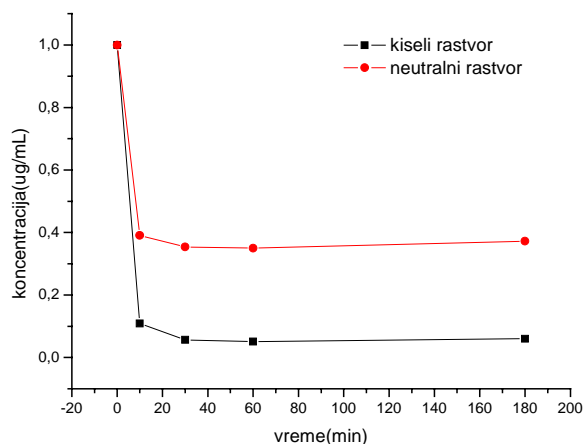
Vreme kontakta sa zeolitom (min)	pH rastvora	Stepen adsorpcije na zeolit u zavisnosti od koncentracije (%)								
		vitamin B ₁ ($\mu\text{g/mL}$)			vitamin B ₂ ($\mu\text{g/mL}$)			vitamin B ₆ ($\mu\text{g/mL}$)		
		1	2	5	1 [§]	2 [§]	5 [§]	1 ^{§§}	2 ^{§§}	5 ^{§§}
10	2	89,1	88,7	85,2	47,9	47,1	45,8	28,8	28,1	25,9
	7*	60,9	60,2	58,6	30,9	32,5	30,2	18,3	18,1	16,2
30	2	94,3	93,7	89,9	55,4	55,1	53,5	39,2	40,4	37,3
	7*	64,6	63,9	62,2	32,1	33,8	31,4	21,4	21,9	19,5
60	2	94,9	93,9	90,1	55,9	54,9	53,3	41,2	40,2	37,1
	7*	65,0	64,3	62,6	30,7	31,3	31,1	20,1	19,9	17,8
180	2	94,0	93,1	89,3	57,7	56,7	55,1	42,4	41,4	38,5
	7*	62,8	62,1	60,5	34,4	34,2	33,6	22,4	21,8	20,8

* $p < 0,05$ u odnosu na pH = 2 za sva tri vitamina u odgovarajućem vremenskom intervalu

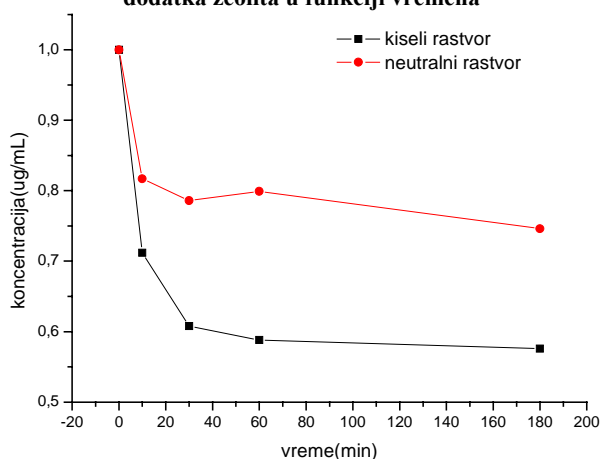
[§] $p < 0,05$ u odnosu na odgovarajuće koncentracije vitamina B₁

^{§§} $p < 0,05$ u odnosu na odgovarajuće koncentracije vitamina B₂

Na slikama 1–3 prikazano je smanjenje koncentracije pojedinih vitamina (samo za najnižu koncentraciju, 1 mg/L) u kiselom i neutralnom rastvoru u funkciji vremena posle dodatka zeolita.

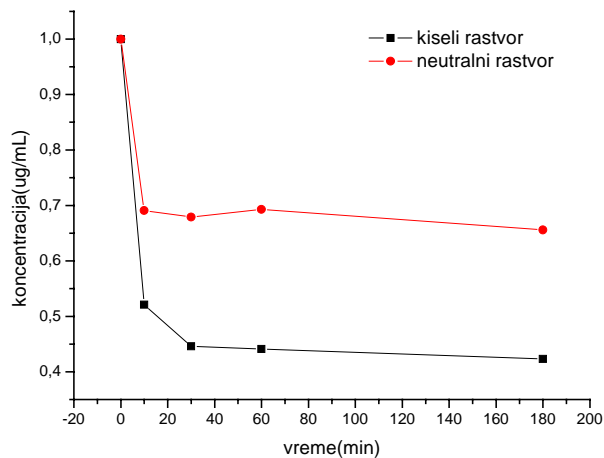


Sl. 1 – Smanjenje koncentracije vitamina B₁ (1 µg/mL) u kiselom (pH = 2) i neutralnom (pH = 7) rastvoru posle dodatka zeolita u funkciji vremena



Sl. 2 – Smanjenje koncentracije vitamina B₂ (1 µg/mL) u kiselom (pH=2) i neutralnom (pH=7) rastvoru posle dodatka zeolita u funkciji vremena

Nakon adsorpcije vitamina B₁, B₂ i B₆ koncentracije 1 mg/L na zeolit u rastvoru pH = 2, zeolit je prenet u rastvor pH = 7 u kome je vršena desorpcija vezanih vitamina B₁, B₂ i B₆ u toku 30 min na 37 °C, posle čega je određen njihov sadržaj.



Sl. 3 – Smanjenje koncentracije vitamina B₆ (1 µg/mL) u kiselom (pH=2) i neutralnom (pH=7) rastvoru posle dodatka zeolita u funkciji vremena

Rezultati desorpcije prikazani u tabeli 3 pokazuju da prelaskom iz kiselog u neutralan medijum dolazi do značajne desorpcije vitamina B₁, B₂ i B₆ sa zeolita.

Određen je sadržaj vitamina B₁, B₂ i B₆ nakon 30 minuta od suspendovanja smeše za ishranu brojlera u rastvor pH = 2, na 37 °C (1,07 mg/L, 2,65 mg/L i 1,05 mg/L, redom), kao i suspendovanjem smeše u rastvor pH = 7, na 37 °C (1,02 mg/L, 2,47 mg/L i 1,08 mg/L redom). U istom eksperimentu, ali u prisustvu zeolita (1%), došlo je do značajne adsorpcije svih ispitivanih vitamina ekstrahovanih iz hrane za brojlere u kiselom rastvoru (21,87%, 20,15% i 4,53%, redom), dok u neutralnom rastvoru nema značajne adsorpcije (1,9%, 2,2% i 1,8%, redom) (tabela 4). Nakon adsorpcije vitamina iz hrane na zeolit u kiselom sredini i njegovim naknadnim prenošenjem u rastvor pH = 7, posle 30 minuta ekstrakcije na 37 °C, dolazi do značajnog otpuštanja vitamina sa zeolita u rastvor (tabela 4).

Tabela 3

Desorpcija vitamina B₁, B₂ i B₆ sa zeolita u neutralni rastvor nakon njihove adsorpcije na zeolit u kiselom rastvoru

Vitamin* (1 µg/mL)	Adsorpcija posle 30 min. na zeolit (%)	Desorbovano posle 30 min. sa zeolita (%)
	pH = 2	pH = 7
B ₁	94,7	28,9
B ₂	54,1	20,8
B ₆	38,2	19,1

*Vitamins B₁, B₂ i B₆ u pojedinačnim koncentracijama od 1 µg/mL istovremeno prisutni u rastvoru pH = 2

Tabela 4

Adsorpcija vitamina B₁, B₂ i B₆ iz hrane na zeolit i desorpcija sa zeolita posle 30 minuta kontakta

Vitamin	Sadržaj u rastvoru (µg/mL)		Sadržaj u rastvoru sa zeolitom (µg/mL)		Adsorpcija vitamina iz hrane na zeolit (%)		Desorbovano* sa zeolita (%)
	pH = 2	pH = 7	pH = 2	pH = 7	pH = 2	pH = 7	pH = 7
B ₁	1,07	1,02	0,83	1,00	21,8	1,9	19,7
B ₂	2,65	2,47	2,12	2,41	20,15	2,2	17,8
B ₆	1,05	1,08	0,99	1,06	4,53	1,8	2,1

*desorpcija vitamina B₁, B₂ i B₆ sa zeolita u neutralni rastvor, nakon adsorpcije iz hrane u kiselom rastvoru, preračunato na početnu koncentraciju vitamina B₁, B₂ i B₆

Diskusija

Kristalni zeoliti su adsorberi, pa ih karakteriše velika slobodna zapremina kanala u kojima mogu da grade hidratacione sfere oko izmenjivih katjona. Vitamini B₁, B₂ i B₆ su podložni hidrolitičkom oksidativnom i reduktivnom dejstvu, pa postoji mogućnost da zeoliti adsorbuju i ove mikroelemente hrane²⁰. U ovom radu vršena su ispitivanja kapaciteta i kinetike adsorpcije ovih vitamina na zeolit (90% klinoptilolita) i zavisnost ovih reakcija od pH sredine za koncentracije vitamina 1, 2 i 5 mg/L, što je u skladu sa njihovom supstitucijom u ishrani životinja komercijalnim proizvodima.

U prisustvu zeolita, u kiselom rastvoru došlo je do smanjenja koncentracija vitamina (preko 80% za vitamin B₁, preko 45% za vitamin B₂ i preko 25% za vitamin B₆) već u prvih 10 min, za sve tri ispitivane koncentracije, što znači da kapacitet njihove adsorpcije na zeolit nadmašuje moguću supstituciju vitamina. Posle 30 min od dodavanja zeolita koncentracija vitamina B₁, B₂ i B₆ ne menja se značajnije u toku narednih 180 min što ukazuje na saturabilnost i ireverzibilnost procesa adsorpcije u tom periodu. U literaturi je pokazano da je *in vitro* adsorpcija vitamina B₆ na mineralnim adsorbentima na bazi zeolita i bentonita u kiselom rastvoru, nakon dva sata kontakta, značajna i da iznosi od 5 do 98%¹¹.

U neutralnom rastvoru adsorpcija vitamina se odvijala po istom principu, ali u značajno manjem stepenu, što se objašnjava manjom oksidativnoreduktivnom sposobnosti vitamina u tim uslovima¹⁹. Statističkom obradom podataka ustanovljeno je da nema značajnih razlika u procentu adsorpcije, zavisno od različitih koncentracija vitamina, u određenim vremenskim intervalima u istim rastvorima elektrolita. Međutim, postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$) između adsorbovane količine istog vitamina, za isto vreme kontakta sa zeolitom, u zavisnosti od pH rastvora. Adsorpcija je značajno veća u kiselom rastvoru (pH = 2) u odnosu na neutralni rastvor (pH = 7).

Nije nađena statistički značajna razlika u adsorpciji vitamina B₁, B₂ i B₆ na zeolit kada su analizirani pojedinačno ili kao smeša vitamina, što ukazuje na nepostojanje konkurentnosti među njima u odnosu na zeolit, kada su prisutni u realnim koncentracijama.

Rezultati ispitivanja desorpcije vitamina u uslovima promene pH rastvora pokazuju da nakon adsorpcije u kiselom rastvoru postoji značajno otpuštanje adsorbovanih vitamina sa zeolita u rastvor pH = 7 i da je taj procenat u skladu sa razlikom u adsorpciji vitamina na zeolit u kiselom i neut-

ralnom rastvoru. Kako resorpcija vitamina B₁, B₂ i B₆ u organizmu počinje nakon napuštanja kisele sredine želudačnog soka²⁰, to je ova desorpcija analiziranih vitamina u neutralnom rastvoru od značaja za njihovu bioiskoristljivost.

Kako se zeolit veoma često koristi kao dodatak hrani životinja u tovu u cilju adsorpcije toksičnih materija, ispitali smo uticaj konkurentnih jona iz hrane na adsorpciju vitamina B₁, B₂ i B₆. U do sada objavljenim radovima pokazano je zaštitno dejstvo zeolita, odnosno njegova adsorpciona sposobnost prema različitim toksinima, kao i uticaj na resorpciju liposolubilnih vitamina⁶⁻¹⁰. U našem eksperimentu vršeno je suspendovanje hrane za brojlere u rastvore pH = 2 i pH = 7 (slične digestivnim sokovima živine)^{21, 22}. Poređenjem koncentracije vitamina B₁, B₂ i B₆ u kiselom rastvoru nakon 30 min ekstrakcije iz hrane za brojlere i nakon istog vremena kontakta sa zeolitom, nađeno je značajno smanjenje koncentracije vitamina u ovom model-rastvoru. Ono je, međutim, bilo značajno manje nego u prethodnom ispitivanju, kada nisu bili prisutni konkurentni joni. U neutralnom rastvoru nije došlo do značajne promene koncentracije ispitivanih vitamina nakon 30 minuta ekstrakcije iz hrane u prisustvu zeolita, pa se može zaključiti da u neutralnom rastvoru konkurentni joni iz hrane imaju veći afinitet razmene sa konstitucionim jonima zeolita, nego vitamini B₁, B₂ i B₆. Ekstrahovanjem zeolita nakon adsorpcije vitamina iz kiselog rastvora hrane neutralnim rastvorom, tokom 30 minuta na 37 °C, došlo je do značajnog otpuštanja vitamina. Ovi rezultati sugerišu da u *in vivo* uslovima, ukoliko se u hranu za piliće doda zeolit, možemo očekivati da će zeolit nakon prelaska iz kisele u neutralnu sredinu digestivnog trakta otpustiti značajnu količinu vitamina B₁, B₂ i B₆, te da neće uticati na bioiskoristljivost ovih vitamina. Ovu pretpostavku trebalo bi potvrditi *in vivo* ispitivanjima.

Zaključak

Vitamini B₁, B₂ i B₆ u kiselom i neutralnom rastvoru značajno adsorbuju na zeolit već nakon 10 minuta kontakta, bez značajnih promena u adsorpciji u naredna tri sata što ukazuje na saturabilnost i ireverzibilnost procesa adsorpcije. Prelaskom iz kiselog u neutralni medijum dolazi do značajne desorpcije vitamina B₁, B₂ i B₆ adsorbovanih na zeolit u kiselom medijumu. U prisustvu drugih komponenti iz hrane smanjuje se stepen adsorpcije ovih vitamina na zeolit u kiselom medijumu, dok u neutralnom u potpunosti izostaje, što ukazuje na značajnu ulogu konkurentnih jona u procesu adsorpcije vitamina B₁, B₂ i B₆ na zeolit.

L I T E R A T U R A

1. *Dumić M, Vukićević O.* Mikozel (Minazel) adsorberent and inactivator of mycotoxins. Beograd: Institut za tehnologiju nuklearnih i drugih mineralnih sirovina; 1992. p. 1–21. (Serbian)
2. *Kurtoglu AE, Atun G.* Determination of kinetics and equilibrium of Pb/Na exchange on clinoptilolite. Sep Purif Technol 2006; 50(1): 62–70.
3. *Untea I, Tudorache E, Brasoveanu D, Lazaroiu C.* Oxidative degradation of phenol in the waste water by Fenton processes. Rev Chim 2000; 51(5): 396–402.
4. *Syamsiah S, Hadi IS.* Adsorption cycles and effect of microbial population on phenol removal using natural zeolit. Sep Purif Technol 2004; 34(1–3): 125–33.
5. *Mohamed MM, Zidan FI, Fodail MH.* Synthesis of ZSM-5 zeolite of improved bulk and surface properties via mixed templates. J Mater Sci 2007; 42(11): 4066–75.
6. *Papaioannou DS, Kyriakis SC, Papasteriadis A, Roumbies N, Yannakopoulos A, Lexopoulos C.* Effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on certain vitamin, macro and

- trace element concentrations in the blood, liver and kidney tissues of sows. *Res Vet Sci* 2002; 72(1): 61–8.
7. *Thilising-Hansen T, Jorgensen RJ, Enemark JM, Larsen T*. The effect of zeolite A supplementation in the dry period on periparturient calcium, phosphorus, and magnesium homeostasis. *J Dairy Sci* 2002; 85(7): 1855–62.
 8. *Cabuk M, Alicek A, Bozkurt M, Akkan S*. Effect of yucca schidigera and natural zeolite on broiler performance. *Int J Poultry Sci* 2004; 3: 651–4.
 9. *Momčilović B*. Megamin, vjera, nada i placebo - znanstveni osvrt. *Arh Hig Rada Toksikol* 1999; 50: 67–78. (Serbian)
 10. *Katsoulos PD, Panousis N, Roubies N, Christaki E, Karatzias H*. Effects on blood concentrations of certain serum fat-soluble vitamins of long-term feeding of dairy cows on a diet supplemented with clinoptilolite. *J Vet Med* 2005; 52(4): 157–61.
 11. *Tomašević-Čanović M, Daković A, Marković V, Radosavljević-Mibajlović A, Vukićević J*. Adsorption effects of mineral adsorbents. Part III. Adsorption behaviour in the presence of vitamin B6 and mikroelements Belgrade: Acta Vet 2000; 50(1): 23–9.
 12. *Recommended Dietary Allowances*. 10th ed. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Research Council; 1989.
 13. *AOAC*. Official Methodes of Analysis. Washington, DC: Association of Official Analytical Chemists; 2004.
 14. *Ndaw S, Bergaentzle M, Aoude-Werner D, Hasselmann C*. Extraction procedures for the liquid chromatographic determination of thiamin, riboflavin and viamin B6 in foodstuffs. *Food Chem* 2000; 71(1): 129–38.
 15. *Ražić S, Basić Z, Todorović M, Holclajtner Antunović I*. Trace elements and vitamins in baby biscuits – analytical aspect. Euroanalysis XI, European Conference of Analytical chemistry, 2000 September 3-9; Portugal, Lisboa: Book of Abstracts; 2000. p. 247.
 16. *Consiglieri C, Amendola F*. HPLC determination of vitamins B1, B2, B6 and PP in Parma ham. *Industrie Alimentari Italy*, 2003; 42(426): 602–4.
 17. *Vinas P, Lopez-Erroç C, Balsalobre N, Hernandez-Cordoba M*. Reversed-phase liquid chromatography on an amide stationary phase for the determination of the B group vitamins in baby foods. *J Chromatogr* 2003; 1007(1–2): 77–84.
 18. *Basić Z*. Evaluation of acid-enzyme hydrolysis method for determination vitamin B₁, B₂ and B₆ total content in liver paste [Master thesis]. Belgrade: Military Medical Academy; 2004. (Serbian)
 19. *Friedrich W*. Vitamins. Berlin, New York: Walter de Gruyter; 1988.
 20. *George FM*. Vitamins in foods analysis, bioavailability, and stability. London: Taylor & Francis; 2006.
 21. *Chang M H, Chent T C*. Reduction of *Campylobacter jejuni* in a simulated chicken digestive tract by *Lactobacilli* cultures. *J Food Prot* 2000; 63(11): 1594–97.
 22. *Duke GE*. Alimentary canal: secretion and digestion, special digestive functions, and absorption. In: *Sturkie PD*, editor. *Avian Physiology*. 4th ed. New York: Springer-Verlag; 1986. p. 289–302.

Primljen 7. VIII 2009.
Revidiran 25. XI 2009.
Prihvaćen 5. XII 2009.



Procena kvaliteta rada u pedijatrijskim ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Srbiji

Assessment of health care quality in the tertiary level pediatric hospitals in Serbia

Nina Kuburović*, Slaviša M. Djuričić†, Andjelija Nešković‡, Velimir Dedić§, Vladimir Kuburović||

Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, *Služba za organizaciju, planiranje, evaluaciju i medicinsku informatiku, †Služba za kliničku patologiju,

||Pedijatrijska klinika, Beograd, Srbija; ‡Gradski zavod za javno zdravlje, Centar za analizu, planiranje i organizaciju zdravstvene zaštite, Beograd, Srbija; §Visoka škola za informacione tehnologije, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Potrebno je da se poboljša kvalitet zdravstvene zaštite za decu. Procena podataka omogućice nove uvide u bolji ishod lečenja. Cilj ovog rada bila je procena i uporedivanje dostupnih pokazatelja kvaliteta rada u pet stacionarnih ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite namenjenih lečenju obolele dece u Srbiji u periodu od 1. januara do 31. decembra 2008. godine. **Metode.** Analizirani su obavezni pokazatelji kvaliteta rada za pedijatrijske grane medicine iz baze podataka o kvalitetu rada zdravstvenih ustanova u Republici Srbiji u Institutu za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. U analizi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike i χ^2 -test. **Rezultati.** Dužina lečenja na pedijatrijskim odeljenjima iznosila je $7,51 \pm 1,30$ dana (5,88–8,91 dana), a na hirurškim odeljenjima $5,85 \pm 1,50$ dana (3,58–7,57 dana). Na pedijatrijskim odeljenjima efektivno je radilo $0,76 \pm 0,20$, a na hirurškim $1,09 \pm 0,36$ sestara po zauzetoj postelji. Broj operisanih bolesnika po jednom hirurgu kretao se u rasponu od 51,0 do 160,5. Stopa letaliteta na pedijatrijskim odelje-

njima iznosila je $0,72 \pm 0,20\%$, dok je na hirurškim odeljenjima bila $0,34 \pm 0,25\%$. Procenat obdukovanih kretao se u rasponu 0,00–63,16% na pedijatrijskim i 37,14–80,00% na hirurškim odeljenjima. Nađene su statistički značajne razlike između pet analiziranih zdravstvenih ustanova u sledećim pokazateljima kvaliteta: stopi letaliteta, procentu obdukovanih u odnosu na broj umrlih bolesnika i procentu bolesnika upućenih u druge zdravstvene ustanove, i to kako na pedijatrijskim, tako i na odeljenjima dečje hirurgije. **Zaključak.** Postoji značajna razlika u određenim pokazateljima kvaliteta rada između pet analiziranih zdravstvenih ustanova. Zakonski propisan paket obaveznih pokazatelja za pedijatrijsku delatnost predstavlja opšte pokazatelje kvaliteta rada. Neophodno je ustanoviti specifične pedijatrijske pokazatelje kvaliteta rada i definisati nacionalne standarde za ove pokazatelje.

Ključne reči:

zdravstvena zaštita, obezbeđenje kvaliteta; zdravstvena zaštita, ocena kvaliteta; bolnice, dečje; nega bolesnika; hospitalizacija, dužina; mortalitet; autopsija.

Abstract

Background/Aim. It is necessary to improve the quality of health care for children. Assessment data would provide new insights into better treatment outcomes. The aim of this descriptive study was to estimate and to compare applied quality indicators in five pediatric in-patient tertiary level institutions in Serbia during the period from January 1st to December 31st 2008. **Methods.** Quality data and indicators were collected in the Institute for Public Health of Serbia “Dr. Milan Jovanović Batut”. Descriptive statistics and chi-square test were used for data analysis. **Results.** The average length of stay (ALOS) in pediatric departments was 7.51 ± 1.30 days

(5.88–8.91 days). In the same period, ALOS in pediatric surgery departments was 5.85 ± 1.50 days (3.58–7.57 days). The average number of nurses per occupied bed was 0.76 ± 0.20 and 1.09 ± 0.36 in pediatric and in pediatric surgery departments, respectively. The number of operated patients per surgeon was in the range 51.0–160.5. The annual case fatality rate in pediatric departments was estimated to $0.72\% \pm 0.20\%$, whereas in pediatric surgery departments it was $0.34\% \pm 0.25\%$. The autopsy rate was estimated to 0.00%–63.16% in pediatric departments, and 37.14%–80.00% in pediatric surgery departments. There was statistically significant difference among the five hospitals regarding the following indicators of quality of work: total annual mortality rate of patients, autopsy rate, number of

rate of patients, autopsy rate, number of patients referred to other institutions, both in pediatric and pediatric surgery departments. **Conclusion.** There is a significant difference among the five hospitals regarding indicators of quality of work. Obligatory set of quality indicators on the basis of legislative acts are the indicators of general quality of work in hospital. It is necessary to establish specific pediatric quality

indicators and to define national standards related to these indicators.

Key words:

quality assurance, health care; health care, access and evaluation; hospitals, pediatric; patient care; length of stay; mortality; autopsy.

Uvod

Kvalitet zdravstvene zaštite podrazumeva mere i aktivnosti u skladu sa savremenim dostignućima medicinske nauke i prakse kojima se povećava verovatnoća povoljnog ishoda lečenja i smanjuje rizik od nastanka neželjenih posledica po zdravlje pojedinca i populacije u celini¹. Koncept stalnog unapređenja kvaliteta zdravstvene zaštite kod nas je po prvi put dobio zakonski karakter usvajanjem sistemskih zakona 2005. godine (Zakon o zdravstvenoj zaštiti, Zakon o zdravstvenom osiguranju i Zakon o komorama zdravstvenih radnika). U našoj zemlji se, od 2007. godine, Pravilnikom o pokazateljima kvaliteta zdravstvene zaštite, koji je praćen odgovarajućim Metodološkim uputstvom, definišu, pored obaveznih, i preporučeni pokazatelji kvaliteta rada^{2,3}.

U savremenom društvu posvećuje se sve veća pažnja merenju performansi, kako sistema zdravstvene zaštite, tako i zdravstvenih ustanova^{4,5}. Evaluacija kvaliteta odnosi se na praćenje više aspekata zdravstvene zaštite: efektivnost i blagovremenost pružanja usluga, očuvanje i unapređenje zdravlja, bezbednost lečenih bolesnika, poboljšanje kvaliteta života hronično obolelih, kao i unapređenje zaštite pacijenata pred kraj života⁶. Za svaki navedeni aspekt kvaliteta moguće je definisati odgovarajuće pokazatelje. Stručna i naučna istraživanja u oblasti upravljanja kvalitetom neophodna su za obezbeđivanje što višeg stepena javne odgovornosti, transparentnosti rada ustanova, ukazivanja na dobru kliničku praksu (*benchmarking*) i podsticanje stalnog unapređenja kvaliteta sistema zdravstvene zaštite. Dečja populacija razlikuje se od populacije odraslih po svojim razvojnim, demografskim, epidemiološkim i kliničkim karakteristikama. Stoga, neophodno je razvijati specifične pokazatelje kliničkog kvaliteta i bezbednosti u pedijatrijskim delatnostima.

Cilj ovog rada bila je procena i upoređivanje dostupnih pokazatelja kvaliteta rada u pet stacionarnih ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite namenjenih lečenju obolelih u dečjoj populaciji u Srbiji u periodu od 1. januara do 31. decembra 2008. godine.

Metode

Ova retrospektivna, deskriptivna studija pokazatelja kvaliteta rada za pedijatrijske grane medicine sprovedena je u pet stacionarnih ustanova tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Srbiji namenjenih lečenju obolele dece: Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu (Klinika za dečje bolesti i Klinika za dečju hirurgiju), Klinički centar Kragujevac (Pedijatrijska klinika i Odeljenje za dečju hirurgiju), Univerzitetska dečja klinika u Beogradu

(Centar za pedijatriju i Centar za hirurgiju), Klinički centar Niš (Klinika za dečje interne bolesti i Klinika za dečju hirurgiju i ortopediju) i Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ (Pedijatrijska klinika i Klinika za dečju hirurgiju). Radi preglednosti tabela, izabrane ustanove obeležavane su slovima A, B, C, D i E prema redosledu navođenja u tekstu. Izabrane ustanove spadaju u stacionarne ustanove za kratkotrajnu hospitalizaciju i obezbeđuju sekundarnu i tercijarnu zdravstvenu zaštitu dece do 14, izuzetno do 18 godina⁷. Te ustanove su referentne za svoju oblast zdravstvene zaštite u Republici Srbiji, a pored specijalizovane polikliničke i bolničke zdravstvene delatnosti, u njima se obavljaju i nastavna i naučnoistraživačka delatnost⁷.

Kao pokazatelji kvaliteta rada zdravstvenih ustanova uzeti su obavezni pokazatelji koji se prate u oblasti pedijatrije: stopa letaliteta, procenat umrlih u toku prvih 48 sati od prijema u odnosu na ukupan broj umrlih, prosečna dužina bolničkog lečenja, prosečan broj medicinskih sestara po zauzetoj bolničkoj postelji, procenat obdukovanih u odnosu na broj umrlih, procenat podudarnosti kliničkih i obdukcijских dijagnoza, procenat bolesnika upućenih u druge ustanove u odnosu na ukupan broj lečenih (izuzimajući bolesnike upućene na rehabilitaciju)^{2,3}. Praćena je podudarnost kliničkih i obdukcijских dijagnoza, bez posebne klasifikacije nepodudarnih dijagnoza.

Obavezni pokazatelji kvaliteta koji se prate za hirurške grane medicine, pa time i za dečju hirurgiju, podrazumevaju pored navedenih i sledeće pokazatelje: stopu letaliteta operisanih, stopu letaliteta neoperisanih, prosečnu dužinu preoperativnog lečenja i prosečan broj operisanih u opštoj, spinalnoj i epiduralnoj anesteziji po angažovanom hirurгу^{2,3}.

U studiji su korišćeni podaci o obavezanim pokazateljima kvaliteta rada iz baze podataka o kvalitetu rada zdravstvenih ustanova u Republici Srbiji, Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Na osnovu Pravilnika o pokazateljima kvaliteta zdravstvene zaštite, a prema Metodološkom uputstvu, stacionarne ustanove su u obavezi da dostavljaju godišnje izveštaje nadležnom Zavodu za javno zdravlje, odnosno Institutu za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“^{2,3}. Pri izračunavanju pokazatelja kvaliteta rada uzeti su podaci onako kako su ih izabrane ustanove prikazivale u svojim izveštajima.

Pri statističkoj analizi podataka korišćene su metode deskriptivne statistike, dok je χ^2 -test korišćen za testiranje značajnosti razlike u broju bolesnika upućenih u druge ustanove, ukupnom broju umrlih, umrlih u toku prvih 48 sati od prijema, broju umrlih operisanih i neoperisanih bolesnika, broju obdukovanih, kao i za testiranje značajnosti razlike u stepenu podudarnosti kliničkih i obdukcijских dijagnoza između posmatranih ustanova.

Rezultati

Analizirani podaci o kvalitetu rada u oblasti pedijatrije i dečje hirurgije u izabranim ustanovama prikazani su u tabeli 1.

Upoređivanjem obaveznih pokazatelja kvaliteta rada ustanovljene su statistički značajne razlike između izabranih ustanova u sledećim pokazateljima kvaliteta: letalitetu, procentu obdukovanih od ukupnog broja umrlih bolesnika i pro-

Tabela 1
Pokazatelji kvaliteta rada u oblasti pedijatrije (Ped) i dečje hirurgije (Hir) u zdravstvenim ustanovama u 2008. godini

Zdravstvena ustanova	Bolesnici (n)											
	Lečeni		Umrli		Umrli u prvih 48 sati od prijema		Obdukovani		Sa podudarnim osnovnim kliničkim i obdukcijom dijagnozama		Upućeni u druge ustanove	
	Ped	Hir	Ped	Hir	Ped	Hir	Ped	Hir	Ped	Hir	Ped	Hir
A	9 734	3 748	47	15	19	2	2	12	2	12	33	12
B	3 004	725	28	0	12	0	0	0	-	-	441	3
C	6 643	6 477	54	35	15	13	13	13	13	13	6	3
D	3 547	3 014	19	5	5	0	12	2	10	2	23	56
E	6 848	5 722	59	35	14	14	12	20	11	20	0	0

A – Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu; B – Klinički centar Kragujevac; C – Univerzitetska dečja klinika u Beogradu; D – Klinički centar Niš; E – Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić" u Beogradu

Tokom 2008. godine na pedijatrijskim odeljenjima u izabranim ustanovama u Srbiji stacionarno je lečeno 29 776 dece, a smrtnim ishodom lečenje je završeno kod 207 dece (0,70%). Na odeljenjima dečje hirurgije stacionarno je lečeno 19 686 dece. Od toga 5 807 dece (29,50%) nije operirano, a smrtnim ishodom lečenje je završeno kod 90 (1,55%) dece.

centu bolesnika upućenih u druge zdravstvene ustanove, i to kako u oblasti pedijatrije, tako i u oblasti dečje hirurgije.

Rezultati upoređivanja obaveznih pokazatelja kvaliteta rada u oblasti pedijatrije i dečje hirurgije prikazani su u tabelama 2 i 3.

U tabeli 4 prikazani su i analizirani obavezni pokazatelji kvaliteta operativnog lečenja u izabranim ustanovama.

Tabela 2
Obavezni pokazatelji kvaliteta rada u oblasti pedijatrije u izabranim ustanovama u 2008. godini

Zdravstvena ustanova	Stopa letaliteta (%)	Umrli u toku prvih 48 sati od prijema (%)	Obdukovani u odnosu na umrle (%)	Podudarnost kliničkih i obdukcijom dijagnoza (%)	Prosečna dužina bolničkog lečenja (dani)	Bolesnici upućeni u druge zdravstvene ustanove (%)	Prosečan broj medicinskih sestara po zauzetoj postelji
A	0,48	40,43	4,26	100,00	5,88	0,34	1,01
B	0,93	42,86	0,00	-	8,91	14,68	0,70
C	0,82	27,78	24,07	100,00	6,67	0,09	0,69
D	0,54	26,32	63,16	83,33	8,62	0,65	0,50
E	0,86	23,73	20,34	91,67	7,53	0,00	0,91
$\bar{x} \pm SD$	$0,72 \pm 0,20$	$38,21 \pm 12,95$	$29,73 \pm 40,60$	$93,75 \pm 7,98$	$7,51 \pm 1,30$	$3,15 \pm 6,45$	$0,76 \pm 0,20$
<i>p</i>	< 0,01	0,22	< 0,01	0,62	-	< 0,01	-

A – Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu; B – Klinički centar Kragujevac; C – Univerzitetska dečja klinika u Beogradu; D – Klinički centar Niš; E – Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić" u Beogradu

Tabela 3
Pokazatelji kvaliteta rada u oblasti dečje hirurgije u izabranim ustanovama u 2008. godini

Zdravstvena ustanova	Stopa letaliteta (%)	Umrli u toku prvih 48 sati od prijema (%)	Obdukovani u odnosu na umrle (%)	Podudarnost kliničkih i obdukcijom dijagnoza (%)	Prosečna dužina bolničkog lečenja (dani)	Bolesnici upućeni u druge zdravstvene ustanove (%)	Prosečan broj medicinskih sestara po zauzetoj postelji
A	0,40	13,33	80,00	100,00	5,53	0,32	1,72
B	0,00	0,00	-	-	5,84	0,41	1,21
C	0,54	37,14	37,14	100,00	7,57	0,05	0,73
D	0,17	0,00	40,00	100,00	3,58	1,86	0,81
E	0,61	40,00	57,14	100,00	6,72	0,00	1,07
$\bar{x} \pm SD$	$0,34 \pm 0,25$	$22,61 \pm 19,24$	$53,57 \pm 19,70$	-	$5,85 \pm 1,50$	$0,56 \pm 0,88$	$1,09 \pm 0,36$
<i>p</i>	0,03	0,10	0,04	1,00	-	< 0,001	-

A – Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu; B – Klinički centar Kragujevac; C – Univerzitetska dečja klinika u Beogradu; D – Klinički centar Niš; E – Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić" u Beogradu

Tabela 4

Obavezni pokazatelji kvaliteta operativnog lečenja u izabranim ustanovama u 2008. godini

Zdravstvena ustanova	Stopa letaliteta operisanih (%)	Stopa letaliteta neoperisanih (%)	Prosečno trajanje preoperativnog lečenja (dani)	Prosečan broj operisanih bolesnika po jednom hirurgu
A	0,40	0,55	0,97	80,71
B	0,00	0,00	0,70	51,00
C	0,59	0,40	1,50	160,54
D	0,26	0,00	0,58	150,08
E	0,59	0,65	1,49	106,29
$\bar{x} \pm SD$	$0,46 \pm 0,16$	$0,4 \pm 0,29$	$1,05 \pm 0,43$	$109,72 \pm 46,13$
<i>p</i>	0,20	0,06	-	-

A – Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine u Novom Sadu; B – Klinički centar Kragujevac; C – Univerzitetska dečja klinika u Beogradu; D – Klinički centar Niš; E – Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije “Dr Vukan Čupić” u Beogradu

Diskusija

Naše istraživanje kvaliteta zdravstvene zaštite u oblasti pedijatrije i dečje hirurgije bilo je ograničeno dostupnim podacima koji predstavljaju zakonski obavezne pokazatelje kvaliteta rada. Te podatke zdravstvene ustanove dostavljaju nadležnom Zavodu za javno zdravlje, odnosno Institutu za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“. Iako su zdravstvene ustanove još od polovine 2004. godine u obavezi da izveštavaju o prosečnoj dužini lečenja i stopi letaliteta još uvek nisu ustanovljeni nacionalni standardi za te pokazatelje.

Prosečna dužina lečenja (*average length of stay* – ALOS) predstavlja jedan od najznačajnijih pokazatelja efikasnosti i kvaliteta rada bolnica. Dužina lečenja zavisi od vrste i težine bolesti, komorbiditeta, uzrasta, pola, kvaliteta pružene zaštite i performansi samog odeljenja^{4, 5}. Upoređivanje vrednosti prosečne dužine lečenja između posmatranih ustanova nije bilo moguće sprovesti na validan način s obzirom na to da nijedna mera varijabiliteta (standardna devijacija, varijansa ili barem rang) nije bila poznata ni za jednu od izabranih ustanova. Mada je razlika u prosečnoj dužini lečenja u analiziranim pedijatrijskim odeljenjima varirala u rasponu od 5,8 do 8,9 dana, što je razlika od oko 35%, značajnost tih razlika nismo mogli utvrditi jer ne postoje definisani nacionalni standardi. Prosečna dužina lečenja na hirurškim odeljenjima varirala je još više (3,6 do 7,6 dana, što predstavlja razliku od čak 53%).

Uredbom o planu mreže vlade Republike Srbije (član 22), za kratkotrajne hospitalizacije u opštim bolnicama, tj. zdravstvenim ustanovama sekundarnog nivoa zdravstvene zaštite, definisana je prosečna dužina lečenja od 8,5 dana⁷. Za ustanove tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite, kao i u oblasti pedijatrijske delatnosti, ti standardi nisu definisani. U nedostatku propisanih (ili dogovorenih) standarda o dužini lečenja, podatak iz literature o prosečnoj dužini lečenja u univerzitetskim pedijatrijskim ustanovama može se uzeti kao primer „dobre kliničke prakse“. U pedijatrijskim ustanovama tercijarnog nivoa u Kanadi prosečna dužina lečenja iznosi 5,1 dana, a u SAD 4,5–6,3 dana, što je kraće u odnosu na prosečnu dužinu lečenja u našim zdravstvenim ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite^{8–10}.

Posmatrane ustanove su se izrazito značajno razlikovale u pogledu broja lečenih bolesnika upućenih na lečenje u druge ustanove, kako sa pedijatrijskih ($p < 0,01$), tako i sa hirur-

ških odeljenja ($p < 0,001$). Ustanova B upadljivo je češće od ostalih ustanova upućivala svoje bolesnike sa pedijatrijskih odeljenja na dalje lečenje u druge zdravstvene ustanove. Nasuprot tome, iz ustanove E, nijedno od 6848 lečene dece sa pedijatrijskih odeljenja i nijedno od 5 722 lečene dece sa hirurških odeljenja, nije u toku cele 2008. godine upućeno na lečenje u neku drugu zdravstvenu ustanovu.

Ne postoji dovoljno registrovanih specifičnih podataka kojima bi se uočene razlike u ovom pokazatelju procene kvaliteta zdravstvene zaštite mogle objasniti, ali samo postojanje tako ogromnih razlika u ovom pokazatelju među analiziranim ustanovama ubedljivo ukazuje na nedovoljnu organizovanost zdravstvene zaštite dečje populacije, a vrlo verovatno i na značajne nedostatke u statističkom registrovanju podataka vezanih za taj pokazatelj.

Upoređivanje prosečnog broja medicinskih sestara po zauzetoj postelji između analiziranih ustanova nije bilo moguće uraditi, zbog toga što nedostaju definisani nacionalni standardi u odnosu na koje bi bilo moguće izvršiti te statističke analize. Ipak, može se uočiti da je na pedijatrijskim odeljenjima ustanove A registrovana prosečno jedna sestra po zauzetoj postelji, dok je u ustanovi D registrovano prosečno 0,5 sestara po zauzetoj postelji u analiziranoj godini.

Pravilnikom o bližim uslovima za obavljanje zdravstvene delatnosti u zdravstvenim ustanovama i drugim oblicima zdravstvene službe i Uredbom o planu mreže zdravstvenih ustanova utvrđeni su standardi kadrovske obezbeđenosti za kliniku i institut, kao i za druge vrste zdravstvenih ustanova^{7, 11}. Postojećim standardima bliže se definiše minimalno potreban broj zaposlenih za obavljanje specijalističko-konsultativne i stacionarne delatnosti, kako na sekundarnom, tako i na tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Da bi se utvrdio stvarno potreban broj zaposlenih moraju se uzeti u obzir i drugi kriterijumi koji se odnose na mere intenziteta korišćenja bolničkih postelja (prosečna zauzetost i prosečna dužina lečenja), kao i na mere izvršenja zaposlenih. Međutim, postojećim pravilnikom utvrđene su mere izvršenja za lekare i medicinske sestre-tehničare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kao i za lekare u bolničkoj i polikliničkoj delatnosti, ali ne i za medicinske sestre, odnosno tehničare.

Zbog relativno lake dostupnosti tih podataka iz rutinskog bolničkog izveštavanja, merenje kvaliteta zdravstvene zaštite najčešće se procenjuje na osnovu ukupnog bolničkog letaliteta ili smrtnosti prilikom pojedinih invazivnih dijagno-

stičkih procedura i hirurških intervencija, utvrđivanjem učestalosti i vrste komplikacija.

Primenom χ^2 -testa utvrđena je statistički značajna razlika u stopama letaliteta među izabranim ustanovama kako na pedijatrijskim, tako i na odeljenjima dečje hirurgije. Proporcija letaliteta na pedijatrijskim odeljenjima bila je najviša u ustanovi koja je u posmatranoj godini imala najmanje bolesnika. Na odeljenjima dečje hirurgije raspon proporcija letaliteta bio je takođe vrlo veliki. Proporcija letaliteta bila je najviša u ustanovama u kojima je tokom godine lečeno najviše bolesnika (ustanove C i E), dok je u ustanovi B, sa najmanje lečenih bolesnika, letalitet bio ravan nuli.

Bolnički letalitet je pokazatelj ishoda bolničkog lečenja koji je povezan sa kvalitetom pružene zdravstvene zaštite, i to kako sa njenim strukturnim karakteristikama (kadrovska obezbeđenost, oprema, organizacija rada), tako i procesnim karakteristikama (znanje, tehnička i interpersonalna veština zaposlenih, pravovremenost i adekvatnost dijagnostike i terapije)^{4,5}. Postoji određeni broj varijabli koje utiču na bolnički letalitet nezavisno od kvaliteta pružene zaštite, kao što su uzrast bolesnika, pol, težina oboljenja, komorbiditet. Zbog toga je za adekvatnu komparaciju ustanova i praćenje trendova podesnije korišćenje proporcije letaliteta korigovane za te faktore (*risk adjusted rate*) i ustanovljavanje standarda za pojedine pokazatelje. Zbog načina evidentiranja, prikupljanja, obrade i distribucije rutinskih zdravstveno-statističkih podataka, u našim uslovima još uvek ne postoji mogućnost za takvo izračunavanje letaliteta, te se bolnički letalitet, izražen kao u našoj studiji, preporučuje samo za internu proveru kvaliteta rada i preduzimanje mera prevencije letalnih ishoda. Iz prethodno navedenih razloga nije moguće donošenje validnih zaključaka o razlozima za tako značajne razlike u proporcijama letaliteta u ustanovama koje smo analizirali. Možemo samo pretpostaviti da su te razlike u značajnoj meri povezane sa razlikama u težini bolesti i složenosti operacija kojima su bolesnici bili podvrgnuti u pojedinim ustanovama.

Posmatrane ustanove nisu se značajno razlikovale u pogledu broja umrlih bolesnika u toku prvih 48 sati od prijema (ni u pedijatrijskim, ni u hirurškim odeljenjima). S obzirom na to da su se proporcije opšteg letaliteta u tim ustanovama značajno razlikovale, možemo da pretpostavimo da je faktor urgentnosti (težina bolesti i neophodnost hitne medicinske intervencije) bio značajniji prediktor smrtnog ishoda nego faktori kvaliteta pružene zdravstvene zaštite.

Mnogobrojne studije ukazuju na značaj obdukcije kao sastavnog dela savremene pedijatrijske prakse, kako u medicinskoj edukaciji, tako i u proceni kvaliteta zdravstvene zaštite¹²⁻¹⁶.

Posmatrane ustanove statistički značajno su se razlikovale u pogledu broja umrlih bolesnika upućenih na obdukciju. Dok je sa pedijatrijskih odeljenja na obdukciju upućivan svaki peti umrli bolesnik (obdukovano je manje od 30% umrlih), sa odeljenja dečje hirurgije upućivan je svaki drugi (obdukovano je više od 50% umrlih). U ustanovi B obdukcija nije izvršena ni nad jednim od 28 bolesnika umrlih na pedijatrijskim odeljenjima, dok je u stanovi A obdukcija izvršena nad 12 od ukupno 15 bolesnika umrlih na odeljenjima dečje hirurgije.

Iako se obdukcije smatraju „zlatnim standardom“ za procenu tačnosti kliničke dijagnoze i kvaliteta pružene zdravstvene zaštite, veliki broj studija pokazuje da procenat obdukovanih u odnosu na ukupni broj umrlih bolesnika u bolnicama širom sveta opada u poslednjim decenijama. Procenat obdukovane dece u bolnicama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u SAD, ukoliko se izuzmu novorođenčad, tokom poslednje dve decenije kretao se u rasponu od 26% do 40%, dok je u istom periodu stopa obdukovane dece u Australiji iznosila 75,4%, a u Kanadi 75%^{12,13}. Stopa obdukovane novorođenčadi umrle na neonatološkim odeljenjima referentnih centara tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u pomenutim zemljama kretala su se u rasponu od 59% do 81%¹³⁻¹⁵.

Na stopu obdukovanih ne utiču pol, rasa, tip zdravstvenog osiguranja bolesnika, kao ni broj učinjenih vizuelnih dijagnostičkih procedura pre smrti. Međutim, na stopu obdukovanih značajno utiče uzrast deteta. Značajno više obdukcija uradi se kod umrlih u perinatalnom i kasnom neonatalnom uzrastu, nego kod dece koja su umrla u nešto višem uzrastu. Najvažniji razlozi za sve nižu stopu obdukovanih u bolnicama su sve češća upotreba modernih vizuelnih dijagnostičkih metoda, češće biopiranje tumorskih i drugih lezija, predugo čekanja na rezultate obdukcije, teškoće u dobijanju saglasnosti porodice, ali i strah kliničkih lekara da će obdukcija otkriti njihovu grešku ili propust¹².

Procenat obdukovanih u odnosu na broj umrlih bolesnika u nekim od ustanova koje smo analizirali na nivou je procenta u najrazvijenijim svetskim centrima u današnje vreme. To se pre svega odnosi na odeljenja dečje hirurgije, dok se upadljivo manje obdukcija odnosi na bolesnike umrle na pedijatrijskim odeljenjima. Smatramo da to može da bude povezano sa egzaktnošću kliničkih dijagnoza koja je, zbog prirode bolesti, veća kod hirurških nego kod pedijatrijskih bolesnika. Ako bi to bilo tačno, onda to može da ukazuje na značaj faktora koji se odnosi na zainteresovanost kliničkih lekara za rezultate obdukcije ili njihov strah da će obdukcija otkriti izvesne propuste u dijagnostičkom i terapijskom procesu, kako se to i pretpostavlja u relevantnim analizama saopštenim u literaturi¹². Smatramo da značajne razlike u procentu obdukovanih bolesnika među ustanovama koje smo analizirali jasno ukazuju na različit nivo zdravstvene zaštite među njima. Uzroci za takve razlike bez dileme mogu se naći i u različitoj razvijenosti službi patologije u analiziranim ustanovama ili čak nepostojanju takvih službi.

Nepodudarnost kliničkih i obdukcionijskih dijagnoza može ukazati na ograničenja postojećih dijagnostičkih i terapijskih procedura (metoda), ali i na propuste u lečenju. Većina neočekivanih nalaza prilikom obdukcije kod dece odnosi se na nedijagnostikovane urođene anomalije, infekcije, krvarenja, tromboze i infarkte. Objavljeno je više studija u kojima je korišćena Goldmanova klasifikacija dijagnoza i nalaza kojim se, u slučaju neslaganja kliničke i obdukcijske dijagnoze, nepodudarne dijagnoze i nalazi prilikom obdukcije, razvrstavaju u četiri kategorije.

Pri analizi rada pedijatrijskih i hirurških dečjih odeljenja u našim bolnicama, procenat podudarnosti kliničkih i obdukcijjskih dijagnoza bio je veoma visok – između 83,33% i 100%. To sigurno ukazuje na značajan kvalitet zdravstvene

zaštite, ali delom može biti i posledica nedovoljno detaljnih upoređivanja između kliničkih i obdukcijских dijagnoza, jer se pri tome u obzir uzimaju samo one kliničke dijagnoze koje su navedene na uputnim listama za obdukciju. Na tim listama se često navode samo najosnovnije, uopštene dijagnoze. Drugi razlog može biti neiskustvo patologa u izvođenju i analizi pedijatrijskih obdukcija, pogotovo ako ih sprovede patolozi koji se skoro isključivo bave adultnim obdukcijama. U tim slučajevima obdukcijски izveštaji često se zaključuju malim brojem uopštenih patoloških dijagnoza.

Prosečna dužina preoperativnog lečenja kretala se od 0,6 dana u ustanovi D, do 1,5 dana u ustanovama C i E. U dobro organizovanim sistemima taj pokazatelj ne bi trebalo da bude duži od jednog dana, što smo i mi registrovali u tri od pet analiziranih ustanova u Srbiji. Statističko upoređivanje ustanova po dužini preoperativnog lečenja bolesnika nije bilo moguće jer nacionalni standardi nisu definisani.

Razlike u prosečnom broju operisanih bolesnika prema jednom specijalisti hirurgu takođe nismo mogli statistički da analiziramo jer nacionalni standardi za taj veoma važan element efikasnosti zdravstvene zaštite u Srbiji još nisu definisani. Broj operisanih bolesnika po jednom hirurgu u ustanovama C i D iznosio je 161 i 150, dok je on u ustanovi B iznosio svega 51, što je, očigledno, velika razlika.

Mada se, kako smo već naveli, stopa ukupnog letaliteta bolesnika na hirurškim odeljenjima u analiziranim ustanovama značajno razlikovala, odvojenim statističkim upoređivanjem stope letaliteta operisanih i stope letaliteta neoperisanih bolesnika lečenih na hirurškim odeljenjima, nisu dobijene značajne razlike.

Pri upoređivanju pokazatelja kvaliteta rada nisu uzeti u obzir težina oboljenja i faktor složenosti operacija lečenih bolesnika. U našoj zemlji ti važni pokazatelji nisu obavezni i ne evidentiraju se na validan način. Jedan od ciljeva naše studije je bio da ukažemo na ove nedostatke.

Postojeći obavezni pokazatelji koji su definisani pravilnikom za pedijatrijsku delatnost predstavljaju opšte pokazatelje kvaliteta rada. Propisani paket i način evidentiranja i prikupljanja podataka ne predstavlja osnov za detaljnije ana-

lize, pa ni validne ocene kvaliteta zdravstvene zaštite koju te bolnice pružaju.

Suština praćenja ovih pokazatelja i najveća korist je motivisanje zaposlenih i podizanje odgovornosti i svesti o potrebi stalnog unapređenja kvaliteta rada, kao i utvrđivanje prioriteta za poboljšanje kvaliteta zdravstvene zaštite i uspostavljanje nacionalnih standarda kliničkih pokazatelja kvaliteta rada i kontrole sprovođenja planiranih mera.

Svaki od definisanih obaveznih pokazatelja kvaliteta zdravstvene zaštite trebalo bi da ima svoj stručno i naučno utemeljen standard (na primer, proporcija bolničkih infekcija prilikom planiranih intervencija od 2% do 3% ili prosečna dužina lečenja 5,5 dana). To bi omogućilo vrednovanje svakog dobijenog pokazatelja i objektivnu procenu postignutog u odnosu na optimalna očekivanja, utvrđivanje mera i aktivnosti za stalno unapređenje kvaliteta i uspostavljanje sistema upravljanja kvalitetom i rizicima u sistemu zdravstvene zaštite.

Zaključak

Postoji značajna razlika između izabranih ustanova u odnosu na definisane obavezne pokazatelje kvaliteta rada. Primenom statističkih testova, značajnost razlike dobijena je u broju bolesnika upućenih u druge ustanove, ukupnom broju umrlih i broju obdukovanih. Istovremeno, nije utvrđena statistički značajna razlika između posmatranih ustanova u pogledu umrlih u toku prvih 48 sati od prijema, broju umrlih operisanih i neoperisanih, i u podudarnosti kliničkih i obdukcionih dijagnoza između tih ustanova.

Zakonski propisan paket obaveznih pokazatelja za pedijatrijsku delatnost predstavlja opšte pokazatelje kvaliteta rada. Neophodno je ustanoviti specifične pedijatrijske pokazatelje kvaliteta rada i definisati nacionalne standarde za ove pokazatelje.

Zahvalnica

Autori zahvaljuju Brankici Krsmanović i Mihailu Staniću za pomoć u pripremi rukopisa.

L I T E R A T U R A

1. *Ministry of Health of the Republic of Serbia*. Strategy for ongoing improvement of health care quality and patient safety. Belgrade; 2008. [cited 2009 Sep 18]; Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs>
2. *Ministry of Health of the Republic of Serbia*. Regulation on health care quality indicators. „Službeni glasnik RS“ br. 57/2007.
3. *Institute for Public Health of Serbia „Dr Milan Jovanović Batut“*. Methodological guidelines for reporting the obligatory health care quality indicators. Belgrade; 2007.
4. *Kuburović N*. Assessment of structure and functioning of the tertiary level paediatric hospitals in Belgrade. Belgrade: School of Medicine; 2005. (Serbian)
5. *Kuburović N*. Measuring hospital performances. Belgrade: Zadužbina Andrejević; 2006. (Serbian)
6. *Beal AC, Co JP, Dougherty D, Jorsling T, Kam J, Perrin J, et al*. Quality Measures for Children's Health Care. *Pediatrics* 2004; 113(Pt 2): 199–209.
7. *Ministry of health of the Republic of Serbia*. Act on health facilities network plan. „Službeni glasnik RS“ br. 42/2006.
8. *Canadian Institute for Health Information*. Inpatient Hospitalizations and Average Length of Stay Trends in Canada, 2003-2004 and 2004-2005 [cited 2009 Sep 18]. Available from: http://secure.cihi.ca/cihiweb/en/downloads/HMMD_Analyses_in_Brief_FINAL_ENG.pdf
9. *Williams KA, Buechner JS*. Pediatric Hospital Inpatient Use in Rhode Island, 1990-2002. [cited 2009 Sep 18]; Available from: http://www.health.ri.gov/chic/statistics/hbn_jan2004.pdf
10. *America's Best Children's Hospitals*. US News Best Hospitals [cited 2010 Apr 14]. Available from: <http://health.usnews.com/best-hospitals/pediatric-rankings>
11. *Ministry of Health of the Republic of Serbia*. Regulation on closer conditions for health care activity in health care facilities and other forms of health services. „Službeni glasnik RS“ br. 43/2006.

12. *Kumar P, Taxy J, Angst DB, Mangurten HH.* Autopsies in children: are they still useful? *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152(6): 558–63.
13. *Shojania KG, Burton EC, McDonald KM, Goldman L.* Changes in rates of autopsy-detected diagnostic errors over time: a systematic review. *JAMA* 2003; 289(21): 2849–56.
14. *Brodie M, Laing LA, Keeling JW, McKenzie KJ.* Ten years of neonatal autopsies in tertiary referral centre: retrospective study. *BMJ* 2002; 324(7340): 761–3.
15. *Kumar P, Angst DB, Taxy J, Mangurten HH.* Neonatal autopsies: a 10-year experience. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(1): 38–42.
16. *Newton D, Coffin CM, Clark EB, Lowichik A.* How the pediatric autopsy yields valuable information in a vertically integrated health care system. *Arch Pathol Lab Med* 2004; 128(11): 1239–46.

Primljen 6. X 2009.
Revidiran 30. III 2010.
Prihvaćen 29. IV 2010.



Primena eritrocita kod onkoloških bolesnika lečenih radio- i hemioterapijom

Red blood cells transfusions in oncological patients treated with radio- and chemotherapy

Ana Antić, Zoran Stanojković

Zavod za transfuziju krvi, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Anemija je čest poremećaj kod bolesnika sa malignitetom. Ona znatno redukuje kvalitet života tih bolesnika, zbog čega zahteva ranu dijagnozu i adekvatno lečenje. Cilj ove studije bio je da se kod onkoloških bolesnika prikaže i analizira lečenje anemije primenom transfuzija eritrocita, proceni lečenje transfuzijom eritrocita u zavisnosti od koncentracije hemoglobina, kao i uticaj terapije za malignitet na stepen anemije i potrošnju eritrocita. **Metode.** Podaci o primeni transfuzije eritrocita u Klinici za onkologiju Kliničkog centra u Nišu u periodu od 1.1.2008. do 31.12.2008 godine retrospektivno su prikupljeni i analizirani. **Rezultati.** Kod svih bolesnika sa malignitetom poštovan je princip komponentne transfuzijske terapije. U periodu praćenja 735 bolesnika primilo je transfuziju 1 006 jedinica eritrocita (deplazmatisani, resuspendovani, isprani, filtrirani eritrociti). Prosečna potrošnja eritrocita po onkološkom bolesniku koji je primao transfuziju iznosila je 1,37 jedinica. Indikovanje transfuzije eritrocita bilo je adekvatno (87,60% bolesnika dobilo je transfuziju eritrocita pri Hb < 80 g/L). Tokom lečenja radio- i hemioterapijom došlo je do sniženja vrednosti hematoloških parametara, pri čemu su bolesnici ispitivane grupe bili zavisni od primene transfuzije krvi i nastavak njihove radio- i hemioterapije bio je uslovljen primenom transfuzije eritrocita. Statistički značajnije smanjenje koncentracije hemoglobina registrovano je kod bolesnika koji su lečeni samo zračnom terapijom, te su ovi bolesnici bili, ujedno, i najveći potrošači eritrocita. Registrovana su dva bolesnika koji su najverovatnije imali febrilnu nehemolitičku transfuzijsku reakciju, dok se kod 0,68% bolesnika razvila posttransfuzijska aloimunizacija. **Zaključak.** Primena eritrocita kod onkoloških bolesnika u saglasnosti je sa savremenim trendovima i preporukama iz kliničkih vodiča. U cilju obezbeđenja primene bezbedne krvi neophodno je stalno praćenje najnovijih saznanja i stavova o kliničkoj primeni komponenata krvi.

Ključne reči:

neoplazme; anemija; lečenje; transfuzija eritrocita; lečenje lekovima; radioterapija; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Anemia is one of the most frequent hematology disorders in patients with malignant diseases. It has a great influence on reduction of the quality of life, so it requires early diagnosis and an adequate treatment. The aim of this study was to present and analyze the treatment of anemia using red blood cell transfusions in patients with malignancies, to analyze adequate use of red blood cell transfusions according to hemoglobin concentration, and also the influence of the treatment of malignant disease on the level of anemia and use of red blood cells transfusion. **Methods.** This retrospective analysis included the data on the use of red blood cells in Oncological Clinic of Clinical Center Niš in a period from the 1st January 2008 to the 31st December 2008. **Results.** None of the patients received the whole blood. In this period, 735 patients received 1,006 units of red blood cells (red blood cell concentrate, resuspended, washed, filtered). An average use of red blood cell transfusion was 1.37 unit per oncological patient who received transfusion. The use of red blood cell units was adequate (87.60% of patients received transfusion of red cells when Hgb < 80 g/L). During radio- and chemotherapy we noticed a decrease of hematological parameter values. The patients of the experimental group were dependant on red blood cells transfusion. Statistically, a significant decrease of hemoglobin level was observed in patients treated only with radiotherapy who are the greatest consumers of red blood cells. Two patients were registered who more likely to have febrile nonhemolytic transfusion reactions. Posttransfusion alloimmunization occurred in 0.68% of the patients. **Conclusion.** The use of red blood cells in oncological patients is in compliance with the up to date tendencies and recommendations published in clinical guidelines. For the purpose of efficient transfusion support in patients with malignant diseases, we have to follow the newest knowledge and attitudes about clinical use of blood products.

Key words:

neoplasms; anemia; therapeutics; erythrocyte transfusion; drug therapy; radiotherapy; treatment outcome.

Uvod

Transfuzija krvi i produkata od krvi zauzima značajno mesto u suportivnom lečenju onkoloških bolesnika. Na taj način značajno se smanjuje morbiditet i mortalitet bolesnika sa malignim oboljenjima i smanjuju neželjeni hemobiološki poremećaji nastali primenom zračne i hemioterapije^{1,2}.

Alogenom transfuzijom u cirkulaciju primaoca unose se različite ćelije, od kojih mononuklearne ćelije, T- i B-limfociti, monociti, dendritične ćelije, hematopoezne i druge ćelije mogu dugo da opstanu i funkcionišu u cirkulaciji. Interakcija pojedinih mononuklearnih ćelija sa imunim sistemom primaoca i kliničke posledice tih reakcija zavise od stepena histokompatibilnosti davaoca i primaoca, dužine i načina čuvanja krvi, broja i vrste mononuklearnih ćelija, kao i stanja imunog sistema bolesnika^{3,4}.

Pre donošenja odluke o transfuziji izuzetno je važno dobro proceniti potencijalnu korist i rizik od nje za bolesnika. U savremenoj terapiji koristi se usmerena komponentna hemoterapija, tj. selektivna transfuzija, a to je odabir one komponente krvi koja je najpovoljnija za korekciju postojećeg deficita kod bolesnika. Time se rizik od potencijalnih komplikacija koje transfuzija nosi sa sobom smanjuje na minimum. Usmerena hemoterapija omogućuje da bolesnik prima samo onaj deo krvi koji mu nedostaje, bez opasnosti od preopterećenosti krvotoka, izbegava se senzibilizacija na antigene ćelija krvi i proteine plazme, a transfuzije traju kraće što skraćuje vreme vezivanja bolesnika za postelju.

Najčešće zbog lošeg opšteg stanja onkološki bolesnici teško podnose lečenje transfuzijom. Većina bolesnika pripada grupi bolesnika koji su primili više od jedne transfuzije, koji imaju veći rizik od posttransfuzijskih reakcija, a neki od tih bolesnika se senzibilisu na primljene krvnogrupske antigene, te se kasnije javlja problem pronalaženja kompatibilnih jedinica krvi. Kod određenog broja ovih bolesnika javljaju se i imunski posredovane pojave: prisustvo autoantitela, paraproteina i formiranje rulo formacija eritrocita, što dovodi do poteškoća u toku pretransfuzijskih ispitivanja^{3,5}.

Cilj ovog rada bio je da se ustanovi godišnja potrošnja i prosečni broj potrebnih jedinica eritrocita za bolesnike sa malignitetom; odredi nivo hemoglobina kao indikacije za transfuziju; proceni uticaj vrste terapije za malignitet (radio-terapija, hemioterapija ili radiohemioterapija) na stepen anemije, kao i razlika u potrošnji eritrocita u odnosu na vrstu terapije; da se odredi učestalost i tip komplikacija nastalih zbog transfuzija eritrocita, i utvrdi usaglašenost sa savremenim principima transfuziološke prakse i preporuka Nacionalnih vodiča za transfuziju eritrocita u lečenju anemije.

Metode

Retrospektivnom analizom procenjena je primena transfuzija eritrocita u Klinici za onkologiju Kliničkog centra u Nišu u periodu 1.1.2008. – 31.12.2008. godine kod bolesnika lečenih radio- i/ili hemioterapijom. Analizirano je ukupno 1 135 bolesnika koji su lečeni u stacionarnom delu Klinike za onkologiju ili u okviru dnevne bolnice. Od ukupnog broja, 735 bolesnika primali su transfuzije eritrocita u navedenom

periodu, i to eritrocite resuspendovane u aditivnoj soluciji (SAGM), osiromašene leukocitima i trombocitima, deplazmatisane eritrocite, deplazmatisane eritrocite osiromašene leukocitima i trombocitima, isprane eritrocite i filtrirane eritrocite. Kontrolnu grupu činilo je 400 bolesnika koji su bili bez potrebe za supstitucijskom hemoterapijom, a bili su na onkološkoj, tj. radio- i/ili hemioterapiji u datom periodu.

Svim bolesnicima je određena koncentracija hemoglobina na prijemu, a zatim u regularnim vremenskim intervalima u toku primene terapije. Bolesnici koji su primali transfuzije eritrocita, prema vrsti terapijskih procedura kojima su bili podvrgnuti, podeljeni su u tri grupe: grupa I – bolesnici lečeni samo radioterapijom, grupa II – bolesnici lečeni samo hemioterapijom i grupa III – bolesnici lečeni radio- i hemioterapijom.

Pretransfuzijska ispitivanja, prema standardnim operativnim procedurama (SOP), obuhvatala su sledeće elemente: određivanje krvne grupe ABO i Rh(D) bolesnika, skrining klinički značajnih iregularnih eritrocitnih antitela u serumu bolesnika, direktni antihumani globulin (AHG) test za bolesnika, provera i potvrda krvne grupe ABO Rh(D) davaoca, izvođenje imunoserološke interakcije između seruma bolesnika i eritrocita davaoca. Krvne grupe bolesnika radene su korišćenjem ABO i Rh(D) reagenasa Seraclone anti-A, anti-B i anti-D(RH1)232 (Biotest, Nemačka) metodom u epruveti; skrining iregularnih eritrocitnih antitela korišćenjem skrining eritrocita DiaMed, ID-DiaCell I, II metodom na gelu (DiaMed, Švajcarska); AHG testovi korišćenjem AHG reagensa Seraclone Anti Human-Globulin monoklonal anti-IgG, anti-C3c, anti-C3d (Biotest, Nemačka); identifikacija antitela vršena je korišćenjem panela eritrocita DiaMed na gelu, ID-DiaPanel (DiaMed, Švajcarska); interakcije su radene metodom na gelu korišćenjem Liss/Coombs (anti-IgG + C3d) ID kartica (DiaMed, Švajcarska).

Svi produkti eritrocita, prema Preporukama za pripremu, upotrebu i obezbeđenje kvaliteta komponenata krvi Saveta Evrope⁶, kontrolisani su po utvrđenim parametrima, čime je potvrđivan kvalitet proizvoda i ostvarivana bezbednost i efikasnost transfuzije. Bakteriološka ispravnost eritrocita ispitivana je na aparatu BacT/ALERT 3D (Biomérieux, Francuska), a hematološki parametri na aparatu Beckman Coulter (Coulter electronics GMBH, USA).

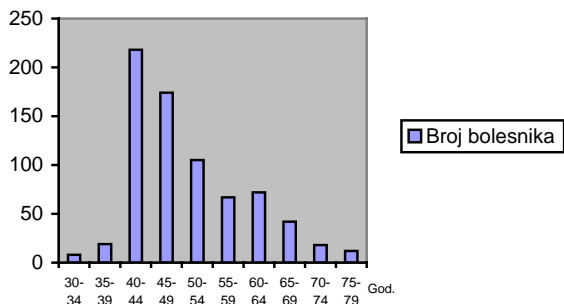
Posttransfuzijske reakcije prijavljivane su na posebnom obrascu pripremljenim tako da se jedan list sa upisanim rezultatima ponovljenih ispitivanja vrati u Kliniku za onkologiju, a jedan list ostane u protokolu Zavoda za transfuziju krvi.

Prikupljeni podaci statistički su obrađeni korišćenjem testova: Shapiro-Wilk, χ^2 , *t*-test, analiza varijanse (ANOVA) i Tukey *post hoc* test.

Rezultati

Tokom 2008. godine u Klinici za onkologiju Kliničkog centra u Nišu transfuzije eritrocita primenjene su kod 735 bolesnika, među kojima je bilo 510 žena i 225 muškaraca. Postoji statistički značajna razlika između broja žena i broja muškaraca koji su primali transfuzije eritrocita u ispitivanom peri-

odu ($p < 0,05$). Prosečna životna dob bolesnika iznosila je $49,67 \pm 9,07$ godina. Najmlađi bolesnik imao je 30 godina, a najstariji 78 godina. Distribucija bolesnika koji su primali transfuzije eritrocita prema životnoj dobi prikazana je na slici 1.



Sl. 1 – Distribucija bolesnika koji su primali transfuzije eritrocita prema životnom dobu

Analiza zastupljenosti malignih bolesti u ovom ispitivanju pokazala je da su najčešće dijagnoze kod žena bile karcinom dojke i karcinom grlića materice, dok su kod muškaraca najčešće dijagnoze bile karcinom pluća i karcinom prostate, što je u skladu sa zvaničnim podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO). Distribucija bolesnika koji su primali transfuzije eritrocita prema vrsti malignog oboljenja i tipu primenjene terapije (radio- i/ili hemioterapija) prikazana je u tabeli 1.

Najveći broj bolesnika, 319 (43,4%), koji su u posmatranom periodu primili transfuzije eritrocita imao je klinički stadijum III maligne bolesti, a gotovo jednaki broj bolesnika pripadao je stadijumima I, II i IV, 124 bolesnika (16,8%), 140 (19,1%) i 152 bolesnika (20,7%), respektivno.

Najčešće primenjivani protokoli hemioterapije udruženi sa pojavom anemije i primenom eritrocita kod bolesnika u posmatranom periodu prikazani su u tabeli 2.

Bolesnici koji su lečeni radioterapijom bili su izloženi dozama zračenja od 4 000 cGy do 12 000 cGy u vremenskom periodu od 28 do 90 dana i najčešće su imali supradijafragmalno lokalizovane malignitete (karcinom dojke kod žena, karcinom pluća kod muškaraca) ili karcinom grlića materice, gde je zračna terapija primenjena intrakavitarno kod 82% bolesnika sa ovom vrstom malignog oboljenja.

Tokom 2008. godine u Klinici za onkologiju primenjeno je 1 006 jedinica eritrocita, što predstavlja 6,43% od 15 640 jedinica, tj. od ukupnog broja jedinica izdatih Kliničkom centru Niš u tom periodu. Potrošnja eritrocita u periodu ispitivanja prikazana je u tabeli 3.

Prosečna potrošnja eritrocita (resuspendovani, deplazmatisani, resuspendovani osiromašeni leukocitima i trombocitima, deplazmatisani osiromašeni leukocitima i trombocitima, isprani, filtrirani) po bolesniku sa malignitetom koji je primao krv iznosila je 1,37 jedinice, u opsegu od 1 do 5 jedinica.

Kontrola kvaliteta eritrocita u periodu ispitivanja prikazana je u tabeli 4.

Tabela 1

Distribucija bolesnika koji su uzimali transfuzije eritrocita prema vrsti malignog oboljenja i primenjenoj terapiji (radio- i/ili hemioterapiji)

Maligna oboljenja	Terapija (n)			Ukupno n (%)
	radioterapija	hemioterapija	radio- i hemioterapija	
Karcinom dojke	71	22	62	155 (21)
Karcinom pluća	78	11	43	132 (18)
Karcinom grlića materice	35	12	26	73 (10)
Limfomi	43	10	50	103 (14)
Karcinom jajnika	22	11	26	59 (8)
Kolorektalni karcinom	33	7	48	88 (12)
Karcinom prostate	44	/	/	44 (6)
Tumori glave i vrata	10	7	14	31 (4)
Ostali	29	7	14	50 (7)
Ukupno	365	87	283	735 (100)

Tabela 2

Hemioterapijski protokoli primenjeni kod bolesnika koji su primali transfuzije eritrocita

Vrsta protokola	Zastupljenost (%)
CMF – ciklofosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil	18,40
FAC – 5-fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid	13,80
TAC- docetaksel, adriamicin, ciklofosfamid	11,90
CT – karboplatin, paklitaksel	11,40
FL – 5-fluorouracil, leukovorin	11,70
AC – doksorubicin, ciklofosfamid	12,60
CAP – ciklofosfamid, doksorubicin, prednizon	9,70
Ostali	10,50

Tabela 3

Potrošnja eritrocita u Klinici za onkologiju u 2008. godini

Vrsta produkta	Primenjena količina jedinica eritrocita	
	n	%
Resuspendovani eritrociti	424	42,15
Resuspendovani eritrociti osiromašeni Le/Tr	214	21,27
Deplazmatisani eritrociti	227	22,56
Deplazm. eritrociti osiromašeni Le/Tr	84	8,35
Isprani eritrociti	12	1,20
Filtrirani eritrociti	45	4,47
Ukupno	1006	100,00

Le – leukociti; Tr – trombociti

Tabela 4

Kontrola kvaliteta eritrocita resuspendovanih u aditivnoj soluciji (SAGM), osiromašenih leukocitima i trombocitima, u periodu ispitivanja

Bar kod ispitivanog uzorka	Datum uzimanja uzorka	Specifikacija zahteva za kvalitet					Sterilno		
		Zapremina (mL)		Hct (0,50–0,70)	Hgb (> 45g)	Hemoliza (< 0,8%)	+	–	
		Standardna	Izmerena						
J10010802020000	4.1.08	350	293	322,30	0,66	206	66,39		*
J10010805573900	4.1.08	350	292	321,20	0,57	182	58,46		*
J10010801886000	21.1.08	350	283	311,30	0,59	195	60,70		*
J10010805018600	21.1.08	350	276	303,60	0,57	191	57,99		*
J10010801999900	21.1.08	350	300	330,00	0,58	190	62,70		*
J10010801782400	21.1.08	350	293	322,30	0,51	160	51,57		*
J10010800740300	11.11.08.	350	294	323,40	0,57	183	59,18		*
J10010800740200	11.11.08.	350	284	312,40	0,54	168	52,48	0,45	*
J10010805280600	4.12.08.	350	269	295,90	0,64	202	59,77		*
J10010805270700	4.12.08.	350	295	324,50	0,56	176	57,11		*
J10010801343300	18.12.08.	350	250	275,00	0,53	170	46,75	0,44	*
J10010801337000	18.12.08.	350	301	331,10	0,47	148	55,19	0,49	
\bar{x}				353,12	0,57		55,71		

Hct – hematokrit, Hgb – hemoglobin

Distribucija krvnih grupa bolesnika u ispitivanju pokazuje najveću učestalost krvne grupe A Rh(D) pozitivan, a zatim O Rh(D) pozitivan (tabela 5).

Hb < 80 g/L, a čak 200 bolesnika (26,8%) tešku anemiju (Hb < 50 g/L). Koncentraciju hemoglobina koja je bila indikacija za transfuziju eritrocita prikazuje slika 3.

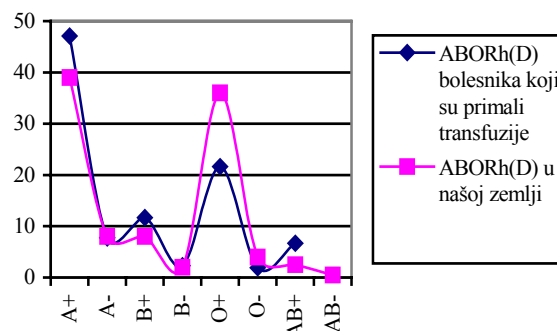
Tabela 5

Distribucija krvnih grupa bolesnika koji su primali transfuzije eritrocita

Krvna grupa	Bolesnici	
	n	%
A+	346	47,10
A-	57	7,75
O+	159	21,63
O-	14	1,91
B+	86	11,68
B-	17	2,31
AB+	49	6,67
AB-	7	0,95
Ukupno	735	100,00

Bolesnici koji su primali transfuzije, prema krvnim grupama bili su u očekivanoj korelaciji sa frekvencijom ABO Rh(D) fenotipova u našoj zemlji (slika 2).

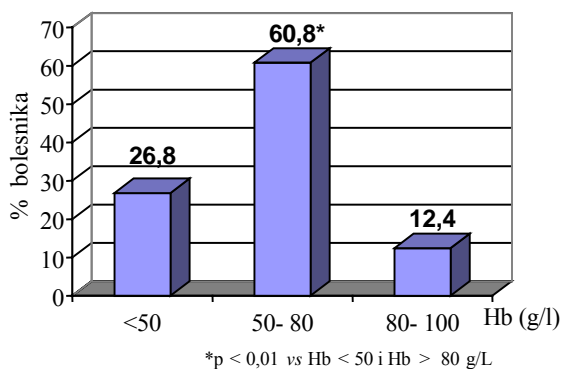
Proverena je koncentracija hemoglobina [(Hb(g/L))] koja je bila indikacija za transfuziju eritrocita. Utvrđeno je da je 644 (87,6%) bolesnika koji su primali transfuzije imalo



Sl. 2 – Frekvencija ABO Rh(D) krvnih grupa bolesnika koji su primali transfuzije eritrocita u odnosu na populaciju naše zemlje

Primena radio- i/ili hemioterapije kod bolesnika u ispitivanju dovela je do statistički značajnog smanjenja koncentracije hemoglobina koje je iznosilo 17,21 g/L ($z = 3,97$; $p < 0,001$), a koje je različito prema vrsti primenjene terapije: u grupi I bolesnika (bolesnici lečeni radioterapijom) - 23,17 g/L ($z = 3,05$,

$p < 0,01$); u grupi II bolesnika (bolesnici lečeni hemioterapijom) - 18,23 g/L ($z = 1,53$, $p > 0,05$); u grupi III bolesnika (bolesnici lečeni hemio- i radioterapijom) - 12,46 g/L ($z = 3,12$, $p < 0,01$).



Sl. 3 – Koncentracija hemoglobina kod bolesnika kao indikacija za transfuziju eritrocita

pri čemu je broj jedinica koje su bolesnici primali bio različit. Od 735 bolesnika koji su u periodu ispitivanja primali transfuzije eritrocita, najveći broj bolesnika je bio iz grupe I, 365 (49,66%), a takođe i najveći broj jedinica eritrocita transfundovan je bolesnicima iz te grupe, 587 (58,35%). Analiza varijanse i Tukey *post hoc* test pokazuje da je broj jedinica eritrocita koje su primili bolesnici lečeni samo zračnom terapijom bio statistički značajno veći nego kod ostalih bolesnika, kao i da razlika između grupe I i III nije bila statistički značajna.

Potrošnja jedinica eritrocita prema vrsti primenjene terapije prikazana je u tabeli 6.

Transfuzija eritrocita može biti uzrok posttransfuzijskih reakcija, naročito kod bolesnika koji primaju više transfuzija. U periodu ispitivanja, Zavodu za transfuziju krvi u Nišu prijavljene su dve posttransfuzijske reakcije u Klinici za onkologiju. Ispitivanjem pretransfuzijskog i posttransfuzijskog uzorka bolesnika, kao i uzoraka jedinica eritrocita koje su

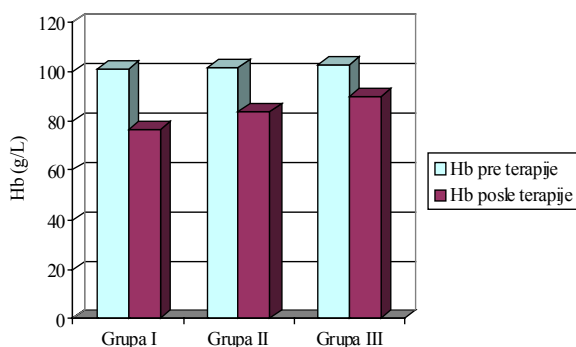
Tabela 6

Potrošnja jedinica eritrocita prema vrsti primenjene terapije

Parametri	Bolesnici			Ukupno
	grupa I	grupa II	grupa III	
Broj bolesnika	365	87	283	735
Broj jedinica eritrocita	587	389	330	1006
Prosečna potrošnja eritrocita	1,61	1,03	1,17	1,37
(min – max)	(1–5)	(1–3)	(1–4)	(1–5)

Grupa I - bolesnici lečeni radioterapijom, Grupa II - bolesnici lečeni hemioterapijom, Grupa III - bolesnici lečeni radio- i hemioterapijom; min – najmanji- i max – najveći broj jedinica eritrocita ordiniranih jednom bolesniku

U kontrolnoj grupi bolesnika koncentracija hemoglobina posle primene radio- i/ili hemioterapije bila je u proseku za 9,42 g/L niža od inicijalnih vrednosti ($z = 3,91$, $p < 0,001$). Analiza dobijenih rezultata pokazuje da je sniženje koncentracije hemoglobina statistički značajno veće u grupi bolesnika koji su primali transfuziju nego u kontrolnoj grupi (t -test = 2,81, $p < 0,01$), kao i da je smanjenje koncentracije hemoglobina statistički značajno veće u grupi I nego u grupi II i III (ANOVA i Tukey *post hoc* test, $p < 0,05$). Prosečna koncentraciju hemoglobina kod bolesnika koji su primali transfuzije pre i posle primene terapije data je na slici 4.



Grupa I - bolesnici lečeni radioterapijom; Grupa II - bolesnici lečeni hemioterapijom, Grupa III - bolesnici lečeni radio- i hemioterapijom

Sl. 4 – Koncentracija hemoglobina (Hb) kod bolesnika koji su primali transfuzije eritrocita pre i posle terapije

Za korekciju anemije (Hb < 80 g/L), bolesnici iz svih grupa primali su različite jedinice koncentrovanih eritrocita,

transfundovane, nisu utvrđena imunohematološka neslaganja, te se pretpostavlja da se u oba slučaja radilo o febrilnoj nehemoliznoj posttransfuzijskoj reakciji. Bolesnici su u daljem toku transfuziološkog lečenja primali deleukocitovane (isprane, filtrirane) eritrocite.

Kod pet bolesnika utvrđeno je prisustvo antieritrocitnih antitela, a kod dva od njih pozitivan direktni *anti-human* globulin (AHG) test. Kod ovih bolesnika radilo se o prisustvu autoantitela u serumu. Identifikacijom antitela u serumu kod ostalih bolesnika utvrđena je njihova specifičnost, i to: anti-Kell, anti-D i anti-C.

Diskusija

Anemija je najčešći poremećaj kod bolesnika sa malignim oboljenjem, a njena učestalost i težina zavise od vrste maligne bolesti, stadijuma i dužine njenog trajanja, primenjenih terapijskih procedura, učestalosti infekcija, kao i eventualne hirurške intervencije^{7,8}. Učestalost zastupljenosti pojedinih vrsta malignih oboljenja u ovom ispitivanju pokazuje trend koji je u skladu sa podacima SZO, tj. kod žena na prvom mestu je karcinom dojke, dok je kod muškaraca na prvom mestu karcinom pluća.

Na nastanak anemije kod onkoloških bolesnika utiče mnogo faktora. Hemioterapija i radioterapija deluju direktno mijelosupresivno i imunosupresivno, dok novija generacija hemioterapeutika može direktnim delovanjem na bubrežne tubule povećati učestalost anemije i do 90%^{9,10}. Pojava metastaza u koštanoj srži dovodi do potiskivanja i zamene matičnih ćelija hematopoeze malignim ćelijama, a, takođe, usled

promene mikrosredine u kojoj proliferišu i diferenciraju se matične ćelije, smanjeno je stvaranje hematopoeznih faktora rasta. Pored toga, može doći do stimulacije produkcije citokina koji inhibiraju eritropoezu ili nastaje poremećaj u iskoriscavanju gvožđa (serumsko gvožđe i ukupni kapacitet vezivanja gvožđa obično su niski, serumski feritin je visok, što ukazuje na blokadu u transferu gvožđa iz depoa u progenitorima eritrocitne loze)¹¹. Krvarenje u tumor, nedostatak nutritivnih elemenata, smanjeno stvaranje eritropoetina i infekcija doprinose multifaktorijalnoj etiologiji anemije¹⁰. Novije studije naglašavaju da je terapijski odgovor na radioterapiju slabiji u stanjima hipoksije tumora, ukoliko je koncentracija hemoglobina bolesnika manja od 10 g/dL, ali i da anemija nepovoljno utiče na oporavak i tok bolesti posle operacije malignog tumora¹²⁻¹⁵.

Iako najčešće ne ugrožava život bolesnika, anemija ima glavnu ulogu u redukciji kvaliteta života kod bolesnika sa malignim oboljenjem, te zahteva ranu dijagnozu i brzo lečenje¹⁶⁻¹⁸. Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da je u terapiji anemije kod bolesnika sa malignim oboljenjima poštovan princip komponentne transfuzijske terapije¹⁹, jer niko od bolesnika nije primio celu krv. Cela krv se ne upotrebljava kao produkt za transfuziju u Zavodu za transfuziju krvi Niš, jer se sve jedinice sveže krvi odvajaju tokom šest sati od uzimanja krvi.

Za lečenje anemije naših onkoloških bolesnika primenjeni su isključivo preparati eritrocita, i to: SAGM, SAGM osiromašeni leukocitima i trombocitima, deplazmatisani eritrociti, deplazmatisani eritrociti osiromašeni leukocitima i trombocitima, isprani eritrociti i filtrirani eritrociti.

Indikovanje transfuzija eritrocita bilo je adekvatno kod 87,60% bolesnika, s obzirom na to da su oni dobili transfuzije eritrocita pri Hb < 80 g/L. Kod starijih bolesnika i bolesnika sa kardiorespiratornim bolestima transfuzija eritrocita ordinirana je i pri višim vrednostima hemoglobina, odnosno u anemiji nižeg stepena, što je u skladu sa preporukama Nacionalnog vodiča^{20,21}. Pri tome, bolesnici koji su primali transfuzije deleukocitovanih eritrocita imali su znatno brži hematološki oporavak, ređi nastanak infekcija i duži period bez relapsa bolesti. Opšte načelo glasi da će svaka jedinica eritrocita, transfundovana prosečnoj odrasloj osobi, dovesti do porasta vrednosti hematokrita za 0,03, uz istovremeno povećanje koncentracije hemoglobina za oko 10 g/L^{3,4}.

Rezultati ispitivanja bolesnika prema vrsti primenjene antitumorske terapije (radio- i/ili hemioterapija) pokazuju da postoji značajno smanjenje nivoa hemoglobina posle primene radioterapije, te je i potrošnja jedinica eritrocita statistički značajno veća ($p < 0,05$) u toj grupi u odnosu na ostale. Dru-

gi autori izveštavaju da je prosečan nivo koncentracije hemoglobina 30 dana nakon početka radio-hemioterapije niži za 46 g/L^{13,22}.

Neželjeni efekti transfuzijske terapije prate se u sklopu sistema *Hemovigilance* od 1997. Dve prijavljene posttransfuzijske reakcije kod onkoloških bolesnika u periodu ispitivanja predstavljaju 15,85% ukupno prijavljenih reakcija u Zavodu za transfuziju krvi Niš u pomenutom periodu ispitivanja.

Procenat aloimunizovanih bolesnika niži je od 1 (0,68%), što je u saglasnosti sa podacima iz literature, kao i to da je najveća frekvencija antitela iz Rh sistema, a zatim iz sistema Kell^{3,4,23}.

Specifičnost bolesnika sa malignim oboljenjima i neophodnost dugotrajne i česte transfuzijske terapije kod tih bolesnika zahteva primenu mera prevencije komplikacija terapije transfuzijama krvi^{13,24}. To je, pre svega, redukcija primene transfuzija eritrocita (bolesnici se često adaptiraju na niže vrednosti hemoglobina, te ne treba insistirati na potpunoj korekciji parametara eritrocitne loze do normalnih vrednosti)^{20,25}. Bolesnici tokom lečenja radio- i hemioterapijom imaju potrebu za transfuzijom različitih produkata krvi, te je neophodno nastojati da bolesnik primi ciljano samo onu komponentu koja je u deficitu²⁶. Kod bolesnika koji primaju više transfuzija obavezna je transfuzija deleukocitovanih (filtriranih) eritrocita²⁴. Tokom transfuzije neophodno je stalno praćenje bolesnika i traganje za kliničkim, hematološkim i serološkim znacima posttransfuzijske reakcije²⁷⁻²⁹.

Zaključak

Kod svih bolesnika sa malignim bolestima poštovan je princip komponentne hemoterapije. Prosečna potrošnja eritrocita po onkološkom bolesniku koji prima transfuziju iznosila je 1,37 jedinica.

Tokom lečenja radio- i hemioterapijom došlo je do sniženja vrednosti hematoloških parametara, pri čemu su bolesnici ispitivane grupe bili zavisni od primene transfuzije eritrocita i nastavak njihove radio- i/ili hemioterapije bio je uslovljen primenom transfuzije. Statistički značajnije sniženje koncentracije hemoglobina registrovano je kod bolesnika koji su lečeni samo zračnom terapijom, te su ovi bolesnici ujedno i najveći potrošači različitih preparata koncentrovanih eritrocita. To ukazuje na najveći stepen oštećenja koštane srži kod grupe bolesnika lečenih samo zračnom terapijom, sa posledičnim smanjenjem eritrocitopoeze i povećanom potrebom za nadoknađivanjem oksiformne funkcije krvi transfuzijom koncentrovanih eritrocita.

L I T E R A T U R A

1. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Cancer-and treatment-related anemia: practice guidelines in oncology. Oncology (Williston Park) 2007; V.2.*
2. *Spivak JL, Gascon P, Ludwig H. Anemia management in oncology and hematology. Oncologist 2009;14(suppl 1): 43-56.*
3. *Balint B, Paunović D, Stanojković Z. Hemotherapy for patients with hemostatic disorders. In: Balint B, editor. Transfusiology. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004. p. 331-8. (Serbian)*
4. *Grčićević D. Transfusion Medicine in Clinical Practice. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. pp. 393-5. (Croatian)*
5. *Aapro M, Spivak JL. Update on erythropoiesis-stimulating agents and clinical trials in oncology. Oncologist 2009; 14(Suppl 1): 6-15.*

6. *Council of Europe*. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. Recommendations No. R(95)15. 14th ed. Brussels: European Directorate for the Quality of medicines; 2008.
7. *Tebekmedyan T, Mandelli F*. Anemia in cancer patients: significance, epidemiology, and current therapy. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16(9): 17–24.
8. *Vaupel P*. Hypoxia and aggressive tumor phenotype: implications for therapy and prognosis. *Oncologist* 2008; 13(Suppl 3): 21–6.
9. *Barrett-Lee PJ, Ludwig H, Birgegård G, Bokemeyer C, Gascón P, Kosmidis PA, et al*. Independent risk factors for anemia in cancer patients receiving chemotherapy: results from the European Cancer Anaemia Survey. *Oncology* 2006; 70(1): 34–48.
10. *Clarke H, Pallister CJ*. The impact of anaemia on outcome in cancer. *Clin Lab Haematol* 2005; 27(1): 1–13.
11. *Besarab A, Hörl WH, Silverberg D*. Iron metabolism, iron deficiency, thrombocytosis, and the cardiorenal anemia syndrome. *Oncologist* 2009; 14(Suppl 1): 22–33.
12. *Littlewood T, Mandelli F*. The effects of anemia in hematologic malignancies: more than a symptom. *Semin Oncol* 2002; 29(3 Suppl 8): 40–4.
13. *Thomas G, Ali S, Hoebers FJ, Dary KM, Rodgers WH, Patel M, et al*. Phase III trial to evaluate the efficacy of maintaining hemoglobin levels above 12.0 g/dL with erythropoietin vs above 10.0 g/dL without erythropoietin in anemic patients receiving concurrent radiation and cisplatin for cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2): 317–25.
14. *Birgegård G, Gascón P, Ludwig H*. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. *Eur J Haematol* 2006; 77(5): 378–86.
15. *Harrison L, Blackwell K*. Hypoxia and anemia: factors in decreased sensitivity to radiation therapy and chemotherapy. *Oncologist* 2004; 9(suppl 5): 31–40.
16. *Spivak JL*. The anaemia of cancer: death by a thousand cuts. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(7): 543–55.
17. *Cella D*. Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(8 Suppl 6): 25–8.
18. *Waltzman RJ, Gerardo C*. Anemia, fatigue, and Quality of Life. *Oncology, Special Edition*. 2005; 8: 51–5.
19. *Luban NL*. Transfusion Safety: Where are we today. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 325–41.
20. *Beutler E, Waalen J*. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107(5): 1747–50.
21. *Institute for Mental Health*. National Guide: Erythrocytes transfusion in the treatment of anemia. Belgrade: Institute for Mental Health; 2005. (Serbian)
22. *Boblius J, Schmidlin K, Brillant C, Schwarzer G, Trelle S, Seidenfeld J, et al*. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009; 373(9674): 1532–42.
23. *Vamvakas EC, Blajchman MA*. Transfusion-related mortality: the ongoing risks of allogeneic blood transfusion and the available strategies for their prevention. *Blood* 2009; 113(15): 3406–17.
24. *Alter HJ, Klein HG*. The hazards of blood transfusion in historical perspective. *Blood* 2008; 112(7): 2617–26.
25. *Driieke TB, Locatelli F, Clyne N, Eckardt KU, Macdougall IC, Tsakiris D, et al*. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. *N Engl J Med* 2006; 355(20): 2071–84.
26. *Solheim BG, Wesenberg F*. Rational use of blood products. *Eur J Cancer* 2001; 37(18): 2421–5.
27. *Yazzer MH, Podlosky L, Clarke G, Nabirmiak SM*. The effect of prestorage WBC reduction on the rates of febrile nonhemolytic transfusion reactions to platelet concentrates and RBC. *Transfusion* 2004; 44(1): 10–5.
28. *Walther-Wenke G*. Incidence of bacterial transmission and transfusion reactions by blood components. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46(7): 919–25.
29. *Ministry of Health*. National Guide: Administration of blood components and transfusion reactions. Belgrade: Ministry of Health; 2005. (Serbian)

Primljen 15. X 2009.
Revidiran 20. I 2010.
Prihvaćen 2. II 2010.



Moguća uloga nekompetentnog zaliska vene jugularis interne u nastanku tranzitorne globalne amnezije

Incompetence of internal jugular vein valve in patients with transient global amnesia

Zagorka B. Jovanović*, Bosiljka Vujisić Tešić†, Aleksandra M. Pavlović*,
Jasna J. Zidverc Trajković*, Milija D. Mijajlović*, Marija V. Boričić Kostić†,
Edita Ž. Cvitan*, Aleksandra P. Radojičić*, Gordana Tomić*, Ana Šundić*,
Nadežda M. Šternić Čovičković*

Klinički centar Srbije, *Institut za neurologiju, †Institut za kardiologiju,
Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Tranzitorna globalna amnezija (TGA) može biti povezana sa akutnim ishemijskim poremećajima u mezijalnim delovima temporalnih režnjeva, značajnim za proces upamćivanja. Nekompetentni zalisci vene jugularis interne (VJI) sa posledičnom venskom kongestijom, mogu da uzrokuju mikrotrombozu hipokampusa. Cilj ove studije bio je da se ispita kompetentnost valvule VJI, kao pokazatelja otežane venske drenaže, kao i drugih strukturnih i hemodinamskih promena moždane cirkulacije kod bolesnika sa TGA. **Metode.** Kod 40 bolesnika sa TGA i 30 osoba kontrolne grupe (KG), ultrazvučnim pregledima ispitani su VJI, magistralne arterije vrata, transkranijalni dopler, detekcija mikroembolusa (MES) i desnolevog kardiopulmonalnog šanta, cerebralna vazomotorna reaktivnosti (VMR) i ehokardiološki status. **Rezultati.** Utvrđena je značajno češća nekompetentnost valvule VJI kod bolesnika sa TGA nego kod KG (55% *vs* 30%, $p < 0,001$). Nisu nađene značajne strukturne (plakovi) niti hemodinamske razlike (brzine protoka, pulsatilni indeksi) na arterijama vrata i mozga između TGA bolesnika i KG, osim povećanog pulsatilnog indeksa na bazilarnoj arteriji (40% TGA *vs* 16,6% KG, $p < 0,01$) i snižene VMR kod TGA bolesnika (50% *vs* 26,6%, $p < 0,001$). Retko detektovani MES (TGA 17,5% *vs* 13,3% u KG, $p > 0,05$) i desnolevi kardiopulmonalni šant (TGA 15% *vs* 16,5% u KG, $p > 0,05$), ukazali su da embolizam nije značajan za patogenezu TGA, što je potvrđeno i transezofagealnim ehokardiografskim pregledom, kojim je ustanovljen otvoreni *foramen ovale* samo kod jednog bolesnika. **Zaključak.** Kod bolesnika sa TGA utvrđena je značajna učestalost nekompetentne valvule VJI, što podržava ulogu poremećaja venske drenaže mozga u patogenezi TGA.

Ključne reči:

amnezija, tranzitorna, globalna; v. jugulares; vene, insuficijencija; dijagnoza.

Abstract

Background/Aim. Transient global amnesia (TGA) could be related to acute ischemic disturbances in mesial parts of temporal lobes, which are important for memory. Incompetence of internal jugular vein (IJV) valve with venous congestion causes venous microthrombosis of hippocampus. The aim of this study was to investigate the frequency of IJV valve incompetence, as well as other hemodynamic and structural properties of cerebral circulation in TGA patients. **Methods.** IJV valve competence was investigated in 40 TGA patients and 30 persons of the control group (matched by age and sex), as well as detection of microembolic signals and detection of right to left cardiopulmonary shunt, cerebral vasomotor reactivity and echocardiography by color triplex ultrasonography and transcranial doppler. **Results.** A significant difference in frequency of IJV valve incompetence was found between the TGA patients and the control persons (55% TGA *vs* 30% controls; $p < 0.001$). We did not find a significant structural (plaques frequency) or hemodynamic (flow velocity, pulsatility index) differences on arteries of the neck and cerebral arteries between the TGA patients and the controls, except for the increased pulsatility index on the basilar artery (40% TGA *vs* 16.6% controls; $p < 0.01$) and decreased vasomotor reactivity in TGA patients (50% TGA *vs* 26.6% controls; $p < 0.001$). Microembolic signals were detected very rarely (17.5% TGA patients *vs* 13.3% controls; $p > 0.05$), as well as right to left cardiopulmonary shunt (15% TGA *vs* 16.6% controls; $p > 0.05$), indicating that embolism was not important for pathogenesis of TGA. Transesophageal echocardiography confirmed it, because only one TGA patient had a potent *foramen ovale*. **Conclusion.** We found a significantly increased frequency of IJV incompetence in the TGA patients, which confirmed the role of vein drainage disturbances in pathogenesis of TGA.

Key words:

amnesia, transient global; jugular veins; venous insufficiency; diagnosis.

Uvod

Tranzitorna globalna amnezija (TGA) je sindrom koji se odlikuje naglim nastankom poremećaja pamćenja, sa slikom anterogradne amnezije i spacio-temporalne dezorijentacije, uz normalan neurološki nalaz, u trajanju do 24 sata, čemu sledi potpun oporavak¹⁻⁴.

Mada su Fišer i Adams opisali sindrom TGA 1956. godine⁵, još uvek nije postignut konsenzus o njegovoj etiopatogenezi, u okviru koje se razmatraju epileptogeni, migrenski i drugi mehanizmi, uključujući i vaskularni⁴⁻⁷. Istraživanja pomoću tehnika nuklearne magnetne rezonance (NMR) i *singl*-foton emisione kompjuterizovane tomografije (SPECT) pokazuju ishemijske promene u mezijalnim delovima temporalnih režnjeva, prevashodno u CA-1 regionima hipokampus⁷⁻⁹. Brojnim neurosonološkim ispitivanjima razmatrani su različiti strukturni i hemodinamski aspekti moždane cirkulacije, u kontekstu mogućih patogenetskih mehanizama TGA, sa različitim, a često i kontroverznim rezultatima^{2,4,7,10,11}. Neka neurosonološka istraživanja ukazala su na oštećenje malih krvnih sudova mozga⁶, druga na značajno prisustvo potentnog foramena ovale (PFO) i uslova za paradoksalnu embolizaciju mozga^{10,12}, a najnovija na nekompetentnost valvule vene jugularis interne (VJI) sa venskom kongestijom i ishemijom mezijalnih delova temporalnih režnjeva, važnih za funkciju pamćenja^{6,7,11,13}.

zacije u patogenezi TGA^{2,16-18} negirajući značaj vaskularnog mehanizma.

Cilj ovog istraživanja bio je ultrazvučno ispitivanje kompetentnosti zaliska VJI kod bolesnika sa TGA, uz procenu i drugih ultrazvučnih strukturnih i hemodinamskih parametara moždanog protoka.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 40 konsekutivnih bolesnika sa TGA, koji su lečeni u Institutu za neurologiju Kliničkog centra u Beogradu, od 2005. do 2008. godine. Faktori uključivanja u studiju bili su Hodge i Warlow kriterijumi za TGA iz 1990. (tabela 1)¹⁸, a faktori isključivanja akutna cerebrovaskularna oboljenja, migrena, epileptični napadi, akutna somatska oboljenja.

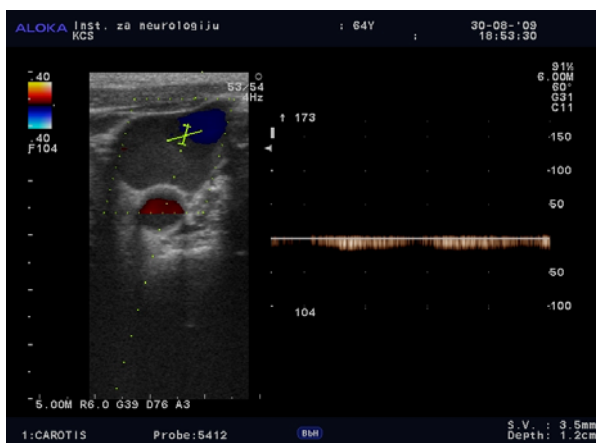
Kod svih bolesnika sprovedeno je neurosonološko ispitivanje, prvih dana posle epizode TGA, koje je uključivalo: kolor dupleks VJI sa ispitivanjem kompetentnosti valvule VJI (pojava retrogradnog protoka u VJI pri Valsalve manevru ukazivala je na nekompetentnu valvulu)^{7,11}, kolor dupleks magistralnih arterija vrata, sa određivanjem intimo-medijalnog kompleksa (IMK) *a. carotis communis* (ACC) i analizom aterosklerotskih plakova¹⁹, pregled cerebralnih arterija pomoću TCD, sa određivanjem indeksa pulsatilnosti (IP)²⁰, TCD ispitivanje vazomotorne reaktivnosti arteriola

Tabela 1

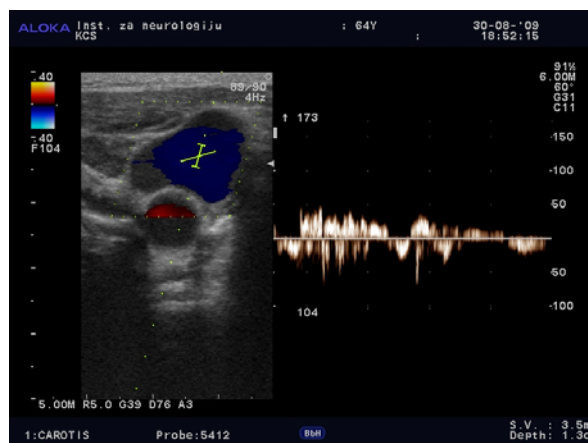
Hodge i Warlow kriterijumi za tranzitornu globalnu amneziju²⁰

1. Epizode gubitka memorije sa anterogradnom amnezijom
2. Bez neuroloških znakova i deficita
3. Bez epilepsije
4. Bez nedavnog oštećenja – traume glave
5. Epizoda se mora povući za najviše 24 sata

Precipitirajući faktori: fizička aktivnost, Valsalvi slični manevri



Sl. 1 – Kolor dupleks v. jugularis interne pri Valsalve manevru, sa kompetentnom valvulom (ne dolazi do retrogradnog protoka)



Sl. 2 – Kolor dupleks v. jugularis interne pri Valsalve manevru kada je valvula nekompetentna (pojavljuje se retrogradni protok)

Druga istraživanja, međutim, nisu potvrdila značajnu zastupljenost PFO^{14,15} kod bolesnika sa TGA, nisu registrovala promene transkranijalnim doplerom (TCD) kod TGA bolesnika², nisu ustanovila bitno prisustvo faktora rizika od vaskularna oboljenja², ali ističu mehanizam talasa depolari-

mozga (VMR) testom zadržavanja daha (*breath holding test*), u trajanju od 30 s²⁰ (analogno rezultatima drugih autora²¹ sniženim indeksima smatrane su vrednosti manje od 40%, što odgovara indeksima VMR manjim od 1,33), TCD detekciju mikroembolusnih signala (MES) u slivovima sred-

njih cerebralnih arterija²⁰, TCD detekciju desnolevog (D-L) kardiopulmonalnog šanta sa vazдушnim kontrastom (*bubble – babil test*)²², transtorakalni eho srca (TTE) kod svih bolesnika, a kod bolesnika sa pozitivnim *bubble testom* i transezofagealni eho srca (TEE)²³.

Ultrazvučni pregledi magistralnih arterija i vena vrata i ehokardiografija izvedeni su na ALOCA alfa 10, a TCD pregledi na RIMED Digi Lite aparatu sa upotrebom RIMED rama za bilateralni monitoring.

Rezultati su korelisani sa analognim rezultatima kontrolne grupe (KG) od 30 bolesnika, usaglašenih prema polu i uzrastu sa TGA grupom bolesnika, lečenih u istom vremenskom periodu u Institutu za neurologiju, od različitih oboljenja osim TGA, vaskularnih oboljenja mozga, kao i oboljenja označenih kao faktori za isključivanje. Kod bolesnika KG sprovedena su ista ispitivanja kao u TGA grupi (tabele 2 i 3).

Kod svih bolesnika iz TGA grupe i KG urađeni su i EEG i EEG sa deprivacijom spavanja radi isključenja epilepsije, CT i/ili NMR radi isključenja akutnog moždanog udara i drugih fokalnih moždanih oštećenja mozga, internistički pregled, laboratorijske analize krvi i urina, sa lipidnim i osnovnim koagulacionim statusom (fibrinogen, aPTT, PT, INR, broj trombocita, fibrin-degradacioni produkti – FDP).

Rezultati su statistički obrađeni (χ^2 -test) i prikazani tabelarno.

Rezultati

Bolesnici TGA grupe bili su prosečne starosti $61,4 \pm 9,1$ godina, a KG $51,3 \pm 10,2$ godine, sa dominacijom morbiditeta kod ženskog pola (65% prema 35%).

Kod svih bolesnika TGA grupe tipična klinička slika počela je naglo, uglavnom u prepodnevnom satima, u toku neke fizičke aktivnosti (kod 62,5%), a kod 27,5% potvrđena je aktivnost koja odgovara Valsalva manevru. Amnezija je trajala od 2 do 14 sati. Osim dvoje, svi bolesnici u toku epizode TGA imali su povišen sistolno-dijastolni krvni pritisak (prosečno 170/100 mmHg). Neurološki nalaz kod svih bio je uredan, kao i CT/NMR mozga, EEG i EEG sa deprivacijom spavanja, a pregled očnog dna pokazivao je hipertonične promene na arterijama kod 67,5% bolesnika. Ispitivani koagulacioni parametri nisu pokazivali odstupanja od fizioloških vrednosti.

Od vaskularnih faktora rizika dominirala je arterijska hipertenzija (95% bolesnika), prosečno dugog trajanja (10,4 godine), mada je kod četvero ustanovljena tek pri pojavi TGA. Veliki broj bolesnika (82,5%) imao je hiperlipidemiju. Ostali ispitivani faktori rizika bili su rede zastupljeni među bolesnicima sa TGA (tabela 2).

Kolor duplex pregled pokazao je da su VJI prohodne, kompresibilne, bez znakova tromboze. Nekompetentna valvula VJI ustanovljena je kod 22 (55%) bolesnika (obostrano

Tabela 2

Zastupljenost faktora rizika u grupi bolesnika sa tranzitornom globalnom amnezijom (TGA) i kontrolnoj grupi

Faktori rizika	TGA bolesnici (n)	Kontrolna grupa (n)	Značajnost
Arterijska hipertenzija	38	11	$\chi^2 = 163,68$ ($p < 0,001$, VZ)
Ishemijske bolesti srca	10	4	$\chi^2 = 4,13$ $p > 0,025$, $p < 0,05$, GZ
Poremećaji srčanog ritma (fibrilacija pretkomora) (bradikardija)	8 (3) (5)	3	$\chi^2 = 3,91$ ($p > 0,25$, $p < 0,05$, GZ)
Srčane mane	4	0	$\chi^2 = 5,00$ ($p > 0,05$, $p < 0,025$, GZ)
Dijabetes melitus	7	3	$\chi^2 = 3,38$ ($p > 0,05$, NZ)
Hiperlipoproteinemija	33	12	$\chi^2 = 30,62$ ($p < 0,001$, VZ)
Bolesti vena	8	5	$\chi^2 = 13,36$ ($p < 0,001$, VZ)
Migrena	5	2	$\chi^2 = 3,20$ ($p < 0,05$, NZ)
Pušenje cigareta	13	8	$\chi^2 = 2,85$ ($p > 0,05$, NZ)
Alkoholizam	2	1	NZ
Raniji TIA	9	4	$\chi^2 = 3,59$ ($p > 0,05$, NZ)
Raniji CVI	4	0	$\chi^2 = 5,00$ ($p > 0,025$, GZ)
Hereditet za CVI	6	3	$\chi^2 = 2,94$ ($p > 0,05$, NZ)
Hereditet za vaskularne FR	21	16	$\chi^2 = 2,51$ ($p > 0,10$, NZ)
Valsalve slična aktivnost	11	2	$\chi^2 = 7,39$ ($p < 0,005$, VZ)

VZ – visoko značajno, Z – značajno, GZ – granično značajno, NZ – nije značajno
TIA – tranzitorni ishemijski ataci
CVI – cerebrovaskularni insult
FR – faktori rizika

kod 12, jednostrano kod 10), što je bilo statistički veoma značajno češće u odnosu na KG (30%) ($p < 0,001$) (tabela 3).

Babl test, test detekcije D-L kardiopulmonalnog šanta, bio je pozitivan samo kod šest (15%) bolesnika (kod tri kar-

Tabela 3
Rezultati ultrazvučnih pregleda u grupi bolesnika sa tranzitornom globalnom amnezijom (TGA) i u kontrolnoj grupi

Ultrazvučni pregled	TGA bolesnici (n)	Kontrolna grupa (n)	Značajnost
Zadebljan intimo-medijalni kompleks	22	9	$\chi^2 = 9,40$ ($p < 0,001$, VZ)
Prisustvo plakova	18	13	$\chi^2 = 3,39$ ($p > 0,05$, NZ)
stenoze 1–49%	0	0	
stenoze 50–99%	0	0	
okluzija	0	0	
Insuficijencija zaliska VJI	22	9	$\chi^2 = 8,17$ ($p < 0,001$, VZ)
obostrano	12	8	
jednostrano	10	1	
Redukcija brzina u ACM ispod fizioloških za uzrast	9	8	$\chi^2 = 2,72$ ($p > 0,05$, NZ)
Povećan IP u ACM iznad normalne granice 1,17	11	8	$\chi^2 = 3,03$ ($p > 0,05$, NZ)
Redukcija brzine u AB ispod fizioloških za uzrast	16	9	$\chi^2 = 3,43$ ($p > 0,05$, NZ)
Povećan IP u AB iznad normalne granice 1,17	16	5	$\chi^2 = 7,60$ ($p < 0,01$, Z)
MES pozitivni	7	4	$\chi^2 = 3,75$ ($p > 0,05$, NZ)
obostrano	5	2	
jednostrano	2	2	
D-L šant (babl) pozitivan	6	5	$\chi^2 = 3,53$ ($p > 0,05$, NZ)
kardijalni	3	3	
pulmonalni	3	2	
VMR snižena ispod 1,33 ($\leq 40\%$)	20	8	$\chi^2 = 7,4$ ($p < 0,001$, VZ)
obostrano	18	4	
jednostrano	2	4	

VZ – visoko značajno, Z – značajno, GZ – granično značajno, NZ – nije značajno

VJI – vena jugularis interna;

VMR – cerebralna vazomotorska aktivnost;

D-L – desno-levi;

MES – mikroembolusi;

IP – indeks pulsatilnosti;

ACM – srednja cerebralna arterija

Na karotidnim arterijama aterosklerotski plakovi nisu postojali kod 55% bolesnika sa TGA, dok su kod ostalih postojali samo manji fibrolipidni ili fibrokalcifikovani, stabilni plakovi (egzulcerisani samo kod 2 bolesnika), prosečne stenoze 25% (tabela 3). Značajno zadebljan bio je IMK u grupi TGA u odnosu na KG (55% : 30%) ($p < 0,001$); prosečna debljina IMK bila je 1,19 mm na desnoj i 1,21 na levoj ACC. Transkranijalni dopler pokazao je prosečne brzine protoka u rasponu fizioloških vrednosti kroz arterije Willisovog kruga kod većine bolesnika, bez značajnog odstupanja u odnosu na kontrolnu grupu (tabela 3). Sa druge strane, IP, kao znak povećane rezistencije u malim arterijama mozga, bio je statistički značajno češće povišen iznad gornje fiziološke granice od 1,17 u području *a. basilaris* kod TGA bolesnika (40%), nego u KG (16,6%) ($p < 0,01$) (tabela 3). Indeks cerebralne VMR, kao indirektni parametar bolesti malih arterija mozga, bio je nizak kod 50% TGA bolesnika, što je bilo veoma značajno češće u odnosu na KG (26,6%) ($p < 0,001$).

Samo kod sedam (17,7%) bolesnika registrovani su MES, kod pet obostrano, kod dva jednostrano, i to u malom broju (prosečno osam MES u desnoj ACM i devet u levoj ACM), tako da nije postojala statistički značajna razlika u pojavi MES između bolesnika TGA grupe i KG (13,3%) ($p > 0,5$) (tabela 3).

dijalni, kod tri pulmonalni), bez značajne razlike u odnosu na KG (16,6%). Nalaz transtorakalnog eho srca kod tri bolesnika sa kardijalnim desnolevim šantom pokazivao je aneurizmatско ispupčenje pretkomorskog septuma, što je viđeno i pomoću TEE, uz otkrivanje PFO kod jednog bolesnika. Kod ostala dva bolesnika sa kardijalnim šantom, TEE nije korelirao sa babl testom (mikrokardijalni šant), kao ni kod tri bolesnika sa pulmonalnim šantom (tabela 3).

Diskusija

Kao i u drugim studijama, bolesnici sa TGA i u ovom istraživanju bili su starijeg životnog doba i većinom ženskog pola^{4, 15, 18}.

Od ispitivanih faktora rizika, u našoj studiji upadljivo najčešće bila je zastupljena arterijska hipertenzija, a nešto ređe hiperlipidemija, dok su ostali faktori rizika bili ređe zastupljeni (tabela 2). Ima radova koji navode slične faktore rizika kod TIA i TGA^{1, 3, 24}, ali se sreću i suprotni rezultati sa retkom pojavom vaskularnih faktora rizika kod bolesnika sa TGA^{15, 18}.

Brojna ultrazvučna i MR venografska istraživanja poslednjih godina pokazala su značajnu učestalost nekompetentne valvule VJI kod bolesnika sa TGA (45% do 85%), sa ko-

jima korelišu i naši rezultati (55%) (tabela 3)^{4,7,11,14}. Stanja koja odgovaraju Valsalva manevru pogoduju venskom refluksu, a bila su značajno češće zastupljena među našim TGA bolesnicima ($p < 0,005$) (tabela 2)^{10,11}. Retrogradni venski protok kroz VJI dovodi do kongestije venskih sinusa, bazilarne i Rozentalove vene i prolazne ishemije mezijalnog dela temporalnog režnja, područja mozga relevantnog za pamćenje^{11,13}. Autori ovih i drugih istraživanja smatraju da venska kongestija pogoduje pojavi malih venskih tromboza u mezijalnom delu temporalnog režnja, posebno hipokampusu, dovodeći do TGA^{4,7,11,25}.

Velika učestalost zadebljanja IMK na ACC kod TGA bolesnika u ovom istraživanju koreliše sa veoma zastupljenom arterijskom hipertenzijom i hiperlipidemijom. Aterosklerotski plakovi na magistralnim arterijama vrata nisu bili značajno izraženi kod TGA bolesnika u našoj studiji, što je saglasno sa rezultatima navođenim u literaturi^{2,15,26}.

Tehnikom TCD nisu ustanovljene bitne promene brzina protoka kroz arterije Willisovog kruga kod bolesnika sa TGA u našoj studiji, što se slaže sa rezultatima iz literature dobijenih za vreme trajanja amnezije, kao i tokom dve nedelje od ataka TGA^{2,26}. Povećani IP i snižena cerebralna VMR ukazuju na moguću udruženost disfunkcije malih krvnih sudova u nastanku TGA, što se rede navodi u podacima iz literature⁶.

Retka pojava MES kod naših TGA bolesnika u skladu je sa rezultatima drugih studija²⁶, i ukazuje da arterijskoarterijski i kardiogeni embolizam nisu značajni za nastanak TGA.

Slično se odnosi i na TCD detekciju desnolevog kardiopulmonalnog šanta sa vazдушnim kontrastom (bubl test), čime je isključen značaj paradoksalnog embolizma u etiopa-

togenezi TGA kod naših bolesnika. Ranija istraživanja, koja se sreću u literaturi, pokazivala su značajnu učestalost PFO kod bolesnika sa TGA i podržavala ulogu paradoksalnog embolizma u njenom nastanku^{3,10,27}. Naši rezultati korelišu sa novijim radovima koji pokazuju da nema značajne razlike u učestalosti PFO kod bolesnika sa TGA i KG^{14,15}.

Bez obzira na realni značaj vaskularnih poremećaja, oni ne isključuju učešće i drugih mehanizama u patogenezi TGA. Neki autori smatraju da vaskularni poremećaji služe kao okidač za „spreading depresiju”, tj. talas širenja kortikalne depolarizacije, smatrajući je glavnim patogenetskim procesom kod TGA^{2,3,16}. U svakom slučaju, ishemične promene videne na MRI DWI u hipokampusu kod bolesnika sa TGA, koje se održavaju više dana, kao i višednevne promene u pamćenju, ukazuju da TGA nije ni tako benigna, ni tako prolazna, kao što se mislilo⁷.

Zaključak

Ustanovljena je statistički značajna učestalost nekompetentnog zaliska VJI sa uslovima za retrogradni venski protok i vensku kongestiju moždanih struktura relevantnih za pamćenje kod bolesnika sa TGA.

Osim zadebljanja IMK, koje je korelisalo sa veoma učestalom arterijskom hipertenzijom i hiperlipidemijom, aterosklerotske promene na magistralnim arterijama vrata i mozga nisu bile tipične za bolesnike sa TGA. Funkcionalni testovi (VMR i IP) ukazivali su na moguću udruženost disfunkcije malih krvnih sudova mozga. Embolizam i paradoksalni embolizam nisu bili statistički značajno zastupljeni kod bolesnika sa TGA u ovom istraživanju.

L I T E R A T U R A

- Mocia F, Aramini A, Montobbio P, Altomonte F, Greco G. Transient global amnesia: disease or syndrome? *Ital J Neurol Sci* 1996; 17(3): 211–4.
- Jiménez-Caballero PE, Marsal-Alonso C, Velázquez-Pérez JM, Alvarez-Tejerina A. Transcranial Doppler during transient global amnesia. *Rev Neurol* 2003; 37(12): 1114–6. (Spanish)
- Tuduri I, Carneado J, Fragoso M, Ortíz P, Jiménez-Ortiz C. Transient global amnesia and vascular risk factors. *Rev Neurol* 2000; 30(5): 418–21. (Spanish)
- Owen D, Paranandi B, Sivakumar R, Seevaratnam M. Classical diseases revisited: transient global amnesia. *Postgrad Med J* 2007; 83(978): 236–9.
- Harrison M, Williams M. The diagnosis and management of transient global amnesia in the emergency department. *Emerg Med J* 2007; 24(6): 444–5.
- Sander K, Sander D. New insights into transient global amnesia: recent imaging and clinical findings. *Lancet Neurol* 2005; 4(7): 437–44.
- Solheim O, Skeidsvoll T. Transient global amnesia may be caused by cerebral vein thrombosis. *Med Hypotheses* 2005; 65(6): 1142–9.
- Lee HY, Kim JH, Weon YC, Lee JS, Kim SY, Youn SW, et al. Diffusion-weighted imaging in transient global amnesia exposes the CA1 region of the hippocampus. *Neuroradiology* 2007; 49(6): 481–7.
- Bartsch T, Alfke K, Deuschl G, Jansen O. Evolution of hippocampal CA-1 diffusion lesions in transient global amnesia. *Ann Neurol* 2007; 62(5): 475–80.
- Anzola GP. Clinical impact of patent foramen ovale diagnosis with transcranial Doppler. *Eur J Ultrasound* 2002; 16(1–2): 11–20.
- Nedelmann M, Eicke BM, Dieterich M. Increased incidence of jugular valve insufficiency in patients with transient global amnesia. *J Neurol* 2005; 252(12): 1482–6.
- Beitzke A, Schuchlenz H, Beitzke M, Gamillscheg A, Stein HI, Zartner P. Interventional occlusion of foramen ovale and atrial septal defects after paradoxical embolism incidents. *Z Kardiol* 2002; 91(9): 693–700.
- Schreiber SJ, Doepf F, Klingebiel R, Valdeuzza JM. Internal jugular vein valve incompetence and intracranial venous anatomy in transient global amnesia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76(4): 509–13.
- Maalikjy Akkani N, Agosti C, Anzola GP, Borroni B, Magoni M, Pezzini A, et al. Transient global amnesia: a clinical and sonographic study. *Eur Neurol* 2003; 49(2): 67–71.
- Piñol-Ripoll G, de la Puerta González-Miró I, Martínez L, Alberti-González O, Santos S, Pascual-Millán LF, et al. A study of the risk factors in transient global amnesia and its differentiation from a transient ischemic attack. *Rev Neurol* 2005; 41(9): 513–6.
- Teive HA, Kovacs PA, Maranhão Filho P, Piovesan EJ, Werneck LC. Leao's cortical spreading depression: from experimental "artifact" to physiological principle. *Neurology* 2005; 65(9): 1455–9.
- Sellal F. Transient amnesia in the elderly. *Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2006; 4(1): 31–8.

18. *Quinette P, Guillery-Girard B, Dayan J, de la Sayette V, Marquis S, Viader F, et al.* What does transient global amnesia really mean? Review of the literature and thorough study of 142 cases. *Brain* 2006; 129(Pt 7): 1640–58.
19. *Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al.* Mannheim Carotid Intima-Media Thickness Consensus (2004-2006). An Update on Behalf of the Advisory Board of the 3rd and 4th Watching the Risk Symposium 13th and 15th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, and Brussels, Belgium, 2006. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23(1): 75–80.
20. *Katz LM, Alexandrov VA.* Clinical applications. In: *Katz LM, Alexandrov VA*, editors. A practical guide to transcranial Doppler Examinations. Littleton, Colorado, USA: Summer Publishing; 2003. p. 91–125.
21. *Gur AY, Bornstein NM.* Cerebral vasomotor reactivity of bilateral severe carotid stenosis: is stroke unavoidable? *Eur J Neurol* 2006; 13(2): 183–6.
22. *Spencer MP, Moehring MA, Jesurum J, Gray WA, Olsen JV, Reisman M.* Power M-mode Transcranial Doppler for Diagnosis of Patent Foramen Ovale and Assessing Transcatheter Closure. *J Neuroimaging* 2004; 14(4): 342–9.
23. *Schiller NB, Foster E.* Transesophageal echocardiography. In: *Skorton DJ*, editor. *Marcus cardiac imaging- a companion to braunvaldt's heart disease*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996.
24. *Chen ST, Tang LM, Hsu WC, Lee TH, Ro LS, Wu YR.* Clinical features, vascular risk factors, and prognosis for transient global amnesia in Chinese patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 1999; 8(5): 295–9.
25. *Ortego-Centeno N, Callejas-Rubio JL, Fernández MG, Camello MG.* Transient global amnesia in a patient with high and persistent levels of antiphospholipid antibodies. *Clin Rheumatol* 2006; 25(3): 407–8.
26. *Toledo M, Pujadas F, Grivé E, Alvarez-Sabin J, Quintana M, Rovira A.* Lack of evidence for arterial ischemia in transient global amnesia. *Stroke* 2008; 39(2): 476–9.
27. *Klitzsch C, Slimka U, Berlit P, Noth J.* An increased frequency of patent foramen ovale in patients with transient global amnesia. Analysis of 53 consecutive patients. *Arch Neurol* 1996; 53(6): 504–8.

Primljen 16. X 2009.
Prihvaćen 26. XI 2009.



Značaj „*natural killer*“ ćelija decidue kod ponavljanih spontanih pobačaja

Decidual natural killer cells in recurrent spontaneous abortions

Dragana Radović Janošević*, Vekoslav Lilić*, Hakija Bašić†, Aleksandra Tubić Pavlović*, Milan Stefanović*, Jelena Milošević*

Klinički Centar Niš, *Klinika za ginekologiju i akušerstvo,

†Institut za patologiju, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Ponavljani ili habitualni pobačaji (PSP) definišu se kao tri ili više uzastopnih gubitaka trudnoće. U prvom tromesečju, PSP javljaju se kod oko 1% trudnica, pri čemu su 50% nepoznate etiologije. Najveći broj je verovatno posledica neadekvatnog aloimunog odgovora žene na trudnoću. Endokrini i imunološki sistemi pokazuju interakciju tokom implantacije i trudnoće. Interakcija je najupadljivija upravo na endometriju kod trudnoće – decidui. Cilj rada bio je da se imunohistohemijskom metodom u decidui kod PSP nepoznate etiologije utvrdi broj i subpopulaciona distribucija decidualnih „*natural killer*“ (NK) ćelija. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 30 žena sa dva uzastopna spontana pobačaja u prvom trimestru trudnoće, dok je kiretman kod trećeg spontanog abortusa bio histopatološki i imunohistohemijski analiziran. Kontrolnu grupu činilo je 20 žena bez opterećene reproduktivne anamneze, sa prekidom trudnoće iz socijalnih razloga. Kriterijumi za isključivanje iz studije bile su dijagnostifikovane anomalije uterusa, pozitivan skrining na trombofilije, dijabetes melitus i poremećaj funkcije štitaste žlezde. **Rezultati.** Ukupan broj NK ćelija i NK CD57 bio je značajno veći u tkivu decidue kod spontanih, nego kod namernih abortusa ($p < 0,01$), dok se broj NK CD56 nije razlikovao. U decidui kod spontanih prekida trudnoće preovladavale su CD56^{dim} ćelije, a kod namernih prekida CD56^{bright} ćelije. **Zaključak.** Istraživanje pokazuje da se broj i fenotipska struktura uterušnih NK ćelija značajno razlikuje između decidua kod normalne trudnoće i PSP. U decidui kod PSP preovlađuju NK ćelije fenotipa periferne cirkulacije CD57 i CD56^{dim}, dok u decidui kontrolne grupe dominiraju tipične uterušne NK ćelijske subpopulacije CD56^{bright}. Disregulacija imunokompetentnih ćelija decidue stvaranjem neadekvatnog citokinskog miljea, jedan je od mehanizama odbacivanja semialogene blastociste.

Ključne reči:

abortus, habitualni; abortus, legalni; endometrijum; ćelije ubice, prirodne.

Abstract

Background/Aim. A repeated or habitual miscarriage (PSP) is defined as three or more consecutive losses of pregnancy. In the first three months of pregnancy, habitual miscarriages occur in about 1% of pregnant women, out of which 50% are of an unknown etiology. It is believed that among them, the greatest number is the consequence of an inadequate alloimmune response of a woman to the pregnancy. The endocrine and immune systems are in a close interaction during the implantation and maintaining of pregnancy. This communication is the most obvious on endometrium of pregnancy decidua. The aim of the study was to identify the number and the subpopulation distribution of the decidual NK cells in the decidua by using an immunohistochemical method. **Methods.** The research included a group of 30 women who had had two spontaneous miscarriages consecutively in the first three months of their pregnancy, while the curettage after the third spontaneous abortion was histopathologically and immunohistochemically analyzed. The control group consisted of 20 women without a problematic reproductive anamnesis, who had had their pregnancy terminated for social reasons. The criteria for the eliminating from the research were the diagnosed uterus anomalies, positive screening on thrombophilia, as well as women suffering from diabetes melitus and the ones with the thyroid gland function disorder. **Results.** The number and the phenotype structure of the uterus NK cells were significantly different between the decidua of a normal pregnancy and that in PSP. In the decidua in PSP, there were much more NK cells with the phenotype of the peripheral circulation CD57 and CD56^{dim}, while in the decidua of the control group the dominant cells were the typical uNK cell subpopulation CD56^{bright}. **Conclusion.** The above mentioned results show that the dysregulation of the immunocompetent cells of the decidua, by creating an inadequate cytokine milieu, is one of the mechanisms of rejecting the semiallogeneic blastocyst.

Key words:

abortion, habitual; abortion, legal; endometrium; killer cells, natural.

Uvod

Ponavljani ili habitualni pobačaji (PSP) definišu se kao tri ili više uzastopnih gubitaka trudnoće. U prvom tromesečju trudnoće habitualni pobačaji javljaju se kod oko 1% trudnica¹.

Uzroci ponovljenih gubitaka trudnoće su multifaktorijski, ali se mogu podeliti na: embrionalne koji nastaju uglavnom zbog patološkog embrionalnog kariotipa i maternalne koji utiču na endometrijum i placentaciju^{2,3}.

Poznati uzroci od strane majke su anatomske, endokrine i imunološke – auto- i aloimunske²⁻⁵. I pored toga kod oko 50% PSP nije poznata etiologija i oni su označeni kao PSP nepoznate etiologije. Veruje se da je među njima najveći broj posledica neadekvatnog aloimunskog odgovora žene na trudnoću. Transformacija endometrijuma u deciduu bitan je uslov implantacije i normalne trudnoće. Kod ljudi decidualizacija endometrijuma započinje već u luteinskoj fazi ciklusa i nastavlja se ako dođe do trudnoće^{6,7}.

U trudnoći dolazi do smanjenja broja i litičke aktivnosti *natural killer* (NK) ćelija periferne krvi, na račun CD16 subpopulacije⁸⁻¹¹. Ovo pokazuje da su NK ćelije hormonski modulirane, najverovatnije, estrogenom, progesteronom i prolaktinom¹². Progesteron inhibiše proliferaciju limfocita i redukuje citolitičku aktivnost NK ćelija *in vitro*^{12,13}. Progesteron olakšava pregrupisanje (pNK) ćelija u endometrijum. Endometrijske stromalne ćelije pod uticajem progesterona proizvode interleukin (IL-15), prolaktin i druge faktore koji regulišu proliferaciju, diferencijaciju i produkciju citokina uterušnih NK ćelija (uNK) koji podržavaju placentni trofoblastni razvoj, implantaciju i lokalnu imunomodulaciju.

Sastav i broj endometrijskih NK ćelija zavisi od faze menstrualnog ciklusa i od ishoda implantacije. Leukociti čine 10% stromalnih ćelija endometrijuma u proliferativnoj fazi, 20% u sekretornoj fazi i 30% u ranoj trudnoći. Najveći deo leukocitne populacije čine uNK koje se zovu i veliki granulirani limfociti. Oni čine više od 70% leukocita decidue u prvom tromesečju trudnoće¹³. Njihov porast uočava se u kasnoj luteinskoj fazi u vreme potencijalne nidacije, tzv. prozoru implantacije^{10,13}. Ako dođe do oplodnje i nidacije, 20–24. dana ciklusa, uNK ćelije veoma brzo proliferišu i postaju dominantna populacija limfoidnih ćelija, ostvarujući bliski kontakt sa invadirajućim trofoblastom¹⁴⁻¹⁶. U sekretornoj fazi dolazi do značajnog porasta broja CD56*bright* i CD16NK ćelija u endometriju pod uticajem progesterona. Smatra se da su poreklom od pNK CD56*bright* ili se u tkivu decidue diferenciraju iz matične CD34 ćelije¹⁶⁻¹⁸. Osim CD56*bright*, uNK ćelije ekspresiraju i *killer* aktivacione i inhibitorne receptore, ali ne ekspresiraju neke druge tipične NK ćelijske markere kao što su CD16 ili CD57¹⁰. Nasuprot većini pNK ćelija, one ekspresiraju marker rane aktivacije, CD69¹⁰. Različita genska ekspresija najbrojnijih decidualnih subpopulacija NK ćelija (CD56*bright* i CD56*dim*) u odnosu na CD56*bright* pNK subpopulaciju ukazuje na značajne funkcionalne razlike.

Fetalni citotrofoblast privlači CD56*bright* pNK ćelije do mesta implantacije. Proširena uNK ćelijska populacija

kroz produkciju citokina reguliše pravilni trofoblastni rast¹⁹⁻²¹. Tako se stvara lokalna imunoregulacija na maternofetalnom mestu spajanja, uz učešće glikodelina, epitelnog imunosupresiva¹⁰. Visoke koncentracije progesterona u trudnoći menjaju NK citokinsku produkciju prema Th2 fenotipu i povećavaju ekspresiju inhibitornih receptora¹⁷.

Kod PSP povećanje broja i aktivnosti pNK ćelija povezano je sa povećanjem broja CD56*dim* i CD16+ subpopulacije NK ćelija u endometriju. Moguće je da Th1 citokinska sredina u perifernoj krvi dovodi do aktivacije i proliferacije ćelija, što bi moglo rezultirati migracijom citotoksičnih NK subpopulacija u endometrijum i izazvati pobačaj. Izostanak naseljavanja odgovarajuće NK ćelijske populacije u endometriju (CD56*bright* i CD16-) i smanjena lokalna produkcija citokina (IL-15) i prolaktina može dovesti do poremećaja u imunomodulatornoj funkciji NK ćelija. Bilo koji od ovih poremećaja može dovesti do spontanog pobačaja¹⁹.

Cilj rada bio je da se imunohistohemijskom metodom utvrdi broj i subpopulaciona distribucija decidualnih NK ćelija u decidui kod ponovljenih spontanih pobačaja nepoznate etiologije.

Metode

Ispitivanje je obuhvatilo grupu od 30 žena koje su u anamnezi imale dva uzastopna spontana pobačaja u prvom trimestru trudnoće, dok je kiretman kod trećeg spontanog pobačaja bio histopatološki i imunohistohemijski analiziran na parafinskim preparatima. Kontrolnu grupu činilo je 20 žena bez opterećene reproduktivne amaneeze, kod kojih je prekid trudnoće urađen iz socijalnih razloga. Kriterijumi za isključivanje iz studije bili su dijagnostikovane anomalije uterusa, pozitivan skrining na trombofilije, kao i žene koje boluju od dijabetes melitusa i poremećaja u funkciji štitaste žlezde.

Kiretažni materijal fiksiran je u 10% formalinu u trajanju od 24 časa, a nakon toga ukalupljen u parafin. Parafinski preseki debljine 5 mikrona bojeni su hematoksilin-eozin metodom. Imunofenotipizacija je rađena primenom imunohistohemijske metode APAAP sa korišćenjem monoklonskih antitela CD56 i CD57 (markeri za NK ćelije), firme „DAKO“.

Vizuelizacija reakcionog produkta vršena je pomoću *new foschsin*-a čime se na mestima pozitivne reakcije dobijaju crveni depoziti.

Rezultati su statistički obrađeni pomoću komercijalnog softvera i odgovarajućih testova: Studentov *t*-test i *t*-test sa korektivno aproksimativnom metodom po Cochran-u i Cox-u za male uzorke, kada je to bilo potrebno. Nivo od 5% uzet je kao granični nivo statističke značajnosti.

Rezultati

Broj spontanih pobačaja tokom ispitivanog perioda iznosio je 1 223. Procenat spontanih pobačaja po godinama prikazan je u tabeli 1. Od ukupno 1 223 pobačaja tokom ispitivanog perioda, PSP je registrovan kod 52 (4,2%) trudnice. Od tog broja, kod njih 30 (57%) nije utvrđena tačna etiologija pobačaja.

Tabela 1
Procenat spontanih pobačaja po godinama

Godina	Porodaji		Pobačaji	
	n	%	n	%
2005.	3 284		301	9,2
2006.	3 217		305	9,5
2007.	3 135		304	9,7
2008.	3 137		313	10,0
Ukupno	12 773		1 223	9,5

Ultrazvučne karakteristike PSP nepoznate etiologije prikazane su u tabeli 2.

Tabela 2
Ultrazvučne karakteristike ponavljanih spontanih pobačaja nepoznate etiologije (PSP)

Ultrazvučni nalaz	PSP	
	n	%
<i>Missed abortion</i>	18	60
<i>Ab spontaneus incipiens</i>	6	20
<i>Blighted ovulum</i>	6	20
Ukupno	30	100

Starost bolesnica sa PSP nepoznate etiologije kretala se u rasponu od 25 do 40 godina (tabela 3). Paritet bolesnica sa PSP prikazan je u tabeli 4.

Tabela 3
Raspodela ispitanica prema starosnim grupama

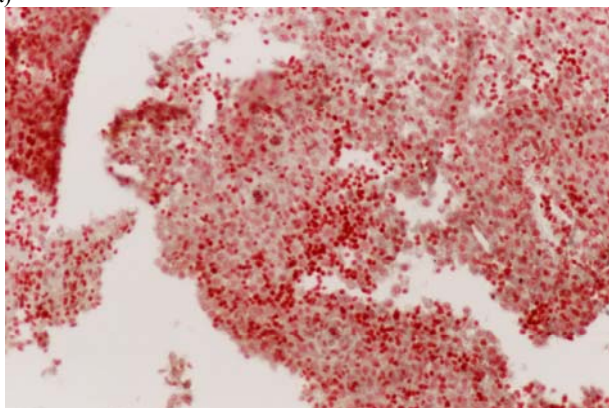
Starost (godine)	Ispitanice sa PSP	
	n	%
25–29	10	33,3
30–34	11	36,7
35–39	7	23,3
> 40	2	6,7
Ukupno	30	100,0

Tabela 4
Paritet ispitanica sa ponavljanim spontanim pobačajima (PSP)

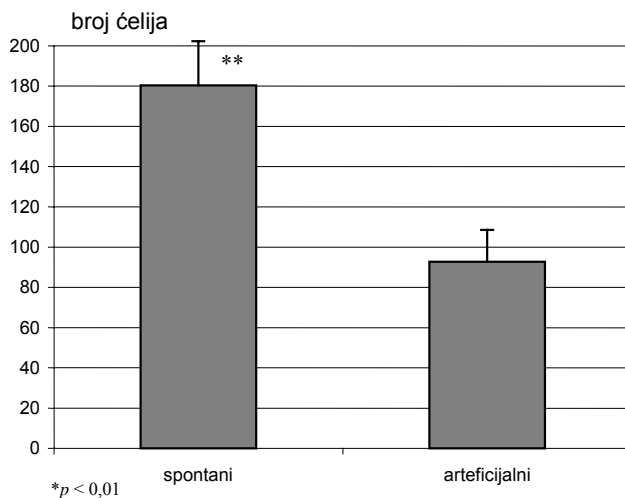
Prethodni porodaji	Ispitanice sa PSP	
	n	%
0	23	76,7
1	6	20,0
2	1	3,3
Ukupno	30	100,00

Imunohistohemijski prikaz NK ćelija u tkivu decidue kod PSP i kontrolne grupe prikazan je na slici 1.

a)



Ukupan broj NK ćelija bilo je značajno veći u tkivu decidue PSP grupe u odnosu na kontrolnu grupu namernih pobača ($p < 0,01$) (slika 2).

**Sl. 2 – Ukupan broj NK ćelija u tkivu decidue kod ponavljanih spontanih pobačaja i kod kontrolne grupe**

Broj NK CD56 ćelija nije se značajnije razlikovao u PSP i kontrolnoj grupi (tabela 5). U tkivu decidue broj NK CD57 ćelija bio je značajno veći kod spontanih prekida trudnoće u odnosu na namerne ($p < 0,01$).

Tabela 5
Karakteristike ćelijskih subpopulacija NK ćelija u tkivu endometrijuma

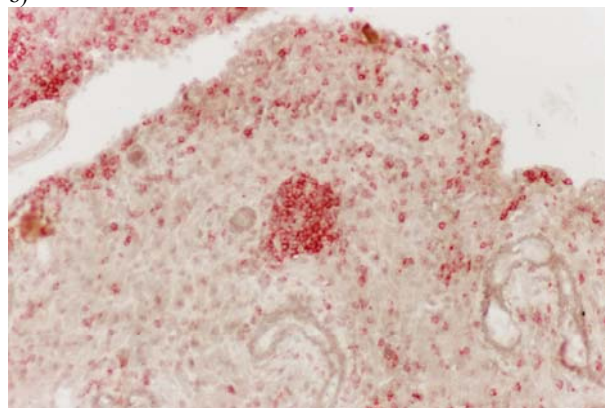
Tip prekida trudnoće	NK CD56	NK CD57
Spontani	85,03 ± 23,3	95,3 ± 26,1*
Namerni	77,6 ± 13,27	15,2 ± 2,6

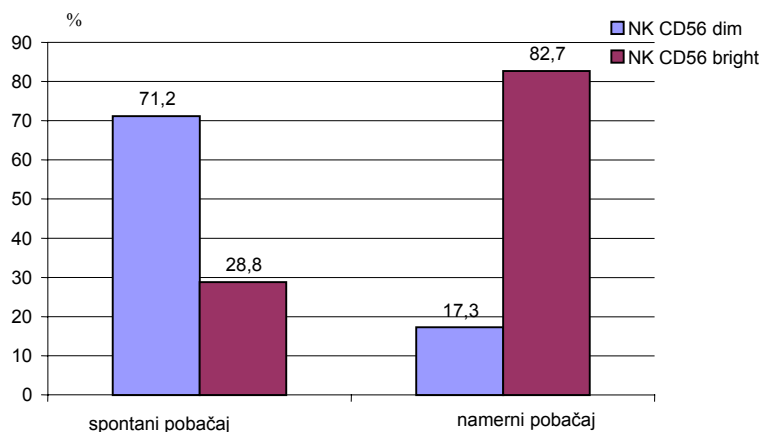
* $p < 0,01$

Procentualna zastupljenost *dim* i *bright* CD56 NK ćelija data je na slici 3.

U decidui kod spontanih prekida trudnoće preovladavale su CD56*dim* ćelije, a kod namernih pobačaja CD56*bright* ćelije.

b)

**Sl. 1 – Prikaz NK ćelija (CD56 *dim* i CD56 *bright*) u tkivu decidue kod: a) ponavljanih spontanih pobačaja i b) namernih pobačaja**



Sl. 3 – Procentualna zastupljenost *dim* i *bright* CD56 NK ćelija u tkivu decidue kod ponavljanih spontanijih pobačaja i kod kontrolne grupe

Diskusija

Ukupan broj uNK ćelija u grupi spontanijih pobačaja u odnosu na namerne bio je značajno veći. Ako se pogleda fenotipska struktura uNK ćelija rezultati pokazuju da nije bilo značajnog povećanja broja CD56+, dok je broj CD57+ NK ćelija bio značajno veći ($p < 0,01$) u grupi PSP.

Studija pokazuje da se kod žena sa PSP javlja CD57 populacija NK ćelija koja predstavlja karakterističan fenotip NK ćelija periferne populacije. Možemo reći da se dosta zna o imunoćelijskoj populaciji decidue normalne trudnoće, ali nedovoljno o razlikama te iste populacije kod PSP. Slične rezultate koji pokazuju značajno povećanje broja CD57 ćelija u decidui kod trudnoća koje su završene spontanijim pobačajem navode i drugi autori²². Mogući mehanizam ovakvog efekta povećanja broja CD57 NK ćelija u endometriju kod PSP bilo bi aktiviranje citokina sa atakom na trofoblast.

Novija studija iz 2006. godine koju su sproveli Jaime i sar.²³ istraživala je prisustvo različitih subpopulacija imunih ćelija u decidui i endometriju kod četiri grupe žena: žena na terapiji progesteronom van trudnoće; žena sa ekstruterinim graviditetom; žena sa intrauterinim graviditetom i PSP i žena sa inflamatornom reakcijom na nivou endometrija. Rezultati ovoga rada pokazali su prisustvo CD56 i CD57 ćelija u svim grupama. Međutim, CD57 subpopulacija bila je posebno prisutna u grupi sa inflamacijom endometrija (100% slučajeva) i u grupi sa PSP (55% slučajeva). Međutim, CD56 subpopulacija bila je zastupljena u grupi žena sa progesteronskom terapijom i PSP, ali znatno manje u decidui ektopične trudnoće, tako da možemo reći da NK ćelije produkcijom različitih citokina vrše direktni uticaj na trofoblastni rast i hormonsku produkciju omogućavajući vaskularizaciju decidue i implantaciju, a stvaranjem imunomodulatornih proteina učestvuju u imunomodulaciji na maternofetalnom kontaktu.

Postoji više studija koje su imunohistohemijski i protočnom citometrijom proučavale NK ćelije kod žena sa PSP. Većina tih studija govori u prilog povećanja broja CD56 i CD57 NK ćelija. Lachapelle i sar.²⁴ u svojoj studiji iz 1996. godine našli su sličan ukupan broj NK ćelija sa povećanjem CD16+, CD56*dim* i smanjenjem CD16-, CD56*bright* NK ćelijske subpopulacije. Quenby i sar.²⁵ imunohistohemijskom studijom našli su slično povećanje procenta CD16+ i CD56+ ćelija. Clifford i sar.²⁶ imunohistohemijskom metodom našli su povećan broj CD56+ NK ćelija kod žena sa PSP pre 13. gestacijske nedelje. Emmer i sar.²⁷ takođe, imunohistohemijski dobili su povećan broj NK ćelija kod žena sa PSP sa ekspresijom CD56 i CD16. Postoje i dve studije koje navode drugačije rezultate u pogledu broja i fenotipskih karakteristika decidualnih NK ćelija. Shimada i sar.²⁸ u studiji iz 2004. godine, koristeći protočnu citometriju, nisu našli razliku u procentu CD56+ CD16+ u odnosu na CD56+ CD16- NK ćelije. Takođe, Mitsuhihata i sar.²⁹ imunohistohemijski nisu našli razliku u broju CD16+ u odnosu na CD56+ NK ćelije. Ove razlike u rezultatima mogu biti posledica neujednačenih kriterijuma za uključivanje u studiju, kao i postojanja nekih drugih mehanizama u nastanku PSP nepoznate etiologije.

Zaključak

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da se broj i fenotipska struktura uterušnih NK ćelija značajno razlikuje u decidui kod normalne trudnoće i kod PSP. U decidui kod PSP značajno više pojavljuju se NK ćelije fenotipa periferne cirkulacije, CD57 i CD56*dim*, dok u decidui kontrolne grupe dominiraju tipične uterušne NK ćelijske subpopulacije, CD56*bright*. Navedeni rezultati ukazuju na to da je poremećaj regulacije imunokompetentnih ćelija decidue stvaranjem neadekvatnog citokinskog miljea jedan od mehanizama odbacivanja semialogene blastociste.

L I T E R A T U R A

1. Regan L, Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14(5):839–54.
2. Aplin J. Maternal influences on placental development. Semin Cell Dev Biol 2000; 11(2): 115–25.

3. *Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S.* Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update* 2002; 8(5): 463–81.
4. *Li TC.* Guides for practitioners. Recurrent miscarriage: principles of management. *Hum Reprod* 1998; 13(2): 478–82.
5. *Harumi K.* Epidemiology of infertility and recurrent pregnancy loss in society with fewer children. *JMAJ* 2009; 52(1): 23–8.
6. *Moffett A, Regan L, Braude P.* Natural killer cells, miscarriage, and infertility. *BMJ* 2004; 329 (7477): 1283–5.
7. *King A.* Uterine leukocytes and decidualization. *Hum Reprod Update* 2000; 6(1): 28–36.
8. *Laird SM, Tuckerman EM, Cork BA, Linjawi S, Blakemore AIF, Li TC.* A review of immune cells and molecules in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod Update* 2003; 9(2): 163–74.
9. *Dietl J, Honig A, Kammerer U, Rieger L.* Natural killer cells and dendritic cells at the human foeto-maternal interface: an effective cooperation. *Placenta* 2006; 27(4–5): 341–7.
10. *Dosiou C, Linda C.* Natural killer cells in pregnancy and recurrent pregnancy loss: endocrine and immunologic perspectives. *Endocr Rev* 2005; 26(1): 44–62.
11. *Jianhong Z, Croy BA, Tian Z.* Uterine natural killer cells: their choices, their missions. *Cell Mol Immunol* 2005; 2(2):123–9.
12. *Campbell JJ, Qin S, Unutmaz D, Soler D, Murphy KE, Hodge MR, et al.* Unique subpopulations of CD56+ NK and NK-T peripheral blood lymphocytes identified by chemokine receptor expression repertoire. *J Immunol* 2001; 166(11): 6477–82.
13. *Bulmer JN, Lash GE.* Human uterine natural killer cells: a reappraisal. *Mol Immunol* 2005; 42(4): 511–21
14. *Yagel S.* The developmental role of natural killer cells at the foetal-maternal interface. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(4): 344–50.
15. *Hunt JS.* Immunological relevant cells in the uterus. *Biol Reprod* 1994; 50(3): 461–6.
16. *van Mourik M, Macklon SN, Heijnen CJ.* Embryonic implantation: cytokines, adhesion molecules, and immune cells in establishing an implantation environment. *J Leukoc Biol* 2009; 85(1): 4–19.
17. *Chen Q, Ghilardi N, Wang H, Baker T, Xie MH, Gurney A, et al.* Development of Th1-type immune responses requires the type I cytokine receptor TCCR. *Nature* 2000; 407(6806): 916–20.
18. *Wilson CB, Penix L, Weaver WM, Melvin A, Lewis DB.* Ontogeny of T-lymphocyte function in the neonat. *Am J Reprod Immunol* 1992; 28(3–4): 132–5.
19. *Anclin M, Buteau-Lozano H, Meduri G, Osborne-Pellegrin M, Sordello S, Plouet J, et al.* A dynamic shift of VEGF isoforms with a transient and selective progesterone-induced expression of VEGF189 regulates angiogenesis and vascular permeability in human uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(9): 6023–8.
20. *Okada S, Okada H, Saneyumi M, Nakajima T, Yasuda K, Kanazaki H.* Expression of interleukin-15 in human endometrium and decidua. *Mol Hum Reprod* 2000; 6(1): 75–80.
21. *King A, Allan DS, Bowen M, Powis SJ, Joseph S, Verma S, et al.* HLA-E is expressed on trophoblast and interacts with CD94/NKG2 receptors on decidual NK cells. *Eur J Immunol* 2000; 30(6): 1623–31.
22. *Vassiliadou N, Bulmer JN.* Immunohistochemical evidence for increased numbers of classic CD57+ natural killer cells in the endometrium of women suffering spontaneous early pregnancy loss. *Hum Reprod* 1996; 11(7): 1569–74.
23. *Jaume O, Gemma C, Berta F, Montserrat C, Cristina G, Antonio P, et al.* Uterine (CD56+) natural killer cells recruitment: association with decidual reaction rather than embryo implantation. *Am J Reprod Immunol* 2006; 55(5): 369–70.
24. *Lachapelle MH, Miron P, Hemmings R, Roy DC.* Endometrial T, B and NK cells in patients with recurrent spontaneous abortion. Altered profile end pregnancy outcome. *J Immunol* 1996; 156(10): 4027–34.
25. *Quenby S, Bates M, Daig T, Brewster J, Lewis-Jones DI, Johnson PM, et al.* Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 1999; 14(9): 2386–91.
26. *Clifford K, Flanagan AM, Regan L.* Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study. *Hum Reprod* 1999; 14(11): 2727–30.
27. *Emmer PM, Steegers EA, Kerstens HM, Bulten J, Nelen WL, Boer K, et al.* Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. *Hum Reprod* 2002; 17(4): 1072–80.
28. *Shimada S, Kato EH, Morikawa M, Iwabuchi K, Nishida R, Kisbi R, et al.* No difference in natural killer or natural killer T-cell population, but aberrant T-helper cell population in the endometrium of women with repeated miscarriage. *Hum Reprod* 2004; 19(4): 1018–24.
29. *Michimata T, Sakai M, Miyazaki S, Ogasawara MS, Suzumori K, Aoki K, et al.* Decrease of T-helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites occurs in unexplained recurrent spontaneous abortion with normal chromosomal content. *Hum Reprod* 2003; 18(7): 1523–8.

Primljen 23. X 2009.
Revidiran 2. XII 2009.
Prihvaćen 11. XII 2009.



Korelacija između histomorfometrijskih promena i tipa izolovanih aerobnih bakterija kod hroničnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva

Correlation between histomorphometric changes and the type of aerobic bacteria isolated in chronic suppurative otitis media

Emilija Živković-Marinkov*, Milan Stanković*, Dragan Mihailović†, Mila Bojanović*

Klinički centar Niš, *Klinika za bolesti uva, grla i nosa, †Institut za patologiju, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Bakterijska flora je vrlo važan faktor u patogenezi hroničnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva i značajno utiče na tip i intenzitet osteolitičkog procesa. Broj histomorfometrijskih istraživanja sluznice srednjeg uva kod hroničnog otitisa je nedovoljan. Cilj ove studije bio je da se identifikuju aerobne bakterije prisutne kod hroničnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva i ispita povezanost tipa bakterije sa histomorfometrijskim promenama sluznice srednjeg uva. **Metode.** Prospektivnom studijom bila su obuhvaćena 153 bolesnika lečena u Klinici za bolesti uva, grla i nosa u Nišu. Bakteriološka analiza sekreta obolelog uva vršena je kod svih bolesnika. Intraoperativno uklonjeno granulaciono tkivo korišćeno je za histomorfometriju. Analizirani su broj zapaljenskih ćelija, vaskularizacija i vazodilatacija. **Rezultati.** Najčešće izolovane aerobne bakterije kod hroničnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva bile su *Staphylococcus aureus* (29,02%), *Pseudomonas aeruginosa* (29,02%) i *Proteus spp.* (21,76%). Nije utvrđena korelacija između tipa patološkog procesa i vrste izolovane aerobne bakterije. Broj zapaljenskih ćelija u granulacijskom tkivu kod čistih kultura *Staphylococcus aureus* bio je $1\,597,33 \pm 549,45$, a kod *Pseudomonas aeruginosa* $2\,639 \pm 648$. **Zaključak.** Ova studija pokazala je da postoji statistički značajna korelacija između broja zapaljenskih ćelija u granulacijskom tkivu i vrste izolovanih aerobnih bakterija. Intenzitet infekcije kod hroničnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva zavisi od vrste izolovanih bakterija što ukazuje na važnost adekvatne preoperativne antibiotske terapije.

Ključne reči:

otitis medija, supurativni; zapaljenje; granulaciono tkivo; histologija; bakterije, aerobne; staphylococcus aureus; pseudomonas aeruginosa; statistička interpretacija podataka.

Abstract

Background/Aim. Bacterial flora is a very important factor in pathogenesis of chronic suppurative otitis media (CSOM) and significantly influences the type and intensity of osteolytic process. There are few histomorphometric investigations of middle ear mucosa in chronic otitis. The aim of this study was to identify aerobic bacteria responsible for chronic suppurative otitis media as well as their association with histomorphometric changes of middle ear mucosa. **Methods.** A prospective study that comprised 153 patients treated in the Clinic for Ear, Throat and Nose Diseases, Niš, was conducted. Bacteriologic analysis of diseased ear secretion was carried out in all patients. Intraoperatively removed granulation tissue was used for histomorphometry. The analysed parameters were: the number of inflammatory cells, as well as vascularization and vasodilatation. **Results.** The most frequently isolated aerobic bacteria from chronic suppurative otitis media were *Staphylococcus aureus* (29.02%), *Pseudomonas aeruginosa* (29.02%) and *Proteus spp.* (21.76%). There was no correlation between the type of pathologic process and the type of bacteria. The number of inflammatory cells in the granulation tissue in pure cultures of *Staphylococcus aureus* was $1,597.33 \pm 549.45$ and in *Pseudomonas aeruginosa* cultures was $2,639 \pm 648$. **Conclusion.** This study showed that there is a statistically significant correlation between the number of inflammatory cells in the granulation tissue and the type of aerobic bacteria we isolated. The intensity of the infection in chronic suppurative otitis media depends on the type of the isolated bacteria, which emphasizes the importance of adequate preoperative antimicrobial therapy.

Key words:

otitis media, suppurative; inflammation; granulation tissue; histology; bacteria, aerobic; staphylococcus aureus; pseudomonas aeruginosa; data interpretation, statistical.

Uvod

Hronično gnojno zapaljenje srednjeg uva (*otitis media chronica suppurativa* – CSOM) najčešće je rekurentna infekcija. Remisija simptomatologije tog oboljenja ne podrazumeva i saniranje zapaljenskog procesa. Izmenjena sluzokoža srednjeg uva, holesteatom i granulacijsko tkivo predstavljaju adekvatnu podlogu za rast i razvoj kako patogenih, tako i oportunističkih bakterija. Granulacijsko tkivo definiše se kao novoformirano, visokovaskularizovano vezivno tkivo sa komponentom inflamacijske eksudacije. Često se manifestuje u vidu polipa različite lokalizacije. Granulacijsko tkivo sastoji se od proliferisanih fibroblasta i endotelijuma krvnih sudova, što za posledicu ima oštećenje tkiva. Granulaciono tkivo je obavezni pratilac gnojenja u srednjem uvu¹⁻³.

Iz sekreta obolelog uva od CSOM najčešće su izolovane sledeće bakterije: gram-negativne aerobne bakterije – *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus spp*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp*, *Acinetobacter spp* i *Haemophilus influenzae*; gram-pozitivne aerobne bakterije *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus pneumoniae*; i anaerobne bakterije – *Peptostreptococcus spp*, *Bacteroides spp*, *Peptococcus*⁴⁻⁹.

Nedovoljna standardizacija intenziteta patološkog procesa u srednjem uvu kao i neuspeh timpanoplastike zahtevaju dalja ispitivanja činioca koji značajno doprinose hiruškom lečenju CSOM.

Bakteriološka flora je veoma važan faktor u patogenezi CSOM i značajno utiče na intenzitet osteolitičnog procesa.

Cilj ove studije bio je da se odrede aerobne bakterije koje se izoluju iz sekreta uva kod obolelog od CSOM, kao i da se utvrdi korelacija između izolovane aerobne bakterije i oblika patološkog procesa, kao i intenziteta infekcije.

Metode

Prospektivnom analizom bilo je obuhvaćeno 153 bolesnika sa CSOM koji su medikamentno i operativno lečeni u

uva (aktivan oblik CSOM i inaktivan sa egzacerbacijom) i da se prilikom operacije utvrdi postojanje patološkog procesa srednjeg uva (granulacijsko tkivo i holesteatom).

Dijagnostički postupak je podrazumevao: anamnezu, otorinolaringološki pregled sa mikroskopskim pregledom ušiju, tonalnu audiometriju i rendgenografiju mastoidnog nastavka po Schüller-u.

Svim bolesnicima preoperativno je uziman bris sekreta obolelog uva. Uzorci su uzimani kroz sterilan ušni spekulom, bez sterilisanja ušnog kanala, pri čemu se vodilo računa da štapići omotani vatom ne dodirnu kožu ušne školjke i početnog dela spoljnog ušnog kanala. Izolacija i identifikacija aerobnih bakterija vršena je klasičnom mikrobiološkom tehnikom, a korišćen je i Vitek Ams (sistem automatske mikrobiološke dijagnostike).

Patološki proces u toku operativnog zahvata dijagnostikovao je makroskopski i pod operacionim mikroskopom, uz patohistološku verifikaciju.

Uzorci granulacijskog tkiva i holesteatoma analizirani su histomorfometrijski. Praćeni su sledeći parametri: gustina zapaljenskih ćelija, vaskularizacija i vazodilatacija. Korišćen je mikroskop Microphot – Fxa (Nikon) sa objektivom puta 10. Polja su analizirana pomoću programa Lucia M.

Rezultati su prikazani u tabelama, a statistička učestalost ispitana je χ^2 -kvadrat testom. Studentovim *t*-testom vršeno je ispitivanje statistički značajne razlike u broju krvnih sudova i ćelija u zapaljenskom infiltratu kod holesteatoma i granulacija.

Rezultati

Prisustvo holesteatoma evidentirano je kod 58 (37,91%), a granulaciono tkivo kod 95 (62,09%) bolesnika.

Životno doba lečenih bolesnika bilo je, najčešće, između 21 i 60 godina. U grupi sa granulacijskim tkivom 86,32% bolesnika pripadalo je tom životnom dobu, a u grupi sa holesteatomom njih 72,41% (tabela 1). Prosečno životno doba obolelih u grupi sa granulacijama iznosilo je 44,1 godinu, a u grupi sa holesteatomom 34,4 godine.

Tabela 1

Životno doba (godine)	Bolesnici				Ukupno	
	sa holesteatomom		sa granulacijskim tkivom		n	%
	n	%	n	%		
0–6	1	1,72	1	1,04	2	1,31
7–15	10	17,24	6	6,32	16	10,46
16–20	5	8,62	6	6,32	11	7,19
21–40	11	18,97	30	31,58	41	26,79
41–60	24	41,38	40	42,10	64	41,83
> 60	7	12,07	12	12,63	19	12,42
Ukupno	58	100	95	100	153	100

Klinici za bolesti uva, grla i nosa Kliničkog centra u Nišu, u vremenskom periodu od 2002. do 2007. godine.

Za uključivanje u ispitivanje bilo je neophodno da kod svakog bolesnika klinički nalaz i istorija bolesti ukazuju na bolest koja traje duže od tri meseca; da je prisutna perforacija bubne opne, kao i povremena ili stalna sekrecija iz obolelog

Najmlađi bolesnik sa evidentiranim granulacijama imao je četiri godine, ali bilo je i bolesnika starijih od 70 godina. Nije ustanovljena statistički značajna korelacija između životnog doba bolesnika i vrste patološkog procesa ($p < 0,05$).

Distribucija bolesnika prema polu (tabela 2) ukazuje na neznačajnu dominaciju muškog pola – 52,94%, dok je obolelih

Tabela 2

Pol	Bolesnici				Ukupno	
	sa holestatomom		sa granulacijskim tkivom		n	%
	n	%	n	%		
Muški	33	56,90	48	50,53	81	52,94
Ženski	25	43,10	47	49,47	70	47,06
Ukupno	58	100	95	100	153	100

ženskog pola bilo 47,06%. Nije ustanovljena statistički značajna korelacija između pola bolesnika i oblika patološkog procesa ($p > 0,05$).

Polibakterijska flora bila je zastupljena kod 26,14% bolesnika (u grupi sa holestatomom kod 27,59%, a u grupi sa granulacionim tkivom kod 25,26%). Nije ustanovljena statistički značajna razlika između oblika patološkog procesa i polibakterijske flore ($p > 0,05$).

Najčešće izolovane aerobne bakterije iz sekreta obolelog uva bile su: *Staphylococcus aureus* kod 29,02% bolesnika, *Pseudomonas aeruginosa* kod 29,02%, bakterije iz roda *Proteus* kod 21,76%, a *Escherichia coli* kod 9,84%. Nešto ređe bile su verifikovane sledeće aerobne bakterije: *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Streptococcus pyogenes* i *Morganella morgani* (tabela 3).

udomonas aeruginosa bio veći nego kod *Staphylococcus aureus-a* (tabela 4). Primenom *t*-testa utvrđena je statistički značajna korelacija između broja ćelija u zapaljenskom infiltratu i vrste izolovane bakterije (*Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*; $t = 2,73$, $p < 0,05$), dok između broja krvnih sudova i izolovane bakterije nije utvrđena statistički značajna korelacija ($p > 0,05$).

Diskusija

Adekvatna preoperativna lokalna i sistemska medikamentna terapija dovodi patološki proces do stadijuma neaktivnosti, omogućujući uspešnu hiruršku intervenciju.

Značajna je podela bolesnika na grupe prema uzrastu, zato što starost bolesnika utiče na stanje imuniteta, prateća

Tabela 3

Vrsta bakterije	Bolesnici				Ukupno	
	sa holestatomom		sa granulacijskim tkivom		n	%
	n	%	n	%		
<i>Staphylococcus aureus</i>	21	28,38	35	29,41	56	29,02
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	2,70	4	3,36	6	3,11
<i>Streptococcus pyogenes</i>	0	0	1	0,84	1	0,52
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	22	29,73	34	28,57	56	29,02
<i>Proteus mirabilis</i>	15	20,27	22	18,49	37	19,17
<i>Proteus vulgaris</i>	2	2,70	3	2,52	5	2,59
<i>Escherichia coli</i>	7	9,47	12	10,09	19	9,84
<i>Citrobacter spp.</i>	1	1,35	4	3,36	5	2,59
<i>Klebsiela sp.</i>	1	1,35	0	0	1	0,52
<i>Enterobacter spp.</i>	2	2,70	4	3,36	6	3,11
<i>Morganella morgani</i>	1	1,35	0	0	1	0,52
Ukupno	74	100	119	100	193	100

Tabela 4

Histomorfometrijske promene kod CSOM i vrsta izolovane bakterije

Vrsta bakterije	Broj krvnih ćelija $\bar{x} \pm SD$	Broj zapaljenskih ćelija $\bar{x} \pm SD$
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13,33 ± 5,35	2639 ± 648
<i>Staphylococcus aureus</i>	9 ± 3,74	1597,33 ± 549,45
<i>p</i>	> 0,05	< 0,05

CSOM – hronični supurativni otitis medija

Nije utvrđena statistički značajna razlika između oblika patološkog procesa i izolovanih aerobnih bakterija: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* i *Proteus* ($p > 0,05$).

Gljivice iz roda *Candida* i *Aspergillus* bile su zastupljene kod osam bolesnika (5,23%).

Evidentirano je da je broj krvnih sudova i broj zapaljenskih ćelija u patološkom procesu kod izolovanih kultura *Pse-*

oboljenja, izbor antibiotika, efekat poboljšanja sluha i vršenje normalne aktivnosti^{8,10}.

Najviše bolesnika imalo je između 21 i 60 godina života. Distribucija bolesnika prema polu pokazala je da pol ne utiče na razvoj CSOM, niti na pojavu granulacija ili holestatooma.

Uzorci za naše ispitivanje uzimani su iz srednjeg uva kroz auralni spekulom, bez pokušaja da se sterilise ušni ka-

nal, kao što predlaže Brook^{7, 8}, zbog toga što su mnoge studije pokazale da su bakterijske kulture spoljnog ušnog kanala u korelaciji sa kulturama srednjeg uva^{1, 10, 11}.

Rezultati ove studije korelišu sa podacima iz literature za izolovane aerobne bakterije iz sekreta oboleg uva. Najčeće evidentirane aerobne bakterije u sekretu uva naših bolesnika sa CSOM bile su: *Staphylococcus aureus* kod 29,02%, *Pseudomonas aeruginosa* kod 29,02% i *Proteus* kod 21,76%.

Staphylococcus aureus zastupljen je, u zavisnosti od autora, u 6 do 33% izolata, a *Pseudomonas aeruginosa* u 7 do 84% izolata^{4-6, 9, 10, 12, 13}.

Kod dece i adolescenata sa CSOM *Staphylococcus aureus* je češće izolovan mikroorganizam, zato što je kod njih on čest patogen u akutnoj upali uva¹⁴.

Mi nismo ustanovili statistički značajnu korelaciju između oblika patološkog procesa i izolovanih aerobnih bakterija iz sekreta oboleg uva.

Dijagnostikovane su aerobne bakterije iz roda *Proteus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter spp* i *Citrobacter spp*, ali sa različitim učešćem u bakteriološkim ispitivanjima CSOM^{3, 13, 15-17}.

Nalaz gljivica kod obolelih od CSOM nije uvek pozitivan, a to može da se objasni time što nije vršeno njihovo ispitivanje u svim studijama. Gljivice u nalazu bile su zastupljene kod 3,8% do 16% obolelih od CSOM, u zavisnosti od autora, zato što vlažna sredina srednjeg uva i česta upotreba antibiotika pogoduju njihovom rastu^{3, 7, 10, 11, 13}.

Usled nekrotišuće aktivnosti svojih ekstracelularnih enzima *Pseudomonas aeruginosa* pravi defekt tkiva i tu ostaje, zahvaljujući minimalnim nutritivnim zahtevima, uspešnom suprostavljanju drugim potencijalnim patogenima i relativnoj otpornosti na antibiotike^{2, 3, 7, 18, 19}. Iz navedenih razloga, u eksperimentima se često primenjuje inokulacija *Pseudomonas aeruginosa* u srednje uvo u izazivanju osteomijelitisa na životinjskom modelu, pri čemu je potvrđena intenzivna mukoperiostalna reakcija sa širenjem zapaljenskog procesa i osteomijelitisa¹⁸. Smatra se da su supurativne komplikacije CSOM rezultat interakcije između ekstracelularnih nekrotizirajućih enzima i granulacijskog tkiva^{2, 18}.

Stenfors i Räsänen¹⁹ ispitivali su opsonizaciju bakterija iz sekreta srednjeg uva kod CSOM i došli do zaključka da je opsonizacija *Pseudomonas aeruginosa* znatno manja od *Staphylococcus aureus*.

Bakterije *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* najčešće su zajedno izolovane, kao i *Escherichia coli* i *Staphylococcus aureus*, ali značaj njihovog zajedničkog nalaženja nije poznat.

Rezultati mnogih ispitivanja ukazuju na prisustvo anaerobnih bakterija u sekretu oboleg uva kod CSOM. Sredina srednjeg uva u slučaju CSOM predstavlja odličnu podlogu za rast anaerobnih bakterija. Pritisak kiseonika u srednjem uvu smanjen je usled otežane ventilacije (otok sluzokože uva i Eustahijeve tube), iz oštećenog tkiva srednjeg uva oslobađaju se enzimi koji dalje smanjuju pritisak kiseonika u tečnoj fazi, a i samo prisustvo aerobnih bakterija koje troše kiseonik doprinosi rastu anaerobnih bakterija koje pogoduju hroničnom toku bolesti^{8, 9, 13}. Zbog otežanog kultivisanja, u ovoj studiji nisu praćene anaerobne bakterije.

Uporedivši histomorfometrijske promene u zavisnosti od izolovanih aerobnih bakterija, *Pseudomonas aeruginosa* ili *Staphylococcus aureus*, primećeno je da je kod izolovanog *Pseudomonas aeruginosa* broj krvnih sudova i zapaljenskih ćelija veći, što se može objasniti udelom ove bakterije u zapaljenju, kao i time što se lokalne kolonije vrste *Pseudomonas* teško eliminišu iz oštećenog epitela i da su značajno rezistentne na antibiotike^{2, 5-7, 11, 13, 18}.

Zaključak

Naša studija potvrdila je da su najčešće izolovane aerobne bakterije iz sekreta oboleg uva *Staphylococcus aureus* (29,02%), *Pseudomonas aeruginosa* (29,02%) i bakterije iz roda *Proteus* (21,76%). Nije utvrđena korelacija između oblika patološkog procesa i vrste izolovane aerobne bakterije, ali je utvrđena statistički značajna korelacija između broja zapaljenskih ćelija u granulacijskom tkivu i tipa izolovane aerobne bakterije. Broj zapaljenskih ćelija veći je u slučaju prisustva *Pseudomonas aeruginosa* u sekretu oboleg uva.

L I T E R A T U R A

1. Albert RR, Job A, Kuruvilla G, Joseph R, Brahmadathan KN, John A. Outcome of bacterial culture from mastoid granulations: is it relevant in chronic ear disease? J Laryngol Otol 2005; 119(10): 774-8.
2. Verboeff M, van der Veen EL, Rovers MM, Sanders EA, Schilder AG. Chronic suppurative otitis media: a review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2006; 70(1): 1-12.
3. Yeo SG, Park DC, Hong SM, Cha CI, Kim MG. Bacteriology of chronic suppurative otitis media. A multicenter study. Acta Otolaryngol 2007; 127(10): 1062-7.
4. Kalcioğlu MT, Özturan O, Durmaz R, Aktas E. In vitro efficacy of the successive or staggered use of eardrops. Eur Arch Otorhinolaryngol 2006; 263(5): 395-8.
5. Attallah MS. Microbiology of chronic suppurative otitis media with cholesteatoma. Saudi Med J 2000; 21(10): 924-7.
6. Aslam MA, Ahmed Z, Azim R. Microbiology and drug sensitivity patterns of chronic suppurative otitis media. J Coll Physicians Surg Pak 2004; 14(8): 459-61.
7. Brook I. Role of *Pseudomonas aeruginosa* in chronic suppurative otitis media. Pediatr Infect Dis J 1993; 12(4): 355-6.
8. Brook I. Microbiology and management of chronic suppurative otitis media in children. J Trop Pediatr 2003; 49(4): 196-9.
9. Brook I. The role of anaerobic bacteria in chronic suppurative otitis media in children: implications for medical therapy. Anaerobe 2008; 14(6): 297-300.
10. Maji PK, Chatterjee TK, Chatterjee S, Chakrabarty J, Mukhopadhyay BB. The investigation of bacteriology of chronic suppurative otitis media in patients attending a tertiary care hospital with special emphasis on seasonal variation. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 59: 128-31.
11. Loy AH, Tan AL, Lu PK. Microbiology of chronic suppurative otitis media in Singapore. Singapore Med J 2002; 43(6): 296-9.
12. Ettehad GH, Refahi S, Nemmati A, Pirzadeh A, Daryani A. Microbial and antimicrobial susceptibility patterns from patients with chronic otitis media in Ardebil. Int J Trop Med 2006; 1(2): 62-5.

13. *Nikakhlagh S, Khosravi AD, Fazlipoor A, Safarzadeh M, Rashidi N.* Microbiologic findings in patients with chronic suppurative otitis media. *J Med Sci* 2008; 8(5): 503–6.
14. *Saini S, Gupta N, Aparna, Seema, Sachdeva OP.* Bacteriological study of paediatric and adult chronic suppurative otitis media. *Indian J Pathol Microbiol* 2005; 48(3): 413–6.
15. *Wariso BA, Ibe SN.* Bacteriology of chronic discharging ears in Port Harcourt, Nigeria. *West Afr J Med* 2006; 25(3): 219–22.
16. *Sharma S, Rehan HS, Goyal A, Jha AK, Upadhyaya S, Mishra SC.* Bacteriological profile in chronic suppurative otitis media in Eastern Nepal. *Trop Doct* 2004; 34(2): 102–4.
17. *Nwabuisi C, Ologe FE.* Pathogenic agents of chronic suppurative otitis media in Ilorin, Nigeria. *East Afr Med J* 2002; 79(4): 202–5.
18. *Trinidad A, Ramírez-Camacho R, García-Berrocal JR, Verdaguer JM, Vicente J, Daza R.* Tissue changes induced by *Pseudomonas aeruginosa* in an otitis media rat model with tubal obstruction. *Acta Otolaryngol* 2007; 127(2): 132–7.
19. *Stenfors LE, Räisänen S.* Opsonization of middle ear bacteria during chronic suppurative and secretory otitis media. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1992; 112(1): 96–101.

Primljen 28. X 2009.

Revidiran 12. IV 2010.

Prihvāćen 12. V 2010.



Inaktivacija patogena u zamrznutoj svežoj plazmi primenom riboflavina i ultravioletnog zračenja: uticaj na koncentraciju proteina i faktor VIII koagulacije

Pathogen inactivation in fresh frozen plasma using riboflavin and ultraviolet light: effects on plasma proteins and coagulation factor VIII

Zoran Stanojković, Ana Antić

Zavod za transfuziju krvi, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Riboflavin (vitamin B2) aktiviran ultravioletnim (UV) zračenjem stvara aktivni kiseonik koji oštećuje ćelijsku membranu i sprečava replikaciju uzročnika bolesti (virusi, bakterije, protozoe) u krvnim komponentama. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi uticaj procesa fotoinaktivacije patogena primenom riboflavina i UV zračenja na koncentraciju faktora koagulacije VIII:C (FVIII:C) i proteina u plazmi koja se tretira pre zamrzavanja. **Metode.** Ispitivanjem je obuhvaćeno 20 jedinica plazme, dobijenih separacijom cele krvi dobrovoljnih davalaca krvi tokom šest sati od kolekcije, koje su pulirane, a zatim podeljene na 10 kontrolnih i 10 eksperimentalnih jedinica. Eksperimentalne jedinice plazme tretirane su riboflavinom (35 mL) i UV zračenjem (6,24 J/mL, 265–370 nm) na aparatu Mirasol (Caridian BCT Biotechnologies, USA) u prosečnom trajanju od šest minuta. Kontrolnoj plazmi (KG) dodato je 35 mL fiziološkog rastvora. Uzorci za ispitivanje uzeti su iz KG i iz eksperimentalne plazme nakon dodavanja riboflavina pre (EG1) ili posle iluminacije (EG2). **Rezultati.** Poređenjem srednjih vrednosti FVIII:C (%) uočeno je statistički značajno viši nivo FVIII:C u grupi EG1 u odnosu na grupu EG2 ($65,00 \pm 4,52$ vs $63,20 \pm 4,73$; $t = 4,323$, $p = 0,002$), dok između KG i grupe EG1 i EG2 nije bilo statistički značajne razlike u koncentraciji FVIII:C. Primenjena procedura nije dovela do promene koncentracije proteina u plazmi. Koncentracija albumina (g/L) bila je statistički značajno smanjena u grupi EG2 u odnosu na KG ($33,35 \pm 0,94$ vs $31,94 \pm 0,84$; $t = 3,534$, $p = 0,002$), ali bez statistički značajne razlike u koncentraciji albumina između KG i EG1, kao i između EG1 i EG2. **Zaključak.** Plazma inaktivisana primenom riboflavina i UV zračenja (Mirasol PRT sistem, Caridian BCT, USA) zadržava sve karakteristike konvencionalne plazme, te se može koristiti u terapiji patoloških stanja koja zahtevaju transfuziju zamrznute sveže plazme ili kod bolesnika sa trombotičnom trombocitopenijskom purpurom kojima se sprovodi terapijska izmena plazme.

Ključne reči:

plazma; virusi, inaktivacija; ultravioletni zraci; vitamin B2; faktor VIII; lečenje.

Abstract

Background/Aim. Riboflavin (vitamin B2) activated by ultraviolet (UV) light, produces active oxygen which damages cell membrane and prevents replication of the carrier of diseases (viruses, bacteria, protozoa) in all blood products. The aim of this study was to establish the influence of the process of photo inactivation in pathogens using riboflavin and UV rays on the concentration of coagulation factor VIII:C (FVIII:C) and proteins in plasma that were treated before freezing. **Methods.** The examination included 20 units of plasma, separated from whole blood donated by voluntary blood donors around 6 hours from the moment of collection. The units were pooled and separated in to two groups: one consisted of 10 control units and the other of 10 experimental units. Experimental units of the plasma were treated by riboflavin (35 mL) and UV rays (6.24 J/mL, 265–370 nm) on Mirasol apparatus (Caridian BCT Biotechnologies, USA) in approximate duration of 6 minutes. Furthermore, 35 mL of saline solution was added to the control plasma. One sample for examining was taken from the control plasma (KG) and two residual were taken from experimental plasma after the addition of riboflavin either before (EG1) or post illumination (EG2). **Results.** Comparing the mean values of FVIII:C (%) we noticed statistically significantly higher level in the EG1 group than in the EG2 group (65.00 ± 4.52 vs 63.20 ± 4.73 ; $t = 4.323$, $p = 0.002$), while between the KG and experimental groups (EG1 and EG2) there was no statistically significant difference in the concentration of FVIII:C. There was a statistically significant decrease of albumin concentration (g/L) in the EG2 group comparing to the KG (33.35 ± 0.94 vs 31.94 ± 0.84 ; $t = 3.534$, $p = 0.002$), but there was no mentioned difference in albumin concentration between the KG and the EG1, so as between the EG1 and the EG2. **Conclusion.** Plasma inactivated by riboflavin and UV rays (Mirasol PRT sistem, Caridian BCT, USA) keeps all the characteristics of conventional plasma, so it could be used for the treatment of pathological conditions that demand transfusion of fresh frozen plasma, or in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura when we use therapeutic exchange of plasma.

Key words:

plasma; virus inactivation; ultraviolet rays; riboflavin; factor VIII; therapeutics.

Uvod

Transfuzija krvi i produkata od krvi predstavlja značajan vid lečenja bolesnika sa teškim hemobiološkim poremećajima. Osnovni cilj transfuzije je održavanje homeostaze u organizmu, a ona se postiže održavanjem volumena krvi, vezivanjem i transportom kiseonika i održavanjem funkcija koagulacije.

Uprkos pozitivnom terapijskom efektu, transfuzija može biti udružena sa brojnim neželjenim efektima, zbog čega njena primena nije bez rizika po zdravlje bolesnika¹. Jedna od najznačajnijih opasnosti transfuzijskog suportivnog lečenja još uvek je mogućnost infekcije uzročnicima bolesti koji se mogu preneti putem krvi (virusi, bakterije, protozoe i prioni). Pojava transfuzijom prenetog sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS) 80-tih godina i uticaj ovog virusa na hiljade bolesnika koji su primali krv, posebno obolelih od hemofilije lečenih produktima proizvedenim iz pulova plazme dobrovoljnih davalaca krvi, promenilo je stavove o bezbednoj krvi u celom svetu². U rutinsku transfuziološku praksu uvedeni su osetljiviji testovi: *anti-human immunodeficiency virus* (HIV) 1 i 2, anti-hepatitis C virus (HCV), *antibodies to hepatitis core antigen* (anti-HBc), *antibody to human T-cell lymphotropic virus* (anti-HTLV I/II)³, a poslednjih godina u razvijenim zemljama sveta uvedeno je NAT (*Nucleic Acid based Tests*) testiranje krvi dobrovoljnih davalaca, što je značajno smanjilo rizik od prenošenja ovih virusnih agenasa putem transfuzije produkata krvi (rizik da se prenese uzročnik bolesti putem transfuzije jedinice zamrznute sveže plazme iznosi 1/10 000 000 za HIV, 1/50 000 000 za HCV, 1/1 200 000 za hepatitis B virus – HBV)⁴. Poseban problem u transfuzijskom lečenju jesu bakterijske infekcije i paraziti kao što su uzročnici malarije, Chagas-ove bolesti i dr, kao i činjenica da se svake dve do tri godine pojavljuju novi virusi koji se mogu preneti transfuzijama produkata od krvi^{4,5}.

Inaktivacija patogena u produktima od krvi jeste trend savremene transfuziološke prakse i ima ulogu uklanjanja, odnosno inaktivacije svih prenosivih uzročnika bolesti putem krvi. Ona ne zamenjuje testiranje jedinica krvi dobrovoljnih davalaca na markere bolesti prenosivih transfuzijom, ali smanjuje opasnost „prozor fenomena“ i grešaka pri testiranju i deluje na agense koji nisu uključeni u rutinsko testiranje^{6,7}. Postupci inaktivacije uzročnika transmisivnih bolesti temelje se na vezivanju raznih supstanci (psoralen, riboflavin, metilensko plavo), kao i delovanju ultravioletnog (UV) i gama zračenja, čime se sprečava replikacija nukleotida dezoksiribonukleinske kiseline (DNA) i ribonukleinske kiseline (RNA), inhibira proliferacija T limfocita i sprečava reakcija protiv primaoca (*Graft versus Host Disease* – GVHD), te suprimira sinteza citokina i opasnost od pojave posttransfuzijskih febrilnih reakcija^{8,9}.

Riboflavin (vitamin B2) je jedinjenje prisutno svuda u prirodi i esencijalni humani hranljivi sastojak. Izuzetno je efikasan u inaktivaciji patogena, ako se izloži vidljivom ili UV zračenju. Naime, aktiviran UV zračenjem stvara aktivne forme kiseonika koje oštećuju ćelijsku membranu, posledičnim sprečavanjem replikacije uzročnika bolesti u svim produktima od krvi¹⁰. I riboflavin i njegovi razgradni produkti

su netoksični i normalno prisutni u ljudskom organizmu. Riboflavin je planarne konjugovane prstenaste strukture sa lancem šećera koji mu daje hidrosolubilni karakter. Planarni deo molekula umeće se između baza DNA i RNA, a UV zračenje koje aktivira riboflavin oksiduje guanin u nukleinskim kiselinama, sprečavajući replikaciju genoma patogena. Riboflavin ne deluje na eritrocite i trombocite, jer te ćelije nemaju jezgro, a ne deluje ni na proteine plazme, ne izdvaja se naknadno iz krvne komponente, jer je normalno prisutan u organizmu i brzo se razgrađuje^{11,12}.

Mogući štetni efekti postupka inaktivacije jesu smanjenje hemostatskog delovanja zbog smanjene aktivnosti faktora koagulacije, što povećava potreban broj transfundovanih produkata od krvi, kao i opasnost od stvaranja neoantigena i time stvaranja iregularnih antitela čije kliničke posledice još uvek nisu poznate¹³.

Cilj ovog rada bio je utvrđivanje uticaja procesa fotoinaktivacije patogena primenom riboflavina i UV zračenja na koncentraciju faktora koagulacije VIII:C (FVIII:C) i proteina u plazmi podvrgnutoj ovom tretmanu pre zamrzavanja.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno ukupno 20 jedinica plazme, prosečne zapremine 230 ± 20 mL, podvrgnutih procesu inaktivacije na aparatu Mirasol (Mirasol™ Pathogen Reduction Technology System, Caridian BCT Biotechnologies, Lakewood, Colorado, USA) prema unapred utvrđenom protokolu. Jedinice plazme bile su dobijene separacijom jedinica krvi dobrovoljnih davalaca krvnih grupa A, B, O i AB (prosečne zapremine 450 mL) u intervalu od 6 sati od kolekcije krvi (četvorostruke kese Macopharma CPD/SAG, Francuska). Pulirane su po dve jedinice plazme iste krvne grupe (10 pulova: A = 4, B = 2, O = 3, AB = 1). Svaki pojedinačni pul izmeren je i podeljen na dve jedinice jednake zapremine, od kojih je jedna jedinica bila kontrolna, a druga eksperimentalna, tretirana Mirasol PRT sistemom.

Specifikacije jedinica plazme tretirane Mirasol PRT sistemom podrazumevale su standarde usvojene od proizvođača (Caridian BCT, USA): zapremina produkta 170–360 mL, koncentracija trombocita $\leq 2,1 \times 10^6$ ćelija/ μ L, koncentracija rezidualnih eritrocita $\leq 15 \times 10^9$ eritrocita/L, koncentracija rezidualnih leukocita $\leq 1 \times 10^9$ leukocita/L.

Kontrolnoj jedinici (KG) dodato je 35 mL fiziološkog rastvora u univerzalnoj kesi za krv, pogodnoj za čuvanje plazme, a eksperimentalnoj jedinici 35 mL 500 μ mol/L rastvora riboflavina u originalnoj kesi za iluminaciju (Mirasol Plasma Illumination/Storage set), kako bi se postigla finalna koncentracija riboflavina od 60 μ mol/L. Rastvor riboflavina konektovan je za kesu za iluminaciju, koja je u sebi sadržavala plazmu, preko sterilnog konektora (TSCD Terumo). Eksperimentalna jedinica potom je postavljena u Mirasol iluminator prema uputstvu proizvođača i podvrgavana delovanju UV zračenja (6,24 J/mL, 265–370 nm) u prosečnom trajanju od 6 minuta.

Iz eksperimentalne jedinice uzimana su dva uzorka posle dodavanja riboflavina, a pre iluminacije (grupa EG1) i posle završene iluminacije (grupa EG2), a iz KG uziman je

jedan uzorak, i to posle dodavanja fiziološkog rastvora. Svi uzorci su zamrzavani na temperaturi $< -40^{\circ}\text{C}$ u roku od 6 h od završetka separacije. Iz uzoraka plazme koja je naknadno bila otapana na 37°C određivana je koncentracija FVIII:C (%) koagulacijskom metodom (referentne vrednosti: 50–150%) na aparatu ACL 7000 IL (Instrumentation Laboratory, USA), a koncentracija ukupnih proteina (g/L) i albumina (g/L) na aparatu Olympus AU 680 (Olympus, Japan).

Analizirani parametri prikazani su tabelarno i grafički, uz srednju vrednost i standardnu devijaciju. Poređenje srednjih vrednosti kontrolne grupe i dve eksperimentalne grupe (pre i posle iluminacije) vršeno je Studentovim t -testom za nezavisne uzorke. Poređenje analiziranih parametara eksperimentalnih grupa (uzorci EG1 i EG2) vršeno je Studentovim t -testom za zavisne uzorke. Statistička značajnost utvrđivana je na nivou $p < 0,05$ primenom softverskog paketa SPSS (SPSS Software GmbH, Germany, verzija 15).

Rezultati

Prosečna zapremina pula, dobijenog spajanjem dve inicijalne jedinice plazme, iznosila je $450,50 \pm 15,50$ mL. Prosečna zapremina kontrolne jedinice plazme iznosila je $257,50 \pm 18,50$ mL, a eksperimentalne jedinice $262,50 \pm 15,50$ mL. Osnovne karakteristike ispitivanih jedinica plazme prikazane su u tabeli 1.

Koncentracija FVIII:C (%) u kontrolnoj grupi iznosila je $67,60 \pm 4,88$, u eksperimentalnoj grupi EG1 koja je tretirana riboflavinom iznosila je $65,00 \pm 4,52$, a u grupi EG2 koja je tretirana riboflavinom i UV zračenjem $63,20 \pm 4,73$ (tabela 2).

Poređenjem srednjih vrednosti FVIII:C uočava se statistički značajno viši nivo FVIII:C u grupi EG1 nego u grupi EG2 ($65,00 \pm 4,52$ vs $63,20 \pm 4,73$; $t = 4,323$, $p = 0,002$), dok između KG i grupa EG1 i EG2 nije postojala statistički značajna razlika u koncentraciji FVIII:C.

Tabela 1

Karakteristike ispitivanih jedinica plazmi

Redni broj	Broj produkta (pul)	Inicijalne komponente	Zapremina pula (mL)	Masa KJ (g)	Zapremina KJ (mL)	Masa EJ (g)	Zapremina EJ (mL)
I	J10010903672200	J10010901172200 J10010901149600	450	261	255	272	265
II	J10010903672300	J1001090984500 J1001090897200	465	272	265	277	270
III	J10010903672400	J10010901148100 J10010901171900	455	267	260	272	265
IV	J10010903672500	J10010901048600 J10010901146600	445	260	255	262	260
V	J10010903672600	J10010901049000 J10010901146500	450	260	255	272	265
VI	J10010903672700	J10010901049100 J10010901171800	440	261	255	262	255
VII	J10010903672800	J10010901050700 J10010901159600	440	256	250	260	260
VIII	J10010903672900	J10010901159400 J10010901144800	455	260	255	263	255
IX	J10010903673000	J10010901051200 J10010901051300	460	270	265	272	265
X	J10010903674000	J10010901158600 J10010901148900	445	268	260	270	265
\bar{x}			450,5	263,5	257,5	268,1	262,5

KJ – kontrolna jedinica (plazma + 35 mL fiziološkog rastvora); EJ – eksperimentalna jedinica (plazma + 35 mL riboflavina)

Tabela 2

Koncentracija FVIII:C u ispitivanim uzorcima

Uzorci (redni broj)	KG (%)	EG1 (%)	EG2 (%)
I	69	66	62
II	57	56	54
III	66	62	60
IV	68	68	65
V	65	64	64
VI	74	70	69
VII	64	60	59
VIII	71	67	65
IX	70	67	64
X	72	70	70
$\bar{x} \pm \text{SD}$	$67,60 \pm 4,88$	$65,00 \pm 4,52$	$63,20 \pm 4,73$

KG – kontrolni uzorak plazme kojoj je dodato 35 mL fiziološkog rastvora, EG – uzorak eksperimentalne plazme kojoj je dodan riboflavin, uzet pre (EG1) ili posle ultravioletnog zračenja (EG2)

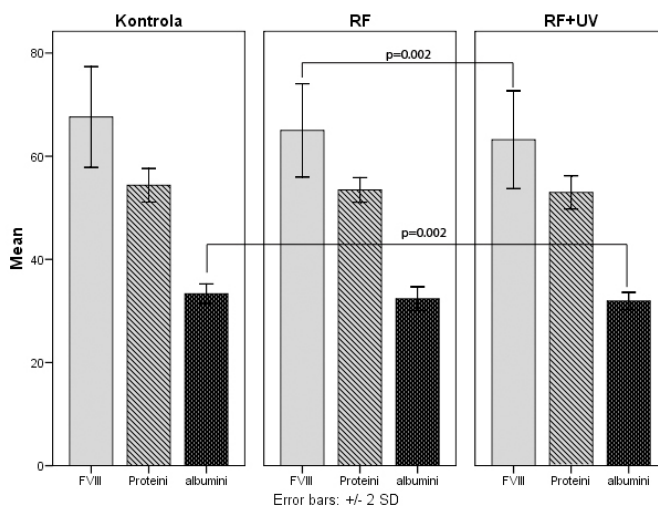
Koncentracija proteina (g/L), određivana u uzorcima kontrolne plazme i plazme koja je bila podvrgnuta procesu inaktivacije, prikazana je u tabeli 3.

Poređenje srednjih vrednosti koncentracije proteina pokazalo je da ne postoji statistički značajna razlika između kontrolne i eksperimentalnih grupa, odnosno da proces inaktivacije patogena u plazmi primenom riboflavina i fotoiluminacije nije doveo do promene koncentracije proteina u plazmi.

Koncentracija albumina, određena u ispitivanim uzorcima, prikazana je u tabeli 4.

Analiza dobijenih rezultata pokazala je da je koncentracija albumina bila najviša u kontrolnoj grupi, i to statistički značajno u odnosu na koncentraciju albumina u uzorcima plazme grupe EG2 ($33,35 \pm 0,94$ vs $31,94 \pm 0,84$; $t = 3,534$, $p = 0,002$). S druge strane, nije postojala statistički značajna razlika u koncentraciji albumina između KG i EG1, niti između grupa EG1 i EG2.

Svi parametri analizirani Studentovim t -testom prikazani su na slici 1.



Sl. 1 – Srednje vrednosti analiziranih parametara (t -test)

RF – riboflavin; UV – ultravioletno zračenje

Koncentracija proteina u ispitivanim uzorcima

Tabela 3

Uzorci (redni broj)	KG (%)	EG1 (%)	EG2 (%)
I	55,90	54,00	54,90
II	53,50	51,20	50,90
III	54,50	53,20	52,30
IV	54,20	51,70	50,70
V	54,40	53,10	52,40
VI	54,50	54,70	52,70
VII	56,40	54,50	53,00
VIII	50,40	54,00	55,40
IX	54,70	53,70	52,70
X	55,20	54,50	54,80
$\bar{x} \pm SD$	$54,37 \pm 1,63$	$53,46 \pm 1,19$	$52,98 \pm 1,61$

KG – kontrolni uzorak plazme kojoj je dodato 35 mL fiziološkog rastvora, EG – uzorak eksperimentalne plazme kojoj je dodat riboflavin, uzet pre (EG1) ili posle ultravioletnog zračenja (EG2)

Koncentracija albumina u ispitivanim uzorcima

Tabela 4

Uzorci (redni broj)	KG (%)	EG1 (%)	EG2 (%)
I	33,70	33,70	32,70
II	31,90	30,70	30,50
III	32,90	31,90	31,20
IV	34,10	32,60	32,20
V	34,30	33,20	32,90
VI	33,10	32,70	31,70
VII	34,60	33,70	32,00
VIII	31,80	30,30	31,00
IX	33,50	32,20	32,20
X	33,60	32,80	33,00
$\bar{x} \pm SD$	$33,35 \pm 0,94$	$32,38 \pm 1,15$	$31,94 \pm 0,84$

KG – kontrolni uzorak plazme kojoj je dodato 35 mL fiziološkog rastvora, EG – uzorak eksperimentalne plazme kojoj je dodat riboflavin, uzet pre (EG1) ili posle ultravioletnog zračenja (EG2)

Diskusija

Inaktivacija patogena u krvi i produktima od krvi predstavlja značajan korak u obezbeđenju bezbedne krvi, što je jedan od prioriteta savremene transfuziološke prakse. Ona predstavlja dodatni nivo zaštite, kako od poznatih infektivnih agenasa, tako i od agenasa koji još uvek nisu prepoznati kao moguća pretnja globalnom snabdevanju krvlju^{5,14}. U savremenoj literaturi navode se mnogobrojni patogeni koji se mogu preneti putem krvi, ali, za sada, ne vrši se obavezno *screening* testiranje na njihovo prisustvo zbog niske prevalencije u opštoj populaciji, nepoznatog stepena transmisije putem transfuzije krvi ili nedostatka adekvatnog testa za otkrivanje tog infektivnog agensa. To mogu biti virusi (kao što su Flavivirusi Den-1-Den-4, virus St. Louis encefalitisa, Togavirusi zapadnog i istočnog konjskog encefalitisa, *Chikungunya*, respiratorni *Corona* virusi, *Circovirus* TT i SEN, *Deltavirus Hepatitis* D, Epstein-Barr-ov virus, humani herpes virusi 6, 7 i 8, Parvovirus B19), protozoe (*Babesia microti*, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*), bakterije gram-pozitivne i gram-negativne (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Anaplasma phagocytophilum*, *Borelia burgdoferi*) ili prioni (izazivaju Creutzfeldt-Jakob-ovu bolest)¹⁵⁻¹⁷.

Prvi podaci o inaktivaciji patogena u plazmi potiču iz 1946. godine, a podrazumevali su nekoliko koraka precipitacije i fizičke separacije centrifugiranjem ili filtracijom precipitata uz promenu pH sredine, temperature, jonske jačine i koncentracije etanola^{6,7}. Danas su dostupne različite fizičke i hemijske metode inaktivacije patogena u plazmi¹⁸, a u ovom ispitivanju korišćena je metoda dodavanja riboflavina jedinici plazme i naknadno izlaganje produkta UV zračenju sa obe strane. Kao posledica aktivacije riboflavina pod dejstvom UV zraka dolazi do oksidacije guanina u nukleinskim kiselinama i njihovog ireverzibilnog oštećenja, što sprečava dalju replikaciju patogena. Mnogobrojne studije pokazale su da ova metoda ima široko antimikrobno dejstvo i da dovodi do redukcije infektivnog potencijala virusa zapadnog Nila, virusa Parvo B19, da sprečava infekciju izazvanu bakterijama *Staphylococcus epidermidis* i *Escherichia coli* i da dovodi do 5-6log redukcije *Leishmania donovani infantum*^{19,20}.

Zamrznuta sveža plazma koja se dobija separacijom cele krvi sadrži različite organske i neorganske molekule, ali se, u prvom redu, koristi u terapiji stečenih koagulopatija, posebno onih kod kojih istovremeno postoji nizak nivo više faktora koagulacije, kada nije dostupan izolovani koncentrat pojedinačnog faktora (npr. faktor V ili faktor XI) ili u sklopu terapijskih izmena plazme kod bolesnika sa trombotičnom trombocitopenijskom purpurom (TTP)²¹. Plazma koja se koristi za lečenje ne samo da mora biti bezbedna (bez virusa, bakterija i protozoa), već mora biti i klinički efikasna, odnosno sadržati dovoljnu koncentraciju faktora koagulacije i svih odgovarajućih proteina.

Većina dosadašnjih studija vezanih za uticaj procesa inaktivacije na koagulacionu aktivnost u plazmi odnosi se na aktivnost FVIII, s obzirom na to da je on najmanje stabilan

od svih proteina u plazmi^{22,23}. S druge strane, FVIII je reaktant akutne faze i njegova koncentracija u plazmi u mnogobrojnim patološkim stanjima najčešće je abnormalna ili povećana, čak i u nekoliko slučajeva složenih koagulopatija.

Ovo ispitivanje pokazalo je da nema statistički značajnog sniženja koagulacione aktivnosti FVIII u inaktiviranoj plazmi, kao i to da su čak određene koncentracije FVIII:C u tretiranoj plazmi pokazale više vrednosti od koncentracija FVIII saopštenih u prethodnim studijama²²⁻²⁴. To znači da plazma dobijena separacijom cele krvi u intervalu od šest sati nakon kolekcije, podvrgnuta fotoinaktivaciji (riboflavin +UV zračenje) u roku od 2 do 22 sata od separacije, a potom zamrznuta na temperaturi nižoj od -30 °C tokom 24 sata, pokazuje dobro očuvanu prokoagulantnu aktivnost. Buytaert-Hoefen i sar.²⁵ pokazali su da je aktivnost faktora posebno dobro očuvana ako se plazma zamrzne tokom osam sati nakon kolekcije krvi (koncentracija faktora VIII viša za 15%, faktora V za 12%, faktora XI za 23%). Bihm²⁶ je ispitivanje vršio i sa jedinicama plazme koje su bile zamrznute na temperaturi nižoj od -30 °C 52 nedelje, a zatim su bile otopljene i podvrgnute procesu inaktivacije na aparatu Mirasol. Izmerna koncentracija FVIII (hromogena metoda) bila je 0,9 U/mL ± 0,2 U/mL (referentne vrednosti 0,45 U/mL – 1,68 U/mL).

Poređenjem aktivnosti FVIII:C u ovom ispitivanju i rezultata koji su saopšteni u literaturi, a odnose se na inaktivaciju patogena u plazmi drugim metodama (npr. primenom metilenskog plavog – MB), ne nalazi se značajna razlika (za MB-FVIII 0,71 U/mL, očuvano 80% aktivnosti)²⁷.

Takođe, ovo ispitivanje pokazalo je da primena riboflavina i UV zračenja ne utiče na ukupne proteine u plazmi jer ne dovodi do promene njihove koncentracije, ali da postoji statistički značajno smanjenje koncentracije albumina. Podaci iz literature slični su podacima iz ovog ispitivanja i ukazuju na to da inaktivacija patogena u plazmi, kako primenom riboflavina i UV zračenja, tako i primenom MB, amotosalena i psoralena najviše utiče na koncentraciju albumina i fibrinogena, uz pad koagulacijske aktivnosti FVIII^{22, 23, 28, 29}.

Opsežnija ispitivanja Larrea i sar.^{23, 30} o uticaju riboflavina i UV zračenja na koncentraciju antikoagulantnih proteina u plazmi, pokazuju održavanje nivoa proteina C, α -2 antiplazmina, antitrombina III i posebno proteina S, čija se koncentracija primenom drugih metoda inaktivacije patogena značajno smanjuje, te bi primena tako inaktivirane plazme u većem volumenu mogla predisponirati razvoj venskog tromboembolizma.

Zaključak

Plazma inaktivirana primenom riboflavina i UV zračenja (Mirasol PRT sistem, Caridian BCT, USA) zadržava sve karakteristike konvencionalne plazme, pa se može koristiti u terapiji urođenih i stečenih koagulopatija koje zahtevaju transfuziju zamrznute sveže plazme ili kod bolesnika sa trombotičnom trombocitopenijskom purpurom kojima se sprovodi terapijska izmena plazme.

L I T E R A T U R A

1. *Luban NL*. Transfusion safety: where are we today? *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 325–41.
2. *Irshad M, Joshi YK, Sharma Y, Dhar I*. Transfusion transmitted virus: a review on its molecular characteristics and role in medicine. *World J Gastroenterol* 2006; 12(32): 5122–34.
3. *Council of Europe*. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 14th ed. Recommendations No. R(95)15. Belgium, Brussels: European Directorate for the Quality of medicines; 2008.
4. *Williamson LM, Cardigan R, Prowse CV*. Methylene blue-treated fresh-frozen plasma: what is its contribution to blood safety? *Transfusion* 2003; 43(9): 1322–9.
5. *Allain JP, Bianco C, Blajchman MA, Brecher ME, Busch M, Leiby D*, et al. Protecting the blood supply from emerging pathogens: the role of pathogen inactivation. *Transfus Med Rev* 2005; 19(2): 110–26.
6. *Solheim BG*. Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008; 39(1): 75–82.
7. *Klein HG, Bryant BJ*. Pathogen-reduction methods: advantages and limits. *Vox Sang* 2009; 4: 154–60.
8. *Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS*, et al. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 2007; 47(12): 2338–47.
9. *Hervig T*. Where will pathogen inactivation have the greatest impact? *Vox Sang* 2007; 2(1): 25–9.
10. *Goodrich RP*. The use of riboflavin for the inactivation of pathogens in blood products. *Vox Sang* 2000; 78(Suppl 2): 211–5.
11. *Kumar V, Lockerbie O, Keil SD, Ruane PH, Platz MS, Martin CB*, et al. Riboflavin and UV-light based pathogen reduction: extent and consequence of DNA damage at the molecular level. *Photochem Photobiol* 2004; 80: 15–21.
12. *Cui Z, Huang Y, Mo Q, Wang X, Qian K*. Inactivation of lymphocytes in blood products using riboflavin photochemical treatment with visible light. *Photochem Photobiol* 2008; 84(5): 1195–200.
13. *Goodrich RP, Edrich RA, Li J, Seghatchian J*. The Mirasol PRT system for pathogen reduction of platelets and plasma: an overview of current status and future trends. *Transfus Apher Sci* 2006; 35(1): 5–17.
14. *McCullough J*. Pathogen inactivation: a new paradigm for preventing transfusion-transmitted infections. *Am J Clin Pathol* 2007; 128(6): 945–55.
15. *Torres KL, Figueiredo DV, Zalis MG, Daniel-Ribeiro CT, Alecrim W, Ferreira-da-Cruz Mde F*. Standardization of a very specific and sensitive single PCR for detection of *Plasmodium vivax* in low parasitized individuals and its usefulness for screening blood donors. *Parasitol Res* 2006; 98(6): 519–24.
16. *Chang CD, Cheng KY, Jiang LX, Salbilla VA, Haller AS, Yem AW*, et al. Evaluation of a prototype *Trypanosoma cruzi* antibody assay with recombinant antigens on a fully automated chemiluminescence analyzer for blood donor screening. *Transfusion* 2006; 46(10): 1737–44.
17. *Svae TE, Neisser-Svae A, Bailey A, Reichl H, Biesert L, Schmidt T*, et al. Prion safety of transfusion plasma and plasma-derivatives typically used for prophylactic treatment. *Transfus Apher Sci* 2008; 39(1): 59–67.
18. *Foster PR*. Removal of TSE agents from blood products. *Vox Sang* 2004; 87(Suppl 2): 7–10.
19. *Corbin F 3rd*. Pathogen inactivation of blood components: current status and introduction of an approach using riboflavin as a photosensitizer. *Int J Hematol* 2002; 76(Suppl 2): 253–7.
20. *Goodrich RP, Edrich RA*. The antiviral and antibacterial properties of riboflavin and light: applications to blood safety and transfusion medicine. In: *Silva E, Edwards AM*, editors. Comprehensive series in photochemistry and photobiology. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2006.
21. *Balint B*. Therapeutic use of blood components. In: *Balint B, Trkuljić M*, editors. The basics of transfusion medicine. Belgrade: Čigoja štampa; 2003. p. 132–299.
22. *Hornsey VS, Drummond O, Morrison A, McMillan L, MacGregor IR, Prowse CV*. Pathogen reduction of fresh plasma using riboflavin and ultraviolet light: effects on plasma coagulation proteins. *Transfusion* 2009; 49(10): 2167–72.
23. *Larrea L, Calabuig M, Roldán V, Rivera J, Tsai HM, Vicente V*, et al. The influence of riboflavin photochemistry on plasma coagulation factors. *Transfus Apher Sci* 2009; 41(3): 199–204.
24. *Osselaer JC, Debry C, Goffaux M, Pineau J, Calomme G, Dubuc E*, et al. Coagulation function in fresh-frozen plasma prepared with two photochemical treatment methods: methylene blue and amotosalen. *Transfusion* 2008; 48(1): 108–17.
25. *Buytaert-Hoefen K, Gampg D, Edrich R, Hendrix B, Goodrich R*. Mirasol pathogen treated frozen plasma maintains protein quality. *Transfusion* 2007; 47(3S): SP88.
26. *Bibm D*. Protein quality of previously frozen plasma treated with the mirasol pathogen inactivation process and stored for two years. *Vox Sang* 2009; 96(Suppl): 375–6.
27. *Garwood M, Cardigan RA, Drummond O, Hornsey VS, Turner CP, Young D*, et al. The effect of methylene blue photoinactivation and methylene blue removal on the quality of fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2003; 43(9): 1238–47.
28. *Smith J, Rock G*. Protein quality in Mirasol pathogen reduction technology-treated, apheresis-derived fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2010; 50(4): 926–31.
29. *De Valensart N, Rapaille A, Goossenaerts E, Sondag-Thull D, Deneys V*. Study of coagulation function in thawed apheresis plasma for photochemical treatment by amotosalen and UVA. *Vox Sang* 2009; 96(3): 213–8.
30. *Prowse C*. Properties of pathogen-inactivated plasma components. *Transfus Med Rev* 2009; 23(2): 124–33.

Primljen 9. XI 2009.
Revidiran 11. VI 2010.
Prihvaćen 15. VI 2010.



Laseri male snage u terapiji akutnog lumbalnog bolnog sindroma

Low power laser in the treatment of the acute low back pain

Milan Mandić*, Nataša Rancić†

*Klinički centar Niš, Klinika za fizikalnu medicinu, rehabilitaciju i protetiku, Niš, Srbija;

†Medicinski fakultet, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Akutni lumbalni bolni sindrom (ALBS) jedan je od najčešćih bolnih sindroma kod ljudi. Cilj rada bio je da se uporede rezultati lečenja akutnog lumbalnog bola i spazma paravertebralne muskulature (PVM) primenom lasera male snage (LMS) i primenom konzervativnih fizikalnih procedura. **Metode.** Prospektivnom kohortnom studijom obuhvaćeno je 70 bolesnika, uzrasta od 25 do 64 godine, sa dijagnozom ALBS. Bolesnici su izabrani metodom slučajnog izbora od ambulantno lečenih bolesnika. Prvu grupu činilo je 40 bolesnika kod kojih je primenjen LMS frekvencije 73 Hz. U kontrolnoj grupi bilo je 30 bolesnika koji su lečeni konzervativnim fizikalnim procedurama (elektroterapija: dijadinamične struje – DD, CP ± 3 i LP ± 3, interferentne struje – 90 Hz u trajanju od 15 minuta; elektroforeza novokainom). Dijagnoza ALBS postavljena je kliničkim pregledom i nuklearnom magnetnom rezonancom. Primenjen je LMS-galium arsenid (GaAs), izlazne snage 60 mW (4 diode po 15 mW), talasne dužine 904 nm i frekvencije od 73 Hz. Ukupno vreme trajanja tretmana bilo je 10 minuta, a ukupna predata energija bolesniku po tretmanu iznosila je 15 J. Intenzitet bola određivan je Rolandovom skalom. Spazam PVM određivan je u stanju mirovanja i za vreme vršenja pokreta. Svi bolesnici imali su po 10 tretmana. **Rezultati.** Prosečna

vrednost skora za intenzitet bola u prvoj grupi bolesnika pre početka rehabilitacije iznosila je $3,3 \pm 1,1$ (Me = 3,0), a u kontrolnoj grupi $3,43 \pm 0,89$ (Me = 3,0). Posle pet tretmana u grupi bolesnika koji su tretirani laserom došlo je do smanjenja prosečne vrednosti skora ($1,12 \pm 1,3$, Me = 2,0), dok u kontrolnoj grupi nije bilo promena. Posle 10 tretmana analgetski efekat postignut je kod 82,5% bolesnika iz prve grupe i kod 20% bolesnika iz kontrolne grupe. Kod bolesnika kod kojih je primenjen LMS, analgetski efekat postignut je u proseku posle $7,5 \pm 2,1$, a u kontrolnoj grupi posle $17,9 \pm 3,2$ tretmana. Utvrđena razlika između grupa bila je statistički značajna ($t = 15,652173$, $p < 0,001$). Spazam PVM eliminisan je kod 92,5% bolesnika iz prve grupe i kod 20% bolesnika iz druge grupe. Prosečan broj tretmana laserom koji su doveli do eliminacije spazma PVM iznosio je $7,02 \pm 2,2$, a u kontrolnoj grupi $17,9 \pm 3,2$. Razlika je bila statistički značajna ($t = 15,77$, $p < 0,001$). **Zaključak.** Primenom LMS u terapiji bolesnika sa ALBS, eliminacija bola i spazma PVM postignuta je kod značajno većeg broja bolesnika i za kraće vreme, nego kod bolesnika kod kojih su primenjene druge konzervativne fizikalne procedure.

Ključne reči: lečenje, laserom male snage; leđa, bol; spazam; analgezija.

Abstract

Background/Aim. Acute low back pain (ALBP) is one of the most frequent painful conditions in the human population. The objective of the paper was to compare the efficacy of the low power laser (LPL) in the pain and the muscular spasm reduction with conservative methods of physical medicine. **Method.** The prospective cohort study was done. The study involved 70 patients, both men and women, from 25 to 64 years of age with the diagnosis of ALBP. Two groups were formed. There were 40 patients in the first group and they were treated with the LPL with frequency of 73 Hz. The second group was the control one and it consisted of 30 patients who were treated with conservative methods of physical medicine (electrotherapy: diadynamic currents CP ± 3 and CP ± 3, interferent currents – 90 Hz for 15 min; electrophoresis with novocaine). The ALBP

were diagnosed by clinical examination and by the nuclear magnetic resonance imaging (NMRI). The low power laser – Gallium Arsenide (GaAs) was used. The laser sonde consisted of 4 laser diodes, each powered of 15 mW, wavelength 904 nm and with frequency 73Hz. The total period of time for each treatment was 10 minutes and the total dose per treatment was 15 J. The intensity of acute low back pain was assessed by Roland's scale. The degree of the spasm was assessed in the relaxed position and during movements. **Results.** The average score in the first group before the onset of rehabilitation was 3.3 ± 1.1 (Me = 3.0), and in the control group was 3.43 ± 0.89 (Me = 3.0). After five treatments in patients who were treated with LPL the average score in Roland's scale was decreased (1.12 ± 1.3 , Me = 2.0) and in the control group there were no changes. After 10 treatments with the LPL the analgesic effect was obtained in 82.5% of patients from the first group and in

20% of patients in the control group. The analgesic effect in patients of the first group was obtained after 7.5 ± 2.1 treatments and in the second group after 17.9 ± 3.2 treatments. The difference was statistically significant ($t = 15.652173, p < 0.001$). The spasm disappeared in 92.5% of patients in the first group and in 20% of patients in the control group after 7.02 ± 2.2 and 17.9 ± 3.2 treatments respectively. The difference was statistically significant

($t = 15.652173, p < 0.001$). **Conclusion.** The pain and spasm reduction were obtained in the greater number of patients by usage of the LPL than by usage of conservative methods of physical medicine.

Key words:
laser therapy, low-level; low back pain; spasm; analgesia.

Uvod

Degenerativna oboljenja kičmenog stuba spadaju u najrasprostranjenija oboljenja u ljudskoj populaciji¹. Smatra se da oko 80% odraslih osoba doživi akutni lumbalni bol bar jednom u svom životu, a kod 30% obolelih, akutni bol prelazi u hronični lumbalni bol^{1,2}. Akutni lumbalni bolni sindrom (ALBS) javlja se sa podjednakom učestalošću među polovima, u svim dobnim grupama, ali najčešće oboljevaju osobe starije od 50 godina³.

Degeneracija vertebralnog diskusa najčešći je uzrok ALBS⁴. Za pojavu degenerativnih promena odgovorne su involutivne promene u sklopu procesa starenja, kao i biohemijske promene i delovanje mehaničke sile na intervertebralni disk⁵.

Simptomi i klinički znaci u toku degenerativne bolesti lumbalne kičme, nastaju usled iritacije slobodnih nervnih završetaka spinalnog živca u mekim tkivima pojedinog vertebralnog segmenta ili usled kompresije korena spinalnog živca u predelu intervertebralnog kanala ili otvora^{4,5}.

Glavni klinički znak ALBS je bol u lumbosakralnom delu kičme koji se širi u jednu ili obe noge⁶.

Rezultati kliničkih istraživanja pokazuju da efikasno lečenje lumbalnog bola u akutnoj fazi smanjuje hronicitet, što nameće potrebu za optimizacijom lečenja⁷.

Svetska asocijacija za laseroterapiju dala je preporuke⁸ za sprovođenje istraživanja o primeni lasera u terapiji, kako bi se dobili validni rezultati o efikasnosti lasera u određenim patološkim stanjima.

U terapiji ALBS primenjuje se medikamentna terapija (antireumatici, analgetici, miorelaksansi), različite fizikalne procedure (elektroterapija, elektroforeza lekova), a u okviru fizikalnih terapijskih metoda značajno mesto pripada laseroterapiji⁹.

Laser je optički kvantni generator elektromagnetnog zračenja¹⁰⁻¹³. Termin „LASER“ nastao je iz početnih slova engleskog naziva *Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation*, što u prevodu znači pojačanje svetlosti stimulisanom emisijom elektromagnetnog zračenja¹⁴⁻¹⁸.

Prva tumačenja o laserskoj tehnologiji objavio je još Einsteini 1916. godine, a laser je realizovan tek 1960. godine, za šta je najzaslužniji Theodore H. Maiman. Od tada pa do danas, laseri su dosta usavršeni tako da su našli široku primenu u gotovo svim domenima ljudske delatnosti^{18,19}.

Rad je imao za cilj da uporedi rezultate lečenja akutnog lumbalnog bola i spazma paravertebralne muskulature (PVM) primenom lasera male snage, sa rezultatima primene konzervativnih fizikalnih procedura.

Metode

Sprovedena je prospektivna kohortna studija. Bolesnici su bili izabrani metodom slučajnog izbora iz uzorka ambulantan bolesnika Klinike za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Kliničkog centra u Nišu. Istraživanje je trajalo od januara 2006 do avgusta 2006. godine. U istraživanje bilo je uključeno 70 bolesnika sa teritorije grada Niša sa dijagnozom ALBS, uzrasta 25–64 godine, kod kojih je bol trajao manje od 6 nedelja.

Dijagnoza ALBS postavljena je u Klinici za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju na osnovu kliničkog pregleda i nalaza nuklearne magnetne rezonance.

Bolesnici su bili podeljeni u dve grupe, prema vrsti primenjene terapije. U prvoj grupi bilo je 40 bolesnika i oni su tretirani laserom male snage (LMS), frekvencije 73 Hz.

Kontrolnu grupu činilo je 30 bolesnika sa dijagnozom ALBS kod kojih su primenjene konzervativne fizikalne procedure (elektroterapija: dijadinamične struje – DD, CP \pm 3 i LP \pm 3, interferentne struje – 90 Hz u trajanju od 15 minuta; elektroforeza novokainom).

Svi bolesnici pregledani su pre početka i po završetku rehabilitacije. Svi su imali po 10 tretmana. Intenzitet bola i spazam PVM određivani su posle svakog trećeg tretmana.

Subjektivna procena bola izvršena je prema Rolandovoj skali bola, a bol je ocenjivao sam bolesnik (tabela 1):

Tabela 1

Rolanova skala bola

Broj bodova	Interpretacija
0	Bez bola
1	Mali bol
2	Srednji bol
3	Jak bol
4	Veoma jak bol
5	Neizdrživ bol

Spazam paravertebralne muskulature (PVM) određivan je u stanju mirovanja bolesnika i za vreme vršenja pokreta: 1 – blago povišen tonus PVM; 2 – povišen tonus PVM koji ograničava pokrete ali su oni mogući u svim pravcima; 3 – jak spazam PVM koji onemogućava pokrete u svim pravcima

Primenjen je LMS – galium arsenid (GaAs) izlazne snage 60 mW (4 diode po 15 mW), talasne dužine 904 nm i frekvencije od 73 Hz. Pod mestom tretmana podrazumevao se predeo zračen sondom koja sadrži 4 diode, snage po 15 mW, koje su kružno raspoređene i međusobno udaljene rastojanjem od 2,5 cm.

Pod tačkom podrazumevao se predeo zračen jednom od četiri diode. Po tački postignut je intenzitet od 76,5 mW/cm² (dobijen iz količnika snage jedne diode i površine jedne dio-

de), snaga po tački bila je 15 mW, a po mestu 60 mW. Potrebno vreme sa snagom sonde od 60 mW bilo je 1 minut zračenja po mestu tretiranja. Ukupno vreme tretiranja bilo je 10 minuta, a ukupna predata energija bolesniku po tretmanu iznosila je 15 J.

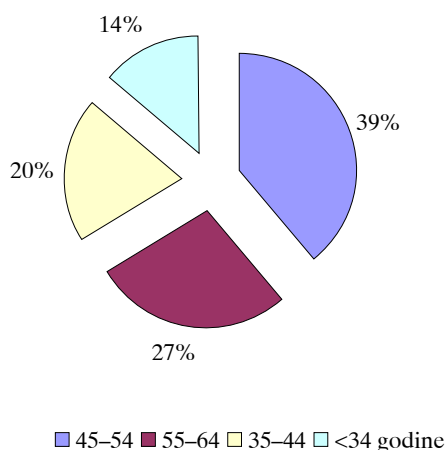
Bolesnicima sa kompresivnom radikulopatijom i akutnom lumboišialgijom aplikovano je lasersko zračenje na 10 mesta i to počev od lumbosakralnog (LS) dela kičmenog stuba (4 tretirana mesta), na sredini glutealnog mišića, na sredini glutealne brazde, na sredini natkolenice, u predelu zatkolene jame, na sredini zadnje strane potkolenice i stopalo. Kod bolesnika sa akutnom lumbalgijom (lumbago) aplikovano je lasersko zračenje na 8 tretiranih mesta u LS delu kičmenog stuba, na sredini glutealnog mišića i na sredini glutealne brazde.

Od statističkih parametara izračunavane su prosečne vrednosti, standardna devijacija (SD), a analiza je obavljena Studentovim *t*-testom. Analiza je urađena u programu Microsoft Excel.

Rezultati

U istraživanje bilo je uključeno 70 bolesnika (44 muškarca i 26 žena). Bolesnici iz grupe koja je lečena laserom bili su nešto stariji od bolesnika iz kontrolne grupe (49,5 vs 48,9 godina).

Na slici 1 prikazana je procentualna zastupljenost bolesnika prema starosnim grupama. Najviše bolesnika sa ALBS bilo je iz starosne grupe od 45 do 54 godine (39% od ukupnog broja bolesnika). U starosnoj grupi od 55 do 64 godine bilo je 27% bolesnika, u starosnoj grupi od 35 do 44 godine bilo je 20% bolesnika, a mlađih od 34 godine bilo je 14% (slika 1).



Sl. 1 – Struktura bolesnika prema starosnim grupama

Intenzitet bola meren Rolandovom skalom za bol u prvoj grupi bolesnika, kretao se od 2 do 5. Prosečna vrednost skora za intenzitet bola pre početka rehabilitacije iznosila je $3,3 \pm 1,1$ ($Me = 3,0$). Posle pet tretmana u grupi bolesnika kod kojih je primenjen LMS došlo je do smanjenja prosečne

vrednosti skora ($1,12 \pm 1,3$, $Me = 2,0$). Smanjenje bola kretalo se od 100% do 0%.

Analgetski efekat primenom lasera postignut je kod 11 bolesnika posle pet tretmana. Posle osam tretmana analgetski efekat postignut je kod još 14 bolesnika, a posle desetog tretmana kod još 8 bolesnika (tabela 2).

Od ukupno 40 bolesnika koji su bili tretirani laserom, kod 33 bolesnika (82%) postignut je analgetski efekat posle 10 tretmana, a bol je perzistirao kod 7 (18%) bolesnika. Analgetski efekat postignut je u proseku za $7,5 \pm 2,1$ tretmana (tabela 2).

Tabela 2
Uporedna efikasnost tretmana laserom male snage (LMS) i konvencionalnim fizikalnim metodama (KFM) kod bolesnika sa akutnim lumbalnim bolnim sindromom posle 10 dana tretmana

Simptom	Efikasnost tretmana (% bolesnika)	
	LMS	KFM
Akutni lumbalni bol		
- odsutan	82	20
- perzistira	18	80
Spazam PVM		
- odsutan	92	20
- perzistira	8	80

PVM – paravertebralna muskulatura

I u kontrolnoj grupi bolesnika intenzitet bola kretao se od 2 do 5, a prosečna vrednost skora na Rolandovoj skali pre početka rehabilitacije iznosila je $3,43 \pm 0,89$ ($Me = 3,0$). Posle 5 tretmana u ovoj grupi nije bilo promena u pogledu smanjenja intenziteta bola.

Kod bolesnika iz kontrolne grupe analgetski efekat postignut je kod 6 (20%) bolesnika posle desetog tretmana, a kod 24 (80%) bol je perzistirao (tabela 2). Prosečan broj tretmana posle kojih je postignut analgetski efekat bio je $17,9 \pm 3,2$.

Razlika između grupa bolesnika koji su tretirani LML i bolesnika kod kojih su primenjene druge fizikalne procedure u postizanju analgetskog efekta bila je statistički značajna ($t = 15,652173$, $p < 0,001$).

Posle 5 tretmana laserom, kod 16 bolesnika eliminisan je spazam PVM, posle 8 tretmana kod još 16 bolesnika, a posle 10 tretmana kod još 5 bolesnika. Posle desetog tretmana spazam je perzistirao kod 3 bolesnika.

U tabeli 2 prikazana je zastupljenost bolesnika kod kojih je spazam PVM eliminisan posle 10 tretmana laserom.

Spazam PVM eliminisan je kod 37 (92%) bolesnika od ukupno 40 bolesnika koji su bili tretirani laserom, a kod 3 (8%) perzistirao je i posle desetog tretmana (tabela 2). Prosečan broj tretmana laserom koji su doveli do eliminacije spazma PVM, iznosio je $7,02 \pm 2,2$.

Razlika između prosečnog broja tretmana posle kojih je spazam eliminisan laseroterapijom odnosno konzervativnim procedurama statistički je značajan ($t = 15,77$, $p < 0,001$).

Spazam PVM eliminisan je kod 6 (20%) bolesnika iz kontrolne grupe. Posle desetog tretmana spazam je perzistirao kod 24 (80%) bolesnika (tabela 2). Spazam PVM eliminisan je u kontrolnoj grupi bolesnika posle $17,9 \pm 3,2$ tretmana.

Diskusija

Mnogi istraživači ukazali su na značajnu redukciju bola primenom lasera i to kod akutnog i kod hroničnog lumbalnog bola. I pored široke upotrebe u terapiji lumbalnog bola, stručna mišljenja o efikasnosti laseroterapije još uvek su protivrečna^{20, 21}.

Rezultati našeg istraživanja podržavaju primenu LMS u lečenju. Podaci o efikasnosti LMS u postizanju analgezije kod različitih bolnih sindroma i patoloških stanja dosta se razlikuju. Veliki broj istraživanja pokazao je da se efikasnim lečenjem akutnog lumbalnog bola sprečava pojava hroničnog lumbalnog bola, kao i drugih hroničnih tegoba²².

Većina do sada sprovedenih istraživanja nisu bila standardizovana u pogledu izbora bolesnika, vrste primenjenog lasera, kao i preporučenih mernih instrumenata za praćenje efekata primene lasera²³.

Rezultati određenih istraživača pokazali su da je primenom Ga-As lasera talasne dužine 904 nm, kod bolesnika obolelih od fibromijalgije koji su tretirani u trajanju od 3 minuta svakog dana u periodu od dve nedelje, došlo do značajnog smanjenja prosečne ocene za bol, mišićnog spazma, jutarnje ukočenosti i broja bolnih tačaka posle laseroterapije²⁴.

Tačan mehanizam redukcije bola primenom lasera još uvek nije dovoljno poznat²⁵. Analgetski efekat ogleda se u uklanjanju osećaja bola po principu teorije ulazne kapije jer se aktiviraju debela mijelinska vlakna koja inhibiraju transmittersku ćeliju i ne dozvoljavaju transmisiju bolnih senzacija ka višim delovima centralnog nervnog sistema²⁶.

Nastanak analgetskog efekta povezuje se sa izmenama u koncentraciji endorfina i serotonina, kao i izmenama u nadražljivosti nervnih struktura. Poznato je da laser direktno (blokiranjem jonskih penetracionih kanala) i indirektno (povećanjem ATP sintetaze) deluje kao stabilizujući faktor na

potencijal mirovanja ćelijske membrane. Tako je transmisija nadražaja bola otežana na lokalnom području²⁶.

Efekti laserskog zračenja zavise i od primenjene doze – bolji rezultati postižu se manjim dozama koje su primenjivane u više intervala, nego visokom dozom u jednom tretmanu. Najbolji analgetski efekat imaju impulsi dužeg trajanja, odnosno manje frekvencije²⁷.

Postoje rezultati istraživanja prema kojima Ga-As laser ima značajan pozitivan uticaj na funkciju fibroblasta, što dovodi do ubrzavanja ozdravljenja vezivnog tkiva. Smatra se da su ove promene rezultat biostimulativnog dejstva lasera na ćelijskom nivou²⁸. Prema rezultatima ovog istraživanja, LMS povećava aktivnost enzima iz citoplazme, povećava potrošnju O₂ i povećava proizvodnju ATP. Laser male snage smanjuje nivo prostaglandina i znakove zapaljenja. Zbog inhibicije prostaciklina laser može da spreči egzacerbaciju zapaljenja i bol.

Prema rezultatima koje su prikazali Klein i sar.²⁹ utvrđena je statistički značajna razlika u lečenju lumbalnog bola kod dve grupe bolesnika: jedna grupa tretirana je laserom, a druga placebo laserom.

Shffield i Harmsen³⁰ pokazali su da LMS može da smanji lumbalni pol odmah posle tretmana, ali nepoznato je trajanje postignutog analgetskog efekta.

Zaključak

Na osnovu prikazanih rezultata može se zaključiti da je kod svih bolesnika koji su bili tretirani laserom utvrđeno poboljšanje u smislu potpunog ili delimičnog uklanjanja akutnog lumbalnog bola i eliminacije spazma PVM. U terapiji akutnog lumbalnog bola i eliminacije spazma PVM, posle istog broja tretmana, laserom male snage postignuti su povoljni klinički efekti kod statistički značajno većeg broja bolesnika, nego kod bolesnika iz kontrolne grupe tretiranih konzervativnim fizikalnim procedurama.

L I T E R A T U R A

1. Hadi M, Ali SV, Isa MZ, Zeodi BM. Low level laser therapy (LLLT) for chronic low back pain (LBP). *Eur J Sci Res* 2009; 29(1): 76–81.
2. Relf I, Chow R, Pirotta M. Blinding techniques in randomized controlled trials of laser therapy: an overview and possible solution. *Evid Based Complement Alternat Med* 2008; 5(4): 383–9.
3. Jajic I. Lumbar pain syndrome. Zagreb: School book; 1984. p. 56–65. (Serbian)
4. Mandić M. Application of low power laser in the treatment of acute low back pain syndrome [master thesis]. Niš: School of Medicine; 2001. (Serbian)
5. Konečni J. Clinical Rheumatology. Beograd-Zagreb: Medical book; 1984. p. 328–67. (Serbian)
6. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine* 1983; 8(2): 141–4.
7. Čulajfić S, Stefanović D, Dulović D, Mimić L, Čulajfić A. Treatment of degenerative chronic low back pain with fluoroscopically guided epidural procaine-corticosteroid injection. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(7): 507–11. (Serbian)
8. Kendall NAS, Linton SJ, Main CJ. Guide to assessing psychosocial yellow flags in acute low back pain: risk factors for long-term disability and work loss. Wellington, New Zealand: Accident Rehabilitation & Compensation Insurance Corporation of New Zealand and the National Health Committee; 1997.
9. *World Association of Laser Therapy*. Consensus agreement on the design and conduct of clinical studies with low level laser therapy and light therapy for musculoskeletal pain and disorders. *Photomed Laser Surg* 2006; 24: 761–2.
10. Lazović M. Laser therapy. Beograd: European Centre for Peace and Development (ECPD); 1997. (Serbian)
11. Tunér J, Hode L. Laser therapy in dentistry and medicine. Edsbruk: Prima Books; 1996.
12. Illarionov HV. Biofizičke osnove opredeljenja dopustimih parametara Lazernog vozdeistva v lečebnoii praktike Voprosi kurortologii, fizioterapii i Lečebnoii fizičeskoii kulturoi Moskva: Medicina; 1988; 5: 54–6.
13. Cekić-Arambašin A, Đurđević-Matić A, Mrvák-Stipetić M, Bilić A. Use of soft laser in the treatment of oral symptoms. *Acta Stomatol Croat* 1990; 24(4): 281–8. (Croatian)

14. *Prokhorchukov AA, Zbizhina NA, Balashov AN, Nikogda LI, Grigor'iants LA, Rabinovich IM*, et al. The laser therapy of diseases of the periodontium and oral mucosa. *Stomatologiya (Mosk)* 1996; 75(3): 55–62. (Russian)
15. *Lievens P, Bernard B, Leduc A*. The Influence of Laser Therapy on the Regeneration Process of Blood- and Lymph –Vessels. *Laser International Congress on Laser in Medicine and Surgery*. Bologna, June 26–28 1985. Edited by Giovanni Galleti. Abstracts Book. Bologna: Monduzzi Editor; 1985. p. 52.
16. *Lievens P*. The influence of laser on the lymphatic system. *Laser Surg Med* 1988; 8: 175.
17. *Loiacono C, Shuman D, Darby M, Luton GJ*. Lasers in dentistry. *Gen Dent* 1993; 41(5): 378–81.
18. *McQuade MJ*. Lasers in general dentistry and periodontics. *Tex Dent J* 1993; 110(10): 7–9.
19. *Basford JR*. Low-energy laser therapy: Controversies and new research findings. *Lasers Surg Med* 1989; 9(1): 1–5.
20. *Antić A, Strajnić V, Antić N*. Laser therapy in polyclinic pathology. Congress specialists for physical medicine and rehabilitation of Yugoslavia, 28.09–01.10.1993. Igalo: Zbornik radova; 1993. (Serbian)
21. *Kostić O*. Physical Medicine and Rehabilitation. Niš: JNIP, Narodne novine; 1994. (Serbian)
22. *Haginara S, Inasaka H, Hasegawa A, Noguchi T*. Pre-irradiation of blood by gallium aluminum arsenide (830 nm) low-level laser enhances peripheral endogenous opioid analgesia in rats. *Anesth Analg* 2008; 107(3): 1058–63.
23. *Yousefi-Nooraie R, Schonstein E, Heideri K*. Low level laser therapy for nonspecific low-back pain. *Cochrane Database of Systemic Reviews* 2008; 2: DOI: 10.1002/14651858.CD005107.pub4 [update 2007 November 13]. Available from: www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/./frame.html
24. *Chukuka S, Kesavar G*. The biological effects of laser therapy and other physical modalities on connective tissue repair processes. *Laser Surg Med* 2003; 32(4): 286–93.
25. *Tullberg M, Alstergren PJ, Ernberg MM*. Effects of low-power laser exposure on masseter muscle pain and microcirculation. *Pain* 2003; 105: 89–96.
26. *Beckerman H, de Bie RA, Boter LM*. The efficacy of laser therapy for Muscular Skeletal and Skin Disorders. *Physical Therapy* 1992; 72(7): 483–91.
27. *Dimitrijević L, Cvetković B*. Laser therapy in the treatment of radial epicondylitis of the humerus. *Acta Fac Med Naiss* 1999; 16(4): 197–9. (Serbian)
28. *Konstantinović L, Antonić M, Mibajlović M, Vučetić D*. Use of low dose lasers in physiatry. *Vojnosanit Pregl* 1989; 46(6): 441–8. (Serbian)
29. *Klein RG, Eek BC*. Low-energy laser treatment and exercise for chronic low back pain: double-blind controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil* 1990; 71: 34–7.
30. *Shffield B, Harmsen CD*. Ws: Laser therapy: a randomize, controlled trial of the effect of low intensity YAG laser irradiation on musculoskeletal back pain. *Arch Dhys Med Rehabil* 1999 180 (6): 647–52.

Primljen 6. V 2010.
Prihvaćen 17. V 2010



Megaendoprosthesis in the treatment of bone tumors in the knee and hip region

Megaendoproteze u lečenju koštanih tumora u regiji kolena i kuka

Radoslav Barjaktarović, Zoran Popović, Dragan Radoičić

Military Medical Academy, Clinic for Orthopedics and Traumatology,
Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. For almost two decades extremity amputation has not been the only viable option for patients with from bone cancer in the region of the hip and knee. Remarkable advances in implant technology, surgical reconstructive technique and adoption of new chemotherapy protocols provide a new option for surgeons who diagnose and treat bone tumors. Megaendoprosthesis has become widely accepted alternative in limb salvage surgery of the extremities. The aim of this study was to present an outcome of the treatment of bone tumors in the knee and hip region by the use of custom made megaendoprosthesis. **Methods.** In the period 2006–2008 we adopted new clinical practice protocols for preoperative management in candidates for tumor megaprotheses of the hip and knee including: surgical tumor staging, histopathological verification, determinants of anatomical-mechanical defect, status of soft tissues, CT evaluation of the referent measures of pelvis, femur and tibia necessary for creation of custom made endoprosthesis and surgery plan, as well as modern, less invasive surgical approach. The patients were monitored during ≥ 24 months after the surgery for detecting possible complications. **Results.** All procedures were performed without complications during and immediately after the surgery. During the follow-up period not less than 24 months we failed to record any significant complications. **Conclusion.** Custom made megaendoprosthesis are the method of choice in the treatment of bone tumors in the region of the hip and knee at the Orthopedics and Traumatology Clinic, Military Medical Academy, Belgrade. The greatest challenge – ensuring longevity of a prosthesis can be achieved not only by prevention of common complications of arthroplasty procedures but, certainly, with the introduction of new methods for preoperative planning – computer-assisted technique of measuring referent sizes and software solutions for the selection and design of custom-made components of an endoprosthesis.

Key words:

bone neoplasms; orthopedic procedures; hip prosthesis; knee prosthesis, quality of life.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Već skoro dve decenije amputacija ekstremiteta nije jedina dostupna opcija za obolele od koštanih tumora u regiji kuka i kolena. Izuzetan napredak u tehnologiji implantata, hirurškoj rekonstruktivnoj tehnici, kao i usvajanje novih hemioterapijskih protokola obezbedili su nove mogućnosti za hirurge koji dijagnostikuju i leče koštane tumore. Megaendoproteze su postale široko prihvaćena alternativa u *limb salvage* hirurgiji ekstremiteta. Cilj rada bio je da se prikaže način izvođenja i ishod lečenja koštanih tumora kolena i kuka primenom megaendoproteza. **Metode.** U periodu od 2006. do 2008. godine primenjeno je osam *custom made* tumorskih megaendoproteza kuka i kolena, po protokolu koji je obuhvatao hiruršku procenu agresivnosti tumora, patohistološku verifikaciju, anatomsko-mehaničke odrednice defekta, status mekih tkiva, egzaktnu CT evaluaciju referentnih veličina karlice, femura i tibije potrebnu za izradu *custom made* endoproteze i planiranje hirurgije, kao i savremeni pošteditni hirurški pristup. Operisani bolesnici praćeni su, potom, najmanje 24 meseca. **Rezultati.** Svi bolesnici bili su bez komplikacija tokom i neposredno po operativnom zahvatu. Tokom perioda praćenja, ne manjeg od 24 meseca, nisu evidentirane značajnije komplikacije kod praćenih bolesnika. **Zaključak.** *Custom made* endoproteze kuka i kolena predstavljaju metod izbora u lečenju koštanih tumora u regiji kuka i kolena. Najveći izazov – obezbeđivanje dugovečnosti proteze, postiže se ne samo prevencijom uobičajenih komplikacija artroplastičnih procedura, već, svakako, i uvođenjem novih metoda u preoperativno planiranje – kompjuterski asistirane tehnike merenja referentnih veličina, i softverskih rešenja za selekciju i izradu *custom made* komponenata endoproteze.

Ključne reči:

kosti, neoplazme; ortopedске procedure; kuk, proteza; koleno, proteza; kvalitet života.

Introduction

For almost two decades extremity amputation has not been the only viable option for patients with bone cancer in the region of the hip and knee. Remarkable advances in implant technology, surgical reconstructive technique and adoption of new chemotherapy protocols provides a new option for the surgeons who diagnose and treat bone tumors. Megaendoprosthesis has become widely accepted alternative in limb salvage surgery of the extremities. They allow restoration of function, improve the control of malignant disease and subjective patient satisfaction.

A success in limb salvage approach depends upon understanding of tumor biology and assessment of tumor aggressiveness, advances in reconstructive techniques and the development of effective chemotherapy protocols for primary and secondary bone tumors. Metal implants fixed with polymethylmethacrylate (PMMA) cement have been recognized for a long time as a successful modality of treatment of pathological bone fractures after metastasis¹.

In patients with disseminated metastatic disease, treatment should improve the quality of life in line with prognosis. In these cases the demands and needs for endoprosthesis are temporally and functionally restricted to facilitate the mobilization and health care. On the other hand, patients with newly diagnosed bone tumor, that requires resection, are often young and are expected to live with the prosthesis for many years. A substantial amount of healthy bone may need to be resected to provide a safe margin, leaving a remnant bone segment not enough to secure fixation of a megaendoprosthesis¹.

Reconstructive options after resection of tumors in the region of the hip and knee, besides a custom made endoprosthesis, include osteoarticular allografting, allograft-prosthesis composites, arthrodesis with intercalary bone graft and rotational plastic procedures. However, only resection with grafting, arthrodesis and rotational plastic procedures such as VanNes rotational plasty has many functional restrictions and can be applied only in exceptional cases. In the Military Medical Academy, Belgrade, Clinic for Orthopedics and Traumatology, if we choose limb salvage approach, than surgical excision of bone tumors in the region of the hip and knee and defect reconstruction with custom made megaendoprosthesis is the method of choice in the treatment. Megaendoprosthesis provides numerous advantages, one of them being the possibility that a patient, soon, returns to daily activities with the full weight bearing. It is very important, because the available data show that approximately 25% of these patients live less than two years after the surgery¹. Other advantages are reliability, availability, and proven favorable cost-effectiveness ratio². Nevertheless, possible complications of reconstructive surgery, in general, such as infection, aseptic loosening, dislocation of prosthesis, joint stiffness or contracture, instability of components, and implant mechanical weaknesses may compromise the outcome, and the possibility of a successful revision, when the only remaining option is amputational surgery³.

Methods

In the period 2006–2008, eight patients with primary malignant bone tumors were treated with wide resection and megaendoprosthetic reconstruction. Postoperative follow-up of each patient was at least 24 months. All patients were treated with a custom made megaendoprosthesis, a specially designed endoprosthesis based on the exact anatomical model of each patient. It was a moment of great significance for the reconstruction of the large weight-bearing joints such as the hip and knee. In our series, we did not use ready-made solutions for reconstructive procedures in the hip and knee region, since their lack of individualization significantly limits the application for the restoration of ideal relations in the joint. A properly restored joint biomechanics is one of the basic durability prerequisites of all arthroplastic procedures and tumor reconstruction, as well⁴⁻⁶.

Eight patients were treated with megaendoprosthesis: three patients with giant cell tumors of the distal femur, two patients with chondrosarcoma in the knee region, two patients with osteosarcoma in the region of the knee and one patient with chondrosarcoma in the region of the hip and pelvis. Selection of patients for this type of treatment was carried out after extensive diagnostic evaluations of the Sarcoma Council in our institution.

We adopted a protocol for selection and preoperative preparation of candidates for the treatment of tumors in the hip and knee region with custom made megaendoprostheses. The protocol included surgical assessment of tumor aggressiveness, biopsy and histopathological verification, anatomical-mechanical determinants of the defect, the status of soft tissues, exact CT evaluation of the pelvis, femur and tibia in order to design a custom made megaendoprosthesis and to plan the surgery. It was necessary to use a modern minimally invasive surgical procedure, if possible. After determination of the tumor surgical grade⁷⁻⁸, and histopathological confirmation of diagnosis, special attention was paid to the exact evaluation of sizes and anatomical relations of pelvis, femur and tibia. All the patients were examined with 3D Multi Slice Computerized Tomography (3D MSCT). The dimensions of the bone tumor and boundaries were estimated and resection borders were planned. 3D MSCT reconstruction and precise computer-generated model allowed the development of components of megaendoprosthesis which fully corresponded to the anatomy of a patient (Figure 1). That greatly facilitated the surgical procedure, eliminated a number of concerns and the need for additional versatility (it referred to an intraoperative need to add or subtract additional inserts on the size of implants, which could certainly further weaken the planned construction of endoprosthesis). In order to succeed, we made an exact preoperative evaluation of lesion size, careful preoperative planning of the level and adequate fabrication of a custom made megaendoprosthesis. In order to ensure the safe margins, resection of significant segments of healthy bone was sometimes required, which could lead to abbreviations, reduced bone fixation and inability to secure megaendoprosthesis components.



Fig. 1 – Patient with chondrosarcoma of the distal femur

1) AP radiograph; 2) lateral radiograph; 3) and 4) 3D MSCT model of the distal femur; 5) and 6) postoperative radiographs with the knee megaendoprosthesis

After the production and delivery of a custom made megaendoprosthesis, in all the cases an additional preoperative evaluation was carried out and surgery performed. All surgical interventions were performed by the team of orthopedic surgeons with extensive experience in the field of hip and knee arthroplasty procedures. Besides the standard application of reconstructive surgical techniques in the series, we respected and practiced all principles of oncological surgery (Figure 2).

Results

There were no intraoperative complications, neither complications in the early postoperative period (a month after the surgery). All the patients were followed minimally 24 months postoperatively. Since the classic scoring systems, routinely used for analysis of functional outcomes of hip and knee arthroplasty lack specificity sufficient for tumor arthroplasty, we evaluated postoperative function with the Muscu-

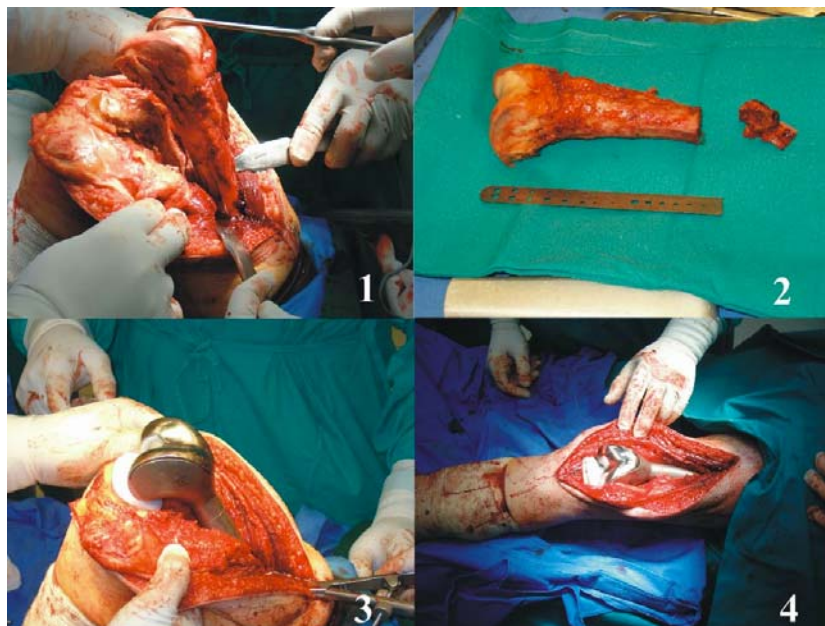


Fig. 2 – 1) Distal femur chondrosarcoma; 2) Resected distal femur; 3) and 4) Knee arthroplasty - custom made megaendoprosthesis

losceletal Tumor Society (MSTS) scoring system⁹⁻¹⁰. Numerical values from 0 to 5 points were assigned for each of the following 6 categories: pain, function, emotional acceptance, use of supports, walking ability and gait. These values were added, and the functional score was presented as a percentage of the maximum possible score. The results were graded according to the following scale: excellent – 75% to 100%; good – 70% to 74%; moderate – 60% to 69%; fair – 50% to 59% and poor – < 50% (Table 1). The overall survival of patients in the follow-up period was 100%

disease. At the same patient we recorded hip prosthesis dislocation one month postoperatively, and after the reposition there were no more relaxations. All the patients were regularly checked up at the first month postoperatively and after three months. They were immediately allowed to walk postoperatively with the full weight bearing. In two patients during the follow-up we noted a decrease of function and that resulted in a significantly lower score at the final functional test. In one case we identified the associated cardiac pathology, and in other one obesity and low motivation for cooperation during

Table 1
Musculoskeletal Tumor Society (MSTS) functional score in patients treated by custom made tumor endoprosthesis

Patient (diagnosis, age and gender)	MSTS functional score* (%)
<i>Chondro sarcoma partis distalis femoris sin</i> , 57 yrs, female	71
<i>Chondrosarcoma partis distalis femoris dex</i> , 65 yrs, female	64
<i>Tumor gigantocellulare partis distalis femoris sin</i> , 25 yrs, male	83
<i>Tumor gigantocellulare (Osteoclastoma) partis distalis femoris sin</i> , 51 yrs, male	75
<i>Tu gigantocellulare partis distalis femoris dex</i> , 33 yrs, male	81
<i>Osteosarcoma partis dist.fem. dex</i> , 29 yrs, female	75
<i>Osteosarcoma partis distalis femoris sin</i> , 41 yrs, male	78
<i>Chondrosarcoma partis proximalis femoris sin</i> , 47 yrs, male	62
Average value of functional score	73.62

*excellent – 75% to 100%; good – 70% to 74%; moderate – 60% to 69%; fair – 50% to 59%; poor – < 50%.

In the series there were seven knee megaendoprostheses, and one megaendoprosthesis of the hip. All patients underwent wide resection of tumor and megaendoprosthetic reconstruction. The procedures were conducted during 2006 and 2007. In four cases an excellent result was achieved (MSTS > 75, and mean MSTS functional score was 73.62% which was slightly lower than in similar studies (Table 2).

Table 2
Comparison of our results with those of other authors

Study	Number of patients	MSTS functional score (%)
Hiroyuki et al. ¹¹	40	74
Schindler et al. ¹²	12	77
Wilkins et al. ¹³	26	73
Khee Tan et al. ¹⁴	19	78
Barjaktarović et al. (this study)	8	73

MSTS – Musculoskeletal Tumor Society

During the 24 months follow-up period there were no lethal out come, although one male patient with chondrosarcoma of proximal femur 18 month after the intervention developed pulmonary metastases; shortly after the 24-months follow-up left our country and did not appear at the scheduled control visits, and we had no information about the progress of the disease or further treatment of the diagnosed metastatic

the rehabilitation and physiotherapy as main causes of low scores. In one male patient with a giganticellular tumor of distal femur, after 6 months we registered an aseptic femoral component loosening in the distal part. However, femoral stem stability as a whole was not compromised, the patient was advised the restrictive mode of living, without denial of weight bearing on to the operated leg. In further course loosening did not advance at all. In one patient with femur osteosarcoma we recorded slow wound healing without dehiscence and no need for reinterventions.

Reconstructive procedures in the treatment of malignant bone tumors have significantly higher incidence of complications compared to standard total joint arthroplasties¹⁵⁻¹⁶. In tumor reconstructive surgery bone resections are usually broad and necessarily affect a good portion of healthy tissue, reducing the substrate for adequate fixation, and often are followed by compromising effects of radio and chemotherapy. This applies especially to slow wound healing and frequent infections. In our series, we recorded one early superficial wound infection. We isolated *Staph. epidermidis*. Infection was successfully treated with antibiotic therapy, without additional surgical interventions.

Although we presented only light patients we are proud to highlight the absence of the most common and certainly the most difficult complications to resolve such as deep infections, periprosthetic fractures, implant fractures, nerve and vascular injuries.

Discussion

This retrospective study on a small sample certainly has some weaknesses. But the basic weakness - the small sample and relatively short duration of follow-up (24 months post-operatively) are not significant for the purpose of the study, since we wanted to examine the importance of proper selection of patients with bone tumors and the impact of the megaendoprosthesis designed to snit an exact anatomical model on the functional outcome and complications associated with implants. In order to check the reduction in the incidence of the most common and most serious complications of tumor arthroplasty period of 24 months is more than enough. The above complications are: infection, deep venous thrombosis, delayed wound healing and dehiscence, dislocations, periprosthetic fractures, fractures of implants and implant loosening, and they usually occur in the first 6 months postoperatively.

Megaendoprosthetic reconstruction as a method for the treatment of bone tumors has numerous advantages. It allows immediate stability, and early rehabilitation with immediate full weight bearing. We believe that the custom made endoprosthesis are far better than the prefabricated commercially available modular implants. The absence of frequent complications related to endoprosthesis (implant fracture, polyethylene wear, dislocations, loosening of components) in our series highlights the importance of anatomical joint restitution and adequate restoration of limb biomechanics in general. There is no doubt that such effect can only be achieved by custom made endoprosthesis produced upon the exact 3D model of a patient's bone.

During the follow-up period there was no need for the revision surgery, and we find that it was certainly an impressive result. We believe that the main reasons for the success were valid indications for megaendoprosthetic reconstructive surgery, studious preoperative preparation, precise and modern surgical technique and highly skilled surgical teams. Biau et al.¹⁵ reported 91 patients with bone tumors in the region of the knee treated with endoprosthesis (not custom made implants) and in 36 patients, endoprosthesis for various reasons had to be removed. Gosheger et al.¹⁷ in a study on 250 patients treated with Mutars endoprosthesis (Implantcast, Buxtehude; not custom made implants) reported five-year survival rate of 68.5%, with 8% of aseptic prosthesis

loosening. Mittermayer et al.¹⁸, in a study with 251 patient treated with Kotz endoprosthesis (Howmedica, Rutherford, New Jersey) reported 76% success after ten years, and Malawer and Chou¹⁹ in the study with 82 patients reported 67% ten year-survival of megandoprosthesis.

We believe that it is not a small problem, as mentioned above, of long-time research (longer than five years) binding treatment for a specific type of an implant. It is a self-limiting approach that often denies choice and possibly better treatment for a patient. Orthopedic surgery and orthopedic oncology in the past two decades have made substantial progress, mostly in the technology of implants and diagnostic procedures. Neglect of fantastic technological evolution in implant design, new materials, innovations in surgical procedures and imaging techniques is unacceptable mistake that can cost a lot, patients and doctors, as well.

A successful megaendoprosthetic reconstruction requires a perfectly coordinated teamwork of orthopedic surgeons, radiologists, oncologists, pathologists, physiatrists and often other medical specialists, if necessary. That is why we feel the need to emphasize that the orthopedic-oncology megaendoprosthetic reconstruction is reserved for the highly specialized institutions. They, in addition to experienced orthopedic surgeons, have the necessary resources – adequate equipment, primarily modern imaging techniques (3D MSCT, MRI), and competent specialists of different branches of medicine.

Conclusion

Custom made megaendoprosthesis is the method of choice in the treatment of bone tumors in the region of the hip and knee. All procedures, presented in the paper, were performed without complications during and immediately after the surgery. During the follow up period not less than 24 months in all the cases we did not record any significant complications. The greatest challenge - ensuring longevity of a prosthesis, can be achieved not only by preventing common complications of arthroplasty procedures but certainly by introducing new methods for preoperative planning - computer-assisted technique of measuring the referent anatomical sizes and software solutions for the selection and design of custom-made components of endoprosthesis.

R E F E R E N C E S

1. Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM, Abudu A. Postoperative infection and increased survival in osteosarcoma patients: are they associated? *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 2887–95.
2. Grimer RJ, Carter SR, Pynsent PB. The cost-effectiveness of limb salvage for bone tumours. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 558–61.
3. Jeys LM, Grimer RJ, Carter SR, Tillman RM. Risk of amputation following limb salvage surgery with endoprosthetic replacement, in a consecutive series of 1261 patients. *Int Orthop* 2003; 27: 160–3.
4. Capanna R, Ruggieri P, Decristofaro R. Complications, their treatment and outcome in 257 cementless megaprostheses. In: Brown KLB, editor. *Complications of limb salvage: prevention, management and outcome*. Montreal: ISOLS; 1991. p. 147–50.
5. Quill G, Gitelis S, Morton T, Piasecki P. Complications associated with limb salvage for extremity sarcomas and their management. *Clin Orthop* 1990; 260: 242–50.
6. Chao EYS, Sim FH. Modular types of tumor endoprostheses for limb salvage. In: *Enneking WF*, editor. *Limb Salvage Surgery and Musculoskeletal Oncology*. New York: Churchill-Livingstone; 1987. pp. 198–207.
7. Enneking WF, Spanier SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 1980; 153: 106–20.

8. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG. AJCC cancer staging manual. 6th ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
9. Mark CG. What's new in musculoskeletal oncology. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84(4): 694–701.
10. Davis AM, Bell RS, Badley EM, Yoshida K, Williams JJ. Evaluating functional outcome in patients with lower extremity sarcoma. *Clin Orthop* 1999; 358: 90–100.
11. Hiroyuki F, Takeshi M. Long term follow-up after limb salvage in skeletally immature children with a primary malignant tumour of the distal end of the femur. *J Bone Joint Surgery Am* 2006; 88: 595–603.
12. Schindler OS, Cannon SR, Briggs TW, Blunn GW. Stanmore custom-made extendible distal femoral replacements. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79: 927–37.
13. Wilkins RM, Miller CM. Reoperation after limb preservation surgery for sarcomas of the knee in children. *Clin Orthop* 2003; 412: 153–61.
14. Tan PK, Tan MH. Functional outcome study of Mega-endoprosthetic reconstruction in limbs with bone tumor surgery. *Ann Acad Med Singapore* 2009; 38: 192–6.
15. Biau D, Faure F, Katsabian S, Jeanrot C, Tomeno B, Anract P. Survival of total knee replacement with megaprosthesis after bone tumor resection. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88: 1285–93.
16. Zeegen EN, Aponte-Tinao LA, Hornicek FJ, Gebhardt MC, Mankin HJ. Survivorship analysis of 141 modular metallic endoprostheses at early followup. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 420: 239–50.
17. Gosheger G, Gebert C, Ahrens H, Streitburger A, Winkelmann W, Hardes J. Endoprosthetic reconstruction in 250 patients with sarcoma. *Clin Orthop Relat Res* 2006; 450: 164–71.
18. Mittermayer F, Windbager R, Dominkus M, Krepler P, Schwameis E, Sluga M, et al. Revision of the Kotz type of tumour endoprosthesis for the lower limb. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84(3): 401–6.
19. Malawer MM, Chou LB. Prosthetic survival and clinical results with use of large-segment replacements in the treatment of high-grade bone sarcomas. *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77: 1154–65.

Received on May 20, 2010.

Revised on July 22, 2010.

Accepted on August 6, 2010.



Rani serumski biomarkeri ishemijskog moždanog udara

Early serum biomarkers of ischemic stroke

Miroslava Živković*, Srdjan Ljubisavljević†

*Klinički centar Niš, Klinika za neurologiju, Niš, Srbija;

†Medicinski fakultet, Institut za patofiziologiju, Niš, Srbija

Ključne reči:

mozak, ishemija; cerebrovaskularni poremećaji; biološki pokazatelji; serum; senzitivnost i specifičnost; dijagnoza; prognoza.

Key words:

brain ischemia; cerebrovascular disorders; biological markers; serum; sensitivity and specificity; diagnosis; prognosis.

Uvod

Moždani udar je jedan od vodećih uzroka smrti i trajnog oštećenja zdravlja¹. S obzirom na brojnost etioloških faktora koji do njega mogu dovesti, rano identifikovanje specifičnog uzroka smatra se klinički izuzetno bitnim zbog prognoze, terapijskog tretmana, kao i prevencije eventualnih komplikacija.

Izraziti napredak u tretmanu ishemijske mozga poslednjih godina doveo je do boljeg poznavanja patofiziološkog supstrata koji leži u osnovi bolesti – poremećaj cerebralnog krvotoka i metabolizma, uz saznanje da su prvi minuti ishemijske praćeni burnim, ali potencijalno reverzibilnim metaboličkim promenama. Razumevanje hemodinamskih, ćelijskih i molekularnih promena koje pokreće ishemija mozga, a još više mehanizama koji dovode do nepovratnog ishemijskog oštećenja tkiva mozga, od suštinskog je značaja za preduzimanje racionalne terapije².

Završna faza u ishemijskoj mozga je infarkt koji se karakteriše nekrozom tkiva usled ireverzibilnog oštećenja neurona i glijne^{2,3}. Međutim, put do nekroze nije u potpunosti put bez povratka. Radi se o kaskadi promena od kojih su mnoge reverzibilne^{3,4}. Biohemijske promene koje nastaju u ishemijskoj ne predstavljaju zasebne entitete koji se menjaju nezavisno jedni od drugih, već skup blisko povezanih, orkestriranih reakcija koje izazivaju jedna drugu, modulišući se međusobno i, u vidu metaboličke kaskade, u jednom trenutku svoje propagacije dovode do iscrpljenja odbrambenih rezervi ćelija, njihovog oštećenja i smrti²⁻⁴.

Metaboličke promene u ranoj postishemijskoj ne predstavljaju uniformni proces već dinamski, sa mogućim uočavanjem faznog toka: aktivne faze ishemijske (prvi sati bolesti), koja je praćena burnim metaboličkim zbivanjima, i pasivne faze u kojoj uočene metaboličke promene pasivno slede prethodne^{4,5}.

Značaj ovako uočene faznosti potenciran je saznanjem da lekovi primenjeni u aktivnoj fazi (rana postishemijska) imaju efikasniji terapijski učinak nego u pasivnoj fazi ishemijske. Ova faza biohemijskih događaja predstavlja svojevrsan terapijski prozor ranog i adekvatnog tretmana. Terapijsko delovanje adekvatnog leka, skraćivanje dejstva početne nokse i sprečavanje njene propagacije smanjuje intenzitet neuronskog oštećenja, odnosno može prekinuti kaskadni tok ishemijske⁶.

Patofiziološki aspekti ishemijskog moždanog udara

Izuzetne energetske potrebe mozga čine osnovu njegove osetljivosti prema ishemijskim promenama. Ključnu ulogu u patofiziološkim mehanizmima razvoja i ishoda ishemijske ima intenzitet nastalih hemodinamskih, ćelijskih i metaboličkih promena. Pad koncentracije ATP i energetska osiromašenje ćelija smatra se vodećom karikom u propagaciji ćelijske dezintegracije^{7,8}. Ćelijski edem i razgradnja citoskeleta u ognjištu ishemijskih promena posredovane su najpre oštećenjem električne aktivnosti (blaga ishemija), a potom i gubitkom jonske homeostaze (teška ishemija)^{6,7}. Razvoj lokalne acidoze i oslobađanje proinflammatoryh citokina (IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8) uzimaju dalje učešće u razvoju neuronskih ishemijskih promena. Usled prekomernog stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala (od strane mitohondrija, azot oksid sintaze i drugih prooksidantnih enzima) dolazi do favorizovanja njihovog toksičnog dejstva koje neselektivno zahvata ćelije mozga, pri čemu je endotel najotporniji na ishemijsku noksu⁷.

Unutar nekoliko minuta od početka bolesti dolazi do aktiviranja gena ranog odgovora kao i ekspresije proteina toplotnog stresa, koje se održava tokom četiri dana. U periodu od nekoliko sati od momenta nastanka ishemijske, dolazi do aktivacije i povećanja ekspresije gena koji kodiraju sintezu većeg broja inflamatornih citokina, adhezionih molekula i

enzima (TNF α , IL-1 β , IL-6, NGF, bFGF, PDGF, TGF β , APP, IGF2). U kasnijim fazama ishemije (nakon 24 sata) dolazi do ekspresije VEGF, PDGF, TGF β , a nakon nekoliko dana i do pokretanja procesa apoptoze ili nekroze svih ćelija infarciranog područja^{7,8}.

Biomarkeri ishemijskog moždanog udara su markeri glijalne aktivnosti (S 100 β , GFAP – glijalni fibrilarni kiseli protein), tromboze (vWF – von Willebrandov faktor, D dimer), ćelijskog i oksidativnog oštećenja (MBP – mijelin bazični protein, NSE – neuron specifična enolaza, MDA – malon dialdehid, nitrotirozin), apoptoze (BNP – moždani natriuretski peptid, kaspaza 3, citohrom c) i inflamatorni medijatori (C-reaktivni protein – CRP, interleukini – IL-1, IL-6, matriks metaloproteinaza – MMP – 9, MMP – 13)^{9,10} (tabela 1).

ca zahvatanja svih ćelija (neurona, glijalnih ćelija, vaskularnih ćelija). Stoga, neophodno je istovremeno praćenje promena koncentracije više različitih biomarkera u odnosu na očekivanu dinamiku ishemijskog oštećenja mozga. S obzirom na najveću vulnerabilnost neurona, najviši i najbrži porast serumske koncentracije neuron-specifičnih biomarkera očekivao bi se na početku bolesti, a potom i porast biomarkera glijalnog i endotelnog oštećenja.

Povećana permeabilnost KMB je ključni faktor u porastu serumske koncentracije biomarkera, u odnosu na vreme proteklo od početka ishemije. Prve promene KMB uzrokovane ishemijom praćene su dezorganizacijom citoskeleta, u osnovi čega stoji složena neurohemijska kaskada procesa, već tokom prvog sata od razvoja ishemije¹⁵. Nastale prome-

Tabela 1

Opis nekih od biomarkera ishemijskog moždanog udara

Biomarker	Opis
BNP	Hormon miokarda sekretovan u toku povećanja tonusa miokarda
BNGF	Faktor rasta značajan u procesu rasta i diferencijacije nervnih ćelija
CRP	Protein akutne faze inflamacije
D dimer	Produkt degradacije fibrina
GFAP	Filamentni protein, dominantno prisutan u astrocitima
MMP9, MMP 13	Kolagenaza uključena u proces razgradnje ekstracelularnog matriksa i ćelija
MBP	Glavna komponentna mijelinskog omotača
NSE	Dimerni neuronalni glikolitički enzim
NR2A/NR2B	Antitela na NMDA receptore
NDKA	Nukleozid difosfat kinaza
PARK 7	RNK vezujući protein, regulatorna subjedinica
S 100 β	Kiseli Ca ⁺⁺ -vezujući protein
VCAM	Superfamilija Ig uključena u procese inflamacije, imunog odgovora i intraćelijske signalizacije
vWF	Vezujući faktor stabilizacije faktora VIII koagulacije
sRAGE	Transmembranski receptor koji pripada superfamiliji Ig
MCP	Monocitni hemoatraktantni molekul
IL-6	Bioregulator uključen u procese inflamacije i imunskog odgovora

Profil idealnog biomarkera ishemije mozga

Imajući u vidu urgentnost prepoznavanja rane faze razvoja ishemije mozga načinjen je pokušaj identifikacije serumskih biomarkera neuronskog oštećenja, kao i korelisanje porasta njihove koncentracije u serumu sa etiološkom osnovom ishemije.

Jensen i sar.¹¹ 2008. godine definisali su profil idealnog biomarkera ishemije mozga koji: 1) beleži rani porast serumske koncentracije; 2) strogo je specifičan za mozak (S-100 β , NSE, MBP i GFAP); 3) ravnomerno je zastupljen u svim regionima mozga i njegov koeficijent prolaska kroz krvnomoždanu barijeru (KMB) je visok; 4) pokazatelj je i procesa tromboze i koagulacije, kao što su D dimer, fibrinogen, fibrinopeptidi.

Takođe, značajan je broj naučnih saopštenja vezan za identifikovanje ranih biomarkera ishemijskog moždanog udara koji bi mogli imati i prognostičku vrednost (hsCRP, TNF- α , Il-6, kao i D dimer i fibrinogen)¹²⁻¹⁴.

Biomarkeri ishemijskog moždanog udara

Teškoće u identifikovanju specifičnih biomarkera su posledice postojanja više različitih tipova ćelija u mozgu. Porast koncentracije idealnog biomarkera morao bi biti posledici

ne KMB najizraženije su od 2 do 8 sati od početka bolesti i njihovoj propagaciji i održanju doprinose patogenetski faktori same ishemije, što se reflektuje ranim porastom serumske koncentracije biomarkera^{16,17}.

Nakon postavljanja rane kliničke sumnje na postojanje ishemijskog moždanog udara, kada se raspoloživim metodama imidžing dijagnostike on ne može verifikovati, poseban dijagnostički značaj ima određivanje i praćenje promene serumskih koncentracija MMP-9, D dimera, S-100 β i BNP¹⁸. S-100 β je Ca⁺⁺-vezujući citozolni protein koji se sintetiše u ćelijama astroglije. On se, u korelaciji sa ostalim biomarkerima, može smatrati markerom ishemijskog oštećenja mozga, s obzirom na to da je porast njegove serumske koncentracije potvrđen u akutnoj fazi, i da promena koncentracije koreliše sa kliničkim nalazom, kao i volumenom infarciranog područja. Iako je porast serumske koncentracije S-100 β visoko specifičan za oštećenje mozga (više od 95%), on je relativno male senzitivnosti (oko 50%)¹⁹⁻²². Takođe, izolovani porast serumske koncentracije biomarkera neuronskog oštećenja, neuron specifične enolaze, beleži visoku specifičnost (preko 95%), dok je izuzetno promenljive senzitivnosti (10 do 60%)²¹⁻²³.

S druge strane, značajan porast serumske koncentracije biomarkera inflamacije MMP-9 potvrđen je brojnim ekspe-

rimentalnim i kliničkim studijama. Biomarker MMP-9 je Zn^{++} -vezujući proteolitički enzim uključen u procese razgradnje svih komponenti ekstracelularnog matriksa, kolagena IV, laminina i fibronektina. Izolovani porast koncentracije MMP-9 je nespecifičan, s obzirom na to da se sreće u različitim patološkim stanjima koja zahvataju i ostale organe i sisteme, kao što su ateroskleroza, multipla skleroza, metastaze različitih karcinoma, itd. Interesantno je da MMP-9, kao i S-100 β , beleži porast koncentracije u akutnoj fazi i da koreliše sa stepenom funkcionalnog deficita, kao i veličinom infarkta. MMP-9 je, takođe, i značajan prediktor hemoragijske transformacije infarcirane zone^{24,25}. Vazoaktivni peptidni hormon, BNP, ima natriuretsku, diuretsku i vazodilatatornu ulogu. On se smatra biomarkerom apoptoze i porast njegove koncentracije očekuje se u kasnijim fazama razvoja bolesti. U uslovima narušene intaktnosti KMB, BNP se oslobađa iz moždanog tkiva oštećenog ishemijskom u serum i na taj način dolazi do povećanja njegove koncentracije unutar 24 sata od nastanka ishemijske. Održavanje visokih vrednosti njegove koncentracije u serumu i nakon tog perioda, posledica je *de novo* sinteze od strane oštećenog tkiva mozga. Mnogim kliničkim studijama potvrđen je porast njegove serumske koncentracije u akutnoj fazi ishemijske bolesti, premda se on dominantno smatra značajnim prediktorom ishoda bolesti²⁶⁻²⁹. Pokazano je da BNP slabo koreliše sa stepenom neurološkog deficita, ali da je nezavisni prediktor etiološke osnovne ishe-

mijskog moždanog udara²⁶ (tabela 2). 100 β mogu smatrati visokospecifičnim i senzitivnim biomarkerima tokom prvih sati razvoja ishemijske (više od 95%), kada porast njihove serumske koncentracije prati porast serumske koncentracije CRP, nespecifičnog reaktanta akutne faze inflamacije. Nekoliko studija potvrdilo je da visoke serumske koncentracije CRP zajedno sa IL-6 predstavljaju prediktor lošeg ishoda ne samo ishemijskog, već i hemoragijskog moždanog udara³⁶. Izuzme li se CRP iz seta pomenutih biomarkera (BNP, D-dimer, MMP-9 i S 100 β i CRP), drastično se smanjuje njegova osetljivost i specifičnost^{37,38}.

Praćenjem seta MMP-9, S 100 β , vWF (faktora stabilizacije faktora VIII koagulacije, oslobođenog iz vaskularnog endotela i aktiviranih trombocita), MCP (monocitni hemoatraktantni protein) i BNGF (neuronski faktor rasta) Reynolds i sar.³⁹ ispitali su specifičnost i selektivnost njihovog biohemijjskog profila u funkciji vremena proteklog od početka bolesti, uz zaključak da tokom 6 sati paralelni porast koncentracije ovih biomarkera ima visoku specifičnost i senzitivnost (više od 95%), što se smanjuje u narednom periodu³⁹.

Visokospecifična i senzitivna (više od 95%) u ishemiji mozga može se smatrati i promena serumske koncentracije seta biomarkera inflamacije i tromboze, MMP-9, vWF, i VCAM (vaskularni adhezioni molekul) unutar 6 sati, kao i promena koncentracije seta S100 β , VCAM i vWF unutar 24 sata od momenta kliničke evaluacije ishemijskog moždanog udara²⁶ (tabela 2).

Tabela 2

Pregled predloženih setova biomarkera ishemijskog moždanog udara

Biomarker*	Laskowitz i sar. (2009) ¹⁸	Laskowitz i sar. (2005) ³⁵	Whiteley i sar. (2008) ⁴⁰	Losy i sar. (2001) ³⁸ , Reynolds i sar. (2003) ³⁹	Lynch i sar. (2004) ²⁶
MMP-9	+	+	+	+	+
D Dimer	+	+	+		
S 100 β	+	+	+	+	+
BNP	+	+	+		
CRP		+	+		
IL-6			+		
vWF				+	+
MCP				+	
BNG				+	
VCAM					+

* za objašnjenje vidi tabelu 1

mijskog moždanog udara imajući u vidu da se izraziti porast njegove serumske koncentracije evidentira kod kardioembolijskih moždanih udara²⁹⁻³².

Produkt degradacije fibrina, D dimer, marker hemostatskog disbalansa, bez obzira na promenu serumske koncentracije u različitim patološkim stanjima (sindrom diseminovane intravaskularne koagulacije – DIK, duboka venska tromboza), može se smatrati značajnim, ali ne i jedinim prediktorom rane kliničke progresije ishemijske bolesti. Istovremeno, određivanje i praćenje porasta njegove serumske koncentracije sa drugim biomarkerima i u korelaciji sa kliničkim nalazom, beleži visoku specifičnost i senzitivnost^{33,34}.

Uzimajući u obzir visoku specifičnost promene serumske koncentracije pomenutih biomarkera u ishemiji mozga, Laskowitz i sar.³⁵ sugerišu da se BNP, D dimer, MMP-9 i S

Iako je određivanje biohemijjskog profila biomarkera ishemijskog oštećenja mozga od daleko većeg dijagnostičkog značaja u odnosu na određivanje i praćenje promena serumske koncentracije samo pojedinih biomarkera, postoje studije u kojima su analizirane, izolovano, samo promene koncentracije nekih biomarkera. Biomarkeri visoke senzitivnosti (preko 90%) su NDKA (nukleozid difosfat kinaza A), PARK 7 (RNK vezujući protein, regulatorna subjedinicina), NMDA receptor, NR2A/2B (antitela za NMDA receptor)^{32,36}. Pokazano je, takođe, da visoku specifičnost imaju i albumin i beta globulin DNA modifikovani ishemijskom, kao i NR2 fragment^{38,40}. Takođe, serumska koncentracija biomarkera sRAGE, transmembranskog receptora koji pripada superfamiliji imunoglobulina i koji je visoko ekspresiran na neuronima, endotelnim i mononuklearnim ćelijama, povećava se kod kardioembolijskog is-

hemijskog moždanog udara. Promena serumske koncentracije himerina, koji spada u GAP familiju, neprotein kinaze C, čija se $\alpha 1$ izoforma sintetise u nervnim ćelijama i koji ima regulatornu ulogu u procesu aksonske repolimerizacije, mogla bi imati značaj, ali nije ispitana u kontekstu dijagnostičkog značaja za ishemijsku bolest mozga^{32, 36, 39, 40}.

Zbog različitog dizajna studija u kojima je vršena komparacija i procena ranog dijagnostičkog značaja promene serumske koncentracije pojedinih biomarkera, neophodna su dalja ispitivanja da bi se došlo do idealnog biohemijskog profila biomarkera koji bi imao diferencijalno-dijagnostičku i prediktivnu vrednost.

Zaključak

Rezultati gotovo svih dosadašnjih ispitivanja ukazuju da idealnog biohemijskog markera ishemijske mozga nema.

Istovremenim praćenjem grupe određenih biomarkera može se dijagnostikovati ishemijski moždani udar sa visokom senzitivnošću i specifičnošću tokom preporučenog vremena (prvi sati razvoja ishemijske).

Značajna korelacija sa veličinom, tokom i ishodom ishemijske lezije mozga aktuelno postoji za S 100 β , MMP (9 i 13), VCAM i vWF, pa se promene njihove serumske koncentracije mogu smatrati korisnim prognostičkim parametrom u ranoj postishemiji.

Od posebne bi koristi bilo dalje korelisanje promena serumske koncentracije ovih biomarkera u odnosu na etiopatogenezu i terapiju ishemijskog moždanog udara.

Zahvalnost

Rad je pomognut sredstvima projekta 145081 Ministarstva za nauku Republike Srbije.

L I T E R A T U R A

1. *World Health Organization*. The World health report 2002. Switzerland, Geneva: World Health Organization; 2002.
2. *Lahoz CH, Guisasaola LM, Salas-Puig X, Tuñón A, Mateos V, Vidal JA*. Prognostic factors of supratentorial cerebrovascular accidents. *Rev Neurol* 1995; 23(123): 1087–90. (Spanish)
3. *Mršulja BB*. Biochemistry of cerebral ischemia: Pathophysiological considerations. *Iugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1989; 25(suppl 8): 89–105.
4. *Mršulja BB*. Neurobiology of cerebral circulation disorders. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1986. (Serbian)
5. *Živković M*. The comparative study of cerebrospinal fluid biochemical findings and clinical findings in patients with ischemic stroke [thesis]. Nis: School of Medicine; 1990. (Serbian)
6. *Djuričić BM, Kostić VS, Mičić D, Mršulja BB*. The first 24 hours of stroke biochemistry of cerebrospinal fluid. In: *Meyer JS*, editor. Cerebral vascular disease. London-Amsterdam: Elsevier Sci Publ; 1987; p. 165–70.
7. *Živković M, Šternić N, Kostić V*. Ischemic brain disorder. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. (Serbian)
8. *Živković M, Kostić V*. Pathophysiology and classification of ischemic stroke. *Jugosl Med Biochem* 2005; 24(Suppl 4): 83–93. (Serbian).
9. *Zvezdanović L, Djordjević V, Živković M*. Lipid peroxides and antioxidative enzymes in patient with brain ischemia. *Jugosl Med Biochem* 2000; 19(2): 121–9.
10. *Živković M, Vojinović D, Veličković A, Mršulja BB*. Neurochemistry changes in ischemia – phases in ischaemic neuron injury development. *Srp Arh Celok Lek* 1992; 120(3): 136–8. (Serbian)
11. *Jensen MB, Chacon MR, Sattin JA, Aleu A, Lyden PD*. The promise and potential pitfalls of serum biomarkers for ischemic stroke and transient ischemic attack. *Neurologist* 2008; 14: 243–6.
12. *Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, et al*. Plasma concentration of C-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack: the framingham study. *Stroke* 2001; 32: 2575–9.
13. *Dambinova SA, Kbounteen GA, Skoromets AA*. Multiple panel of biomarkers for TIA/stroke evaluation. *Stroke* 2002; 33: 1181–2.
14. *Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Ribó M, Chacón P, Rosell A, et al*. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 2008; 39(8): 2280–7.
15. *Hicks K, O'Neil R, Dubinsky W, Brown R*. TRPC-mediated actin-myosin contraction is critical for BBB disruption following hypoxic stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298: C1583–93.
16. *Chen B, Friedman B, Cheng Q, Tsai P, Schim E, Kleinfeld D, et al*. Severe blood-brain barrier disruption and surrounding tissue injury. *Stroke* 2009; 40(12): e666–74.
17. *Kassner A, Roberts TP, Moran B, Silver FL, Mikulis DJ*. Recombinant tissue plasminogen activator increases blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke: an MR imaging permeability study. *Am J Neuroradiol* 2009; 30(10): 1864–9.
18. *Laskowitz DT, Kasner SE, Saver J, Remmel KS, Jauch EC*. Clinical usefulness of a biomarker-based diagnostic test for acute stroke: the Biomarker Rapid Assessment in Ischemic Injury. (BRAIN) study. *Stroke* 2009; 40(1): 77–85.
19. *Hill MD, Jackowski G, Bayer N, Lawrence M, Jaeschke R*. Biochemical markers in acute ischemic stroke. *CMAJ*. 2000; 162: 1139–40.
20. *Rainer TH, Wong KS, Lam W, Lam NYL, Graham CA, Lo YMD*. Comparison of plasma beta-globin DNA and S-100 protein concentrations in acute stroke. *Clinica Chimica Acta* 2007; 376(1–2): 190–6.
21. *Takabashi M, Chamczuk A, Hong Y, Jackowski G*. Rapid and sensitive immunoassay for the measurement of serum S100 β using isoform-specific monoclonal antibody. *Clin Chem* 1999; 45: 1307–11.
22. *Zimmermann-Ivol CG, Burkhard PR, Le Floch-Robr J, Allard L, Hochstrasser DF, Sanchez JC*. Fatty acid binding protein as a serum marker for the early diagnosis of stroke: a pilot study. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3:66-72.
23. *Fassbender K, Schmidt R, Schreiner A, Fatar M, Muhlhauser F, Daffertshofer M, et al*. Leakage of brain-originated proteins in peripheral blood: temporal profile and diagnostic value in early ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1997; 148: 101–5.
24. *Montaner J, Rovira A, Molina CA, Arenillas JF, Ribó M, Chacon P, et al*. Plasmatic level of neuroinflammatory ... image lesions in hyperacute stroke. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23: 1403–7.
25. *Romanic AM, White RF, Arleth AJ, Ohlstein EH, Barone FC*. Matrix metalloproteinase expression increases after cerebral focal ischemia in rats: inhibition of matrix metalloproteinase-9 reduces infarct size. *Stroke* 1998; 29(5): 1020–30.

26. Lynch JR, Blessing R, White WD, Grocott HP, Newman MF, Laskowitz DT. Novel diagnostic test for acute stroke. *Stroke* 2004; 35(1): 57–63.
 27. Ilumur K, Yavali A, Apak I, Ariturk Z, Toprak N. Elevated plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in acute ischemic stroke. *Am Heart J* 2006; 151(5): 1115–22.
 28. Jensen JK, Micklely H, Bak S, Korsholm L, Kristensen SR. Serial measurements of N-terminal pro-brain natriuretic peptide after acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22: 439–44.
 29. Mäkitallio AM, Mäkitallio TH, Korpelainen JT, Vuolteenaho O, Tapanainen JM, Ylitalo K, et al. Natriuretic peptides and mortality after stroke. *Stroke* 2005; 36: 1016–20.
 30. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic peptides. *N Engl J Med* 1998; 339: 321–8.
 31. Brosnan MJ, Clark JS, Jeffs B, Negrin CD, Van Vooren P, Arribas SM, et al. Genes encoding atrial and brain natriuretic peptides as candidates for sensitivity to brain ischemia in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33: 290–7.
 32. Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P, Pilar Chaco 'n M, Rossell A, Quintana M, et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke* 2008; 39: 2280–7.
 33. Barber M, Langhorne P, Rumley A, Lowe GD, Stott DJ. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression. *Stroke* 2004; 35: 1421–5.
 34. Kelly J, Rudd A, Lewis RR, Parmar K, Moody A, Hunt BJ. The relationship between acute ischemic stroke and plasma D-dimer levels in patients developing neither venous thromboembolism nor major intercurrent illness. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2003; 14: 639–45.
 35. Laskowitz DT, Blessing R, Floyd J, White WD, Lynch JR. Panel of biomarkers predicts stroke. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1053: 30.
 36. Whiteley W, Chong WL, Sengupta A, Sandercock P. Blood markers for the prognosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2009; 40: 380–9.
 37. Rouanet F, Brouste Y, Meissner W, Orgogozo JM. Use of Triage Stroke Panel in a Neurological Emergency Service. *Cerebrovasc Dis* 2006; 21: 123.
 38. Losy J, Zaremba J. Monocyte chemoattractant protein-1 is increased in the cerebrospinal fluid of patients with ischemic stroke. *Stroke* 2001; 32: 2695–6.
 39. Reynolds MA, Kirchick HJ, Dablen JR, Anderberg JM, McPherson PH, Nakamura KK, et al. Early biomarkers of stroke. *Clin Chem* 2003; 49: 733–9.
 40. Whiteley W, Chiun Tseng M, Sandercock P. Blood biomarkers in the diagnosis of ischemic stroke: a systematic review. *Stroke* 2008; 39(10): 2902–9.
- Primljen 23. III 2010.
Revidiran 30. VI 2010.
Prihvaćen 14. VII 2010.



Sudden death of a swimmer in water caused by heterotopic intracranial ossification and anomaly of the skull base

Iznenadna smrt plivača u vodi uzrokovana heterotopičnom intrakranijalnom osifikacijom i anomalijom kostiju baze lobanje

Vladimir Pilija*, Branislav Budakov*, Ljiljana Gvozdenović†, Slobodan Savović‡, Marija Mihalj§

Clinical Center of Vojvodina, *Institute of Forensic Medicine, †Institute of Surgery, ‡Clinic of Otorhinolaryngology, Novi Sad, Serbia; §School of Medicine, Department of Anatomy, Novi Sad, Srbija

Abstract

Background. Expression of immersion syndrome implies sudden and unexpected death of swimmer in water. A drowned swimmer is still a riddle for the forensic and clinical doctors. Pathophysiological mechanisms which cause immersion syndrome may be divided into vegetatively regulating and mechanical ones. **Case report.** We presented heterotopic intracranial ossification with the anomaly of the skull base bones development in a young man, a swimmer, drowned after entering water and where the circumstances required expertise in forensic medicine. **Conclusion.** Intracranial heterotopic ossification with or without a disorder in the development of skull bones may be one of the causes of immersion syndrome.

Key words:

immersion; death, sudden; adolescent; autopsy; skull; osteogenesis; congenital abnormalities.

Apstrakt

Uvod. Pod pojmom imerzionog sindroma podrazumeva se iznenadna i neočekivana smrt plivača u vodi. Utopljenje plivača i dalje je zagonetka za forenzičare i kliničke lekare. Patofiziološki mehanizmi koji dovode do imerzionog sindroma mogu se podeliti na vegetativno-regulatorne i mehaničke. **Prikaz slučaja.** U radu je prikazana heterotopična intrakranijalna osifikacija sa anomalijom razvoja kostiju baze lobanje kod mladića, plivača, koji se nakon ulaska u vodu utopio, kada su okolnosti zahtevale sudskomedicinsku ekspertizu. **Zaključak.** Intrakranijalna heterotopična osifikacija sa ili bez poremećaja razvoja kostiju lobanje može biti jedan od uzroka imerzionog sindroma.

Ključne reči:

utopljenje; smrt, iznenadna; adolescenti; autopsija; lobanja; osteogeneza; anomalije.

Introduction

In the last years more and more attention has been paid to the causes of swimmers getting drowned. The intriguing of this still insufficiently studied out problem, made the researchers introduce a new expression for this type of getting drowned – immersion syndrome.

Expression of immersion syndrome implies sudden and unexpected death of a swimmer in water^{1,2}. In the preceding years the causality of this entity was connected with thymicolymphatic constitution and consequential possibility of sudden death in water³. Thymicolymphatic constitution as a cause of immersion syndrome has not been scientifically confirmed to the present days and therefore swimmers get-

ting drowned still represent a riddle for the doctors involved in forensic medicine as well as for the clinical doctors.

Pathophysiological processes leading to sudden death of swimmers in water may be vegetatively regulating and mechanical. Vegetatively regulating pathophysiological processes are based on stimulative and inhibitory mechanisms inside the autonomic nervous system.

A combined action of stimulation effects of parasympathetic and inhibition of sympathetic systems results in the descent of heart rhythm and descent of contraction power of heart muscle, as well as in the descent of peripheral resistance in blood vessels. The consequence of the described changes is the descent of blood pressure, bradycardia and decrease of the ejected quantity of blood from the heart⁴⁻⁷.

Naturally, other mechanisms such as direct compression to medulla oblongata, stimulation of naso-cardio-pulmonal reflexes and some local reflexes in the nose efferential fibres, *n. vagus*, by means of V cranial nerve, lead to bradycardia, loss of consciousness or instant heart stoppage and consequential immersion syndrome.

Mechanical pathophysiological processes causing the development of immersion syndrome refer to the pathological changes which, by their presence, cause the compression, first of all, to the structure of the central nervous system and the obstruction in flowing out of the cerebrospinal fluid.

During the development of the bone tissues it may come to genetic disorders which can turn out as: exostosis, heterotopic ossifications, variations of bone structure or a combination of all these. Heterotopic ossification, other than the stated reason, may appear on the places, which are exposed to trauma or as a complication of certain pathological states⁸⁻¹¹.

The newly formed bone formation depending on the localization and the size gives a certain symptomatology, which is the result of compression to the surrounding structures. Intracranial localization of exostosis or heterotopic ossification in closed neurotrauma or disordered intracranial hemostasis may cause a fatal biological consequence.

In our case, by internal examination, heterotopic ossification was found inside the skull cavity and the anomalies of the skull base bones. A young male swimmer, after being exposed to the sun, jumped into water and never emerged. Those anomalies of skull bones with direct exposure to sunbeams, followed by sudden entering into water, are possible causes of immersion syndrome in the presented case.

Case report

A dead body of an 18-year old male swimmer who after having been exposed to the sun jumped into the water and never emerged was a subject of a autopsy.

By external examination it was found out that the skin beneath the right eye, external nose and lateral sides of the neck was by dots deprived epidermis with a visible dermis that was dark red and dry.

By internal examination of the head, when lifting and separating *tentorium cerebelli*, an incorrect, asymmetrical bone structure was noticed in the form of cover closing the rear skull cavity (Figure 1).

The bone formation was inserted between the upper edges of temporal bone pyramides and *squama* of the occipital bone. The central part of the bone structure which corresponds to the *cerebellum vermis* was fulfilled by a three-sided prismatic cavity full of blood, on which the front and the rear base could be clearly distinguished, as well as the lower, upper-left and upper-right side. Two larger and one smaller opening could be noticed on the lower part, over which the communication with the central bone cavity was established and through which the connecting veins were passing.

By the skull base examination, a significant decrease of *foramen jugulare* was found out on the fissure-like left side.

Through this opening passed the sigmoid sinus, but of a small calibre, with nervous stem (Figure 2).

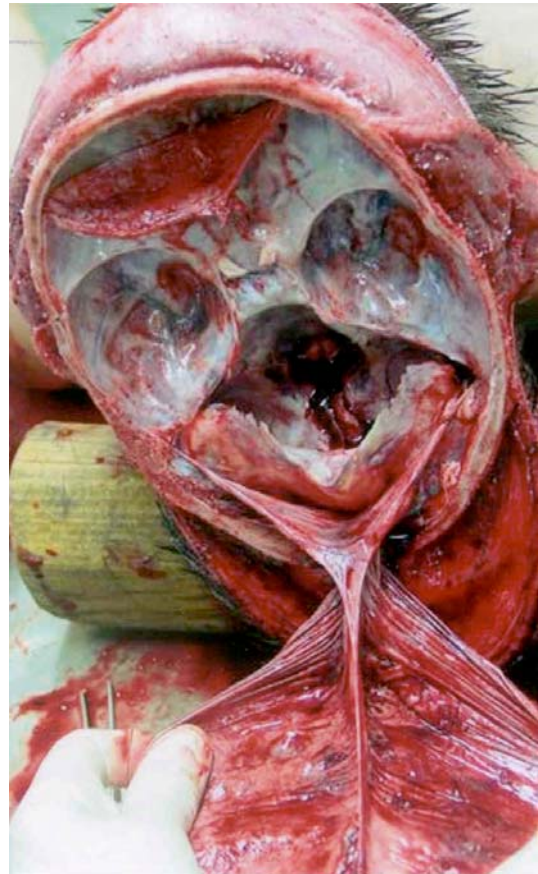


Fig. 1 – Bone structure in the form of “cover” in the part of the rear skull cavity

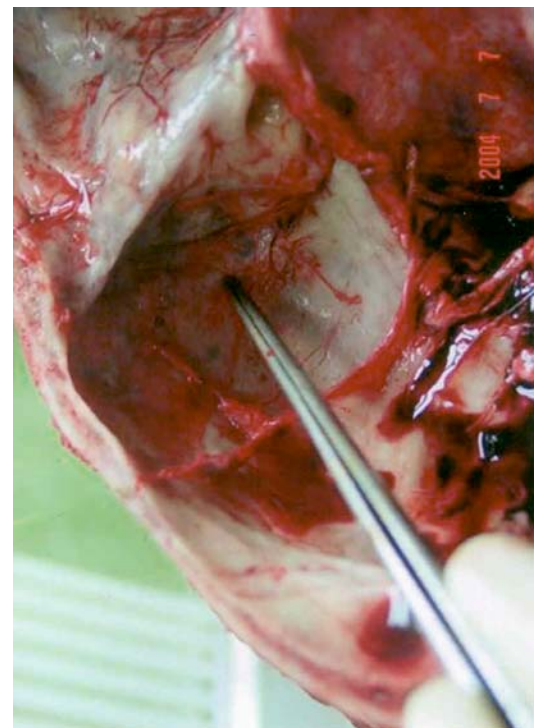


Fig. 2 – Left jugular opening (tip of tweezers inserted into the opening)

On the right side *foramen jugulare* was wide and through it passed the sigmoid sinus of the larger calibre than the left one (Figure 3).

Per analogiam, a finding of heterotopic ossification inside the skull cavity and knowing that the person before entering into water was exposed to the sun, as well as a finding

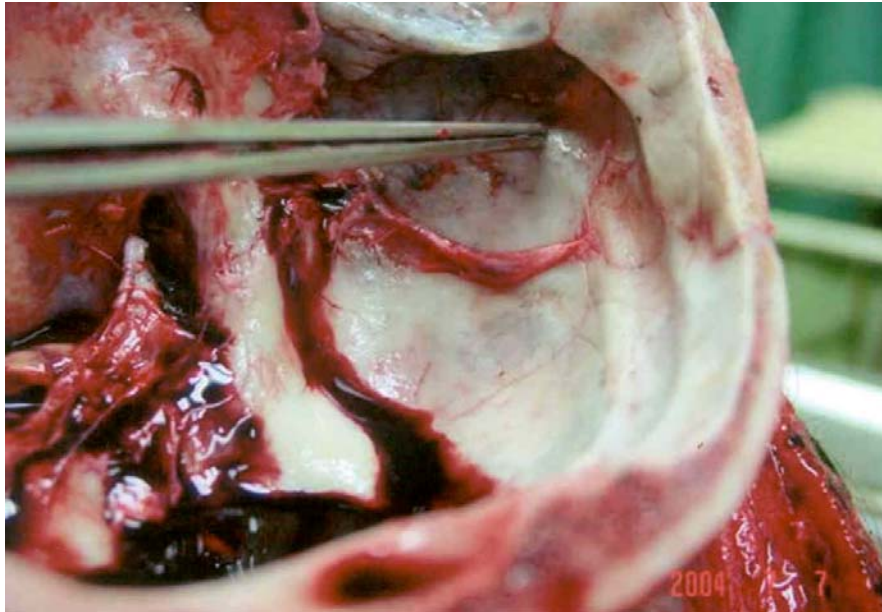


Fig. 3 – Wide expanded right jugular opening (tip of tweezers inserted into the opening)

Occipital sinus was present on both sides, divided into the right and the left marginal sinus around the occipital opening where, macroscopically, its connection with the *plexus venosus vertebralis* could be noticed.

Macroscopically, the edema of brain was also noticed, with expanded and flattened convolutions, narrowed lines and narrowed lateral brain lobes.

The lungs were increased and of a grey pink colour, fulfilled pleuropulmonary space, and with its front, round edges covered the pericardium. The traces of ribs were clearly outlined on the surface of lungs. When cutted, the lung tissue was of an average humidity and contained a sufficient quantity of foam flowing out only when pressed or rubbed with a knife.

By checking digestive organs it was found out that the submersion liquid in the stomach was mixed with sand.

By checking other internal organs, no visible pathological changes were found out.

Discussion

From the presented case it is clear that the presence of heterotopic ossification is not only important in studying anthropological features, but in forensic practice, as well. The riddle for the clinical doctors is unexpected death of young and healthy people who got drowned and the explanation for such phenomenon was searched in reflexive mechanisms. Attempts to determine the cause of immersion syndrome morphologically on autopsy remained without any success to the present days. However, the various pathological states in neurocranium, under certain conditions, may give a reply to the doctor performing an autopsy to the question: What does sudden death of a swimmer who got drowned originate from?

on the internal organs basically refers a what contributed to the development of immersion syndrome.

In the presented case, exposure of the head to direct sunbeams caused consecutive edema of brain, which made pressure to certain vital centers, consequential dizziness and immersion syndrome after entering into water. The stated mechanism of brain edema creation is very frequent and must not always end by getting drowned. However, the presence of heterotopic intracranial ossification which may and may not be associated with other skull bone development anomalies makes conditional upon a disorder of brain hemostasis which is developed much faster than in case of absence of any intracranial pathological formation or variation¹⁰.

In the presented case, the decrease in the left *foramen jugulare* made conditional upon the increase in the right one and flowing out of one part of cerebrospinal fluid through the occipital sinus into the *plexus venosus vertebralis internus*. This way of maintaining brain hemostasis is inadequate compensatory mechanism with rapid increase in intracranial pressure⁹. In this way a sudden loss of consciousness in water can be explained, as well as the cause of immersion syndrome.

Naturally, a crucial question for doctors facing this pathology is if it is necessary to remove intracranial heterotopic ossification by surgery in case this one shows no symptomatology. According to current doctrinarian attitudes, if heterotopic ossification does not make compression onto the surrounding structures of vital importance, it should not be "touched". Such patients are recommended to be less exposed to direct sunbeams and to avoid sudden entering into water.

Conclusion

In the presented case, heterotopic intracranial ossification was found with the anomalies of skull base bones in the form of a decreased *foramen jugulare* on the left side. Due to the direct exposure to sunbeams and sudden entering into water it came to a fatal biological consequence in the form of

immersion syndrome that, most probably, was connected with intracranial heterotopic ossification and anomaly of skull bone development.

Intracranial heterotopic ossification with or without a disorder in the development of skull bones could be one of the causes of immersion syndrome.

R E F E R E N C E S

1. *Knight B.* Immersion or drowning. *Br Med J* 1981; 280: 1340–1.
2. *Veljković S.* Violence asphyxic deaths. Beograd: Medicinski fakultet – CIBIF; 1999. p. 125–6. (Serbian)
3. *Milovanović M.* Forensic medicine. Beograd, Zagreb: Medicinska knjiga; 1979. (Serbian)
4. *Datta A, Tipton M.* Respiratory responses to cold water immersion: neural pathways, interactions, and clinical consequences awake and asleep. *J Appl Physiol* 2006; 100(6): 2057–64.
5. *Heimer L.* Human Brain and Spinal Cord: Functional Neuroanatomy and Dissection Guide. New York: Springer-Verlag; 1983. p. 402.
6. *Garoutte B.* Survey of functional neuroanatomy. 2nd ed. Chicago: Jones Medical Publ; 1987.
7. *Marinković S, Ilić A, Milisavljević M, Kostić V.* Functional and topographic neuroanatomy. Belgrade: Savremena administracija; 1988. p. 73–8. (Serbian)
8. *Berry AC, Berry RJ.* Epigenetic variation in the human cranium. *J Anat* 1967; 101(2): 361–79.
9. *Dimaio VJ, Francis JR.* Heterotopic ossification in unidentified skeletal remains. *Am J Forensic Med Pathol* 2001; 22(2): 160–4.
10. *Crock HV, Yoshizawa H.* The Blood Supply of the Vertebral Column and Spinal Cord in Man. New York: Springer-Verlag; 1977.
11. *Somers GR, Chiasson DA, Smith CR.* Pediatric drowning: a 20-year review of autopsied cases: III. Bathtub drownings. *Am J Forensic Med Pathol* 2006; 27(2): 113–6.

Received on January 21, 2010.

Revised on September 27, 2010.

Accepted on September 28, 2010.



Trudnoća nakon konzervativnog hirurškog lečenja mucinoznog adenokarcinoma jajnika

Pregnancy after conservative surgical treatment of ovarian mucinous adenocarcinoma

Jelena Milošević, Marija Tasić, Vekoslav Lilić, Vladimir Antić,
Predrag Vukomanović, Sonja Pop-Trajković

Klinički centar Niš, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod. Epitelni ovarijalni karcinomi (EOK) čine 25% svih malignih oboljenja ženskog genitalnog trakta i najčešći su uzrok smrti među ženama obolelim od maligne bolesti genitalnog trakta. Prema dosadašnjim saopštenjima, bar 20% EOK dijagnostikuje se u stadijumu I bolesti. Usled tendencije da žene danas rađaju svoje prvo dete u poznijim reproduktivnim godinama i veće dostupnosti različitih dijagnostičkih metoda, dijagnoza EOK pre ostvarivanja reprodukcije postaje sve češća. Shodno tome, sve su veći zahtevi za hirurzijom očuvanja fertiliteta u ranim stadijuma EOK. **Prikaz bolesnice.** Prikazali smo slučaj ostvarivanja reprodukcije u 41. godini života nakon konzervativnog lečenja mucinoznog adenokarcinoma ovarijuma prema odluci bolesnice, suprotno lečenju koje je predložio Konzilijum za ginekologiju u odsustvu kompletnog hirurškog stadiranja. Prodiskutovani su kriterijumi za donošenje odluke o konzervativnom hirurškom lečenju EOK i razmotrena neophodnost kompletiranja hirurškog stadiranja kod bolesnica sa stadijumom I mucinoznog adenokarcinoma. **Zaključak.** Još uvek nisu precizno definisani slučajevi EOK kod kojih je moguće primeniti konzervativni hirurški tretman. Preduslov za donošenje ovakve odluke je adekvatno hirurško stadiranje. Kod mucinoznog adenokarcinoma stadijuma I bolesti, niskog gradusa tumora, mogla bi se razmotriti neophodnost kompletiranja hirurškog stadiranja.

Ključne reči:

jajnik, neoplazme; adenokarcinom; hirurgija, ginekološka, procedure; trudnoća; porođaj; lečenje, ishod.

Abstract

Background. Epithelial ovarian cancer (EOC) accounts for 25% of all malignancies in the female genital tract and it is the most common cause of death among women who develop gynecologic malignancies. According to recent reports at least 20% of EOC are diagnosed at stage I of the disease. Because women tend to give birth to their first child at an older age, and due to the usage of more sensitive diagnostic procedures, the diagnosis of EOC during reproductive age has become more frequent. Therefore, the demand for fertility-sparing surgery in early-stage of EOC is increased. **Case report.** We presented the case of accomplished reproduction at 41 after the conservative treatment of mucinous ovarian cancer. In the absence of a complete surgical staging, her decision was to spare her fertility capacities opposed to the treatment recommendations of the oncological council. The bottom-line of this report was to give its contribution to the ongoing controversies in the decision to recommend the conservative surgical treatment of the EOC and also to reveal the need of reconsideration of the necessity of a complete surgical staging in patients with stage I of mucinous ovarian cancer. **Conclusion.** The profile of EOC cases in which a conservative surgical approach is the appropriate one has not yet been defined. Correct surgical staging is still an indispensable guideline for that kind of clinical decision. In the case of stage I of mucinous ovarian cancer with the low tumor grade, the necessity of a complete surgical staging should be reconsidered.

Key words:

ovarian neoplasms; adenocarcinoma; gynecologic surgical procedures; pregnancy; delivery, obstetric; treatment outcome.

Uvod

Epitelni ovarijalni karcinomi (EOK) čine 25% svih malignih oboljenja ženskog genitalnog trakta i najčešći su uzrok smrti među ženama obolelim od maligne bolesti genitalnog

trakta¹. Među EOK, invazivni mucinozni adenokarcinom javlja se kod oko 10% obolelih². Prema dosadašnjim saopštenjima, bar 20% dijagnostikuje se u stadijumu I bolesti^{1,3}. Prema vodičima Internacionalne asocijacije za ginekologiju i akušerstvo (FIGO) standardni tretman žena sa EOK sastoji se

od kompletnog hirurškog stadiranja koje podrazumeva totalnu abdominalnu histerektomiju, bilateralnu salpingooforektomiju, disekciju pelvičnih i paraaortnih limfnih čvorova, infrakoličnu omentektomiju, multiplu pelvičnu citologiju ispiraka, multiple peritonealne biopsije i maksimalnu citoreduktivnu hirurgiju. Standardni hirurški postupak, međutim, bolesnicu u potpunosti lišava fertiliteta. Promene stava o radikalnoj onkološkoj hirurgiji, vođene su idejom da ne bi trebalo određivati koristi samo prema kontroli bolesti, već i prema kvalitetu života, a pre svega prema očuvanju fertiliteta mladih bolesnica sa karcinomom ovarijuma⁴. Zbog tendencije da žene danas rađaju svoje prvo dete u poznijim reproduktivnim godinama i veće dostupnosti različitih dijagnostičkih metoda, dijagnoza EOK pre ostvarivanja reprodukcije postaje sve češća. Shodno tome, sve su veći zahtevi za hirurškim očuvanjem fertiliteta u ranim stadijumima EOK.

Cilj rada bio je da se prikazom ostvarivanja reprodukcije u 41. godini života nakon konzervativnog hirurškog lečenja mucinoznog adenokarcinoma ovarijuma, prema odluci bolesnice, suprotno predloženom tretmanu kompletnog hirurškog stadiranja, prodiskutuju kriterijumi za donošenje odluke o konzervativnom hirurškom tretmanu EOK i razmotri neophodnost kompletiranja hirurškog stadiranja kod bolesnica sa stadijumom I mucinoznog adenokarcinoma.

Prikaz bolesnice

Bolesnica, stara 41 godinu, upućena je iz Zdravstvenog centra u Knjaževcu zbog kontrole visokorizične trudnoće u Ginekološko-akušersku kliniku Kliničkog centra u Nišu.

Iz anamneze izdvajamo da je bolesnica u 36. godini života, nakon četiri godine bračne neplodnosti tokom kojih bračni par nije bio lečen, operisana 2004. godine u Odeljenju opšte hirurgije Zdravstvenog centra Knjaževac, kao hitan slučaj, zbog akutnog abdomena. Intraoperativni nalaz ukazivao je na torkvaciju cističnog tumora desnog ovarijuma koji je bio dimenzija 25 × 20 cm, mobilan, glatke površine, makroskopski intaktne kapsule. Uterus i leva adneksa bili su bez makroskopski vidljivih promena. Nije bilo slobodne tečnosti u trbuhu. Inspekcijom i palpacijom peritoneuma male karlice i trbušne duplje, omentuma i drugih organa trbušne duplje, nisu nađene patološke promene. Pri laparotomiji urađena je desnostrana adnektomija i operativni materijal poslat je na histopatološki pregled. Histopatološki nalaz odstranjene ciste desnog jajnika ukazivao je da se radilo o mucinoznom adenokarcinomu ovarijuma gradusa (G):1, NG:1.

Bolesnica je upućena Konzilijumu za ginekologiju Kliničkog centra Srbije decembra 2004. godine. Odluka Konzilijuma bila je da treba uraditi hiruršku radikalizaciju (histerektomija sa kontralateralnom adnektomijom, selektivna limfadenektomija i omentektomija) i sa definitivnim histopatološkim nalazom, radiografijom pluća, ultrazvučnim pregledom abdomena i karlice i sa laboratorijskim analizama, slučaj ponovo prikazati ovom konzilijumu. Ako se bolesnica ne odluči za ovu operaciju, sugerisan je intenzivan nadzor i redovna kontrola na dva meseca (CA-125, CA19-9, ultrazvučni pregled male karlice i abdomena, kompjuterizovana tomografija male karlice i, eventualno, magnetna rezonanca).

Bolesnica nije želela ponovnu operaciju, redovno se kontrolisala, svi nalazi bili su u granicama normale i nisu ukazivali na znakove lokalnog recidiva niti diseminacije osnovne bolesti, te je, posle tri godine redovnog javljanja Konzilijum odlučio da nema potrebe za njenim daljim javljanjem.

Nakon toga, došlo je do spontanog začeća i po dijagnostikovanju trudnoće, bolesnica je upućena u Ginekološko-akušersku kliniku Kliničkog centra u Nišu radi praćenja visokorizične trudnoće. Bolesnica je ambulantno kontrolisana. Čitav tok trudnoće bio je uredan, bez komplikacija. Vrednosti tumorskih markera CA-125 i CA19-9 bile su u granicama normale, iako se radilo o trudnoći. Ultrasonografski, levi jajnik bio je normalne veličine i ehostrukture. Biohemijski skrining testovi na hromozomopatije, ultrasonografski pregledi, nalaz kariograma nakon amniocenteze i svi testovi za ispitivanje stanja fetusa *in utero*, bili su u referentnim vrednostima.

Februara 2009. godine bolesnica je porođena carskim rezom u 39. gestacijskoj nedelji. Novorođenče je bilo vitalno, bez anomalija i deformiteta, muškog pola, telesne mase 3 750 g, dužine 54 cm, ocenjeno Apgar skorom 9 po rođenju. U toku carskog reza, utvrđeno je da je preostali levi jajnik makroskopski normalnog oblika, veličine i površine, slobodan. Inspekcijom i palpacijom organa male karlice i trbušne duplje, nisu nađene patološke promene. Poslat je na citološki pregled ispirak iz okoline levog jajnika i taj nalaz bio je uredan.

Diskusija

Hirurgija očuvanja fertiliteta, sa konzervisanjem tkiva ovarijuma i uterusu, preporučuje se za mlade bolesnice sa neepitelnim karcinomom ovarijuma (posebno za tumore porekla germinativnih ćelija) i sa *borderline* epitelnim tumorima ovarijuma^{5,6}. Međutim, kod mladih bolesnica sa invazivnim EOK uloga hirurgije očuvanja fertiliteta nije precizno definisana. Prema dosadašnjim saopštenjima bar 20% EOK dijagnostikuje se u stadijumu I bolesti^{1,3}, oko 3–17% EOK pogada žene mlade od 40 godina⁷, a oko 7–8% EOK stadijuma I otkriveno je kod žena mladih od 35 godina⁸. Najvažniji prognostički faktori za predikciju progresije bolesti i stopu preživljavanja jesu stadijum bolesti i gradus tumora⁷. Kao klinički i histopatološki prognostički faktori za EOK navode se i starost bolesnice, ćelijski tip tumora, ruptura tumora, ascites i prisustvo priraslica⁹. U više studija histološki gradus tumora potvrđen je kao nezavisan prognostički faktor^{10–12}.

Hirurgija očuvanja fertiliteta rezervisana je prevashodno za mlade žene sa invazivnim EOK u stadijumu IA^{13,14}. Međutim, ima studija koje nalaze da je ovo bezbedno i za više stadijume bolesti^{4,15}. Park i sar.⁴ smatraju da je ovo bezbedna opcija i u tretmanu bolesnica sa stadijumom IA-IC, gradusa 1 i 2 invazivnih EOK u cilju očuvanja reproduktivne funkcije, ukoliko se sprovede kompletno hirurško stadiranje i postoperativna adjuvantana hemoterapija kod bolesnica sa faktorima visokog rizika. Međutim, u studiji Lhommé i sar.¹⁶, u svim slučajevima sa stadijumom bolesti većim od IA došlo je do

relapsa, pa oni smatraju da konzervativna hirurgija za bolesnice sa EOK može biti razmotrena samo kod mladih bolesnica u stadijumu IA bolesti, tumorskog gradusa I¹⁶.

Kompletno hirurško stadiranje smatra se vrlo značajnim za lečenje karcinoma ovarijuma zato što pomaže u determinisanju pravog stadijuma bolesti. Kompletno hirurško stadiranje pri inicijalnoj prezentaciji bolesti, međutim, sprovodi se kod veoma malog broja ovih bolesnica. U velikoj studiji Lin i sar.¹⁷ koja je obuhvatila bolesnice lečene zbog prisustva *borderline* tumora jajnika, samo 12% njih bilo je inicijalno kompletno hirurški stadirano. U slučaju koji smo prikazali, takođe, nije bilo urađeno kompletno hirurško stadiranje. Glavni razlozi za nekompletno stadiranje uključuju: odsustvo sumnje na malignitet, nedostatak iskustva hirurga, kao i nedostupnost adekvatne i pravovremene histopatološke evaluacije. Mucinozni tumori često sadrže benigne, *borderline* i maligne elemente, što doprinosi da češće budu subdijagnostikovani u odnosu na serozne tumore¹⁸. Histološki tipovi EOK razlikuju se u riziku od ekstraovarijalnih i metastaza u limfne čvorove. Za razliku od seroznih karcinoma, mucinozni adenokarcinomi uglavnom se prezentuju kao tumori niskog stadijuma bolesti i sa povoljnom prognozom. Onkološki konzilijum našoj bolesnici preporučio je radikalizaciju hirurškog zahvata, iako se radilo o gradusu I tumora, verovatno usled odsustva inicijalnog hirurškog stadiranja.

Da li je kompletno hirurško stadiranje uvek neophodno? U studiji Cho i sar.¹⁹ utvrđeno je da su morbiditet i incidenca postoperativnih komplikacija bili viši kod kompletno stadiranih, nego nekompletno stadirane bolesnice. Histološki

podtip tumora trebalo bi da utiče na procedure koje zahteva hirurško stadiranje. Incidencija metastaza u limfnim čvorovima kod bolesnica u stadijumu I mucinoznog adenokarcinoma iznosila je 3%, u poređenju sa 27% kod onih sa seroznim adenokarcinomom²⁰. U studiji Cho i sar.¹⁹ koja se odnosi na mucinozne adenokarcinome stadijuma I, među bolesnicama koje nisu bile inicijalno hirurški stadirane 5,9% njih bilo je supstadirano u odnosu na peritonealnu citologiju, a nije bilo supstadiranih u pogledu prisustva okultnih limfnodusnih metastaza. Oni su, takođe, utvrdili da nema značajnih razlika u rekurentnosti, periodu bez bolesti i ukupnom preživljavanju u odnosu na kompletnost stadiranja kod bolesnica sa mucinoznim adenokarcinomom u stadijumu I bolesti i da bi, verovatno, moglo biti izostavljeno kod ovih bolesnica¹⁹.

Zaključak

Sve su veći zahtevi za primenom hirurgije očuvanja fertiliteta u ranim stadijumima epitelnih ovarijalnih karcinoma. Još uvek nisu precizno definisani slučajevi kod kojih je moguće primeniti konzervativno hirurško lečenje. Preduslov za donošenje ovakve odluke je adekvatno hirurško stadiranje. Kod mucinoznog adenokarcinoma stadijuma I, niskog gradusa tumora, mogla bi se razmotriti neophodnost kompletiranja hirurškog stadiranja.

L I T E R A T U R A

1. *Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al.* Cancer statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(2): 106–30.
2. *McGuire V, Jessor CA, Whittemore AS.* Survival among U.S. women with invasive epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 84(3): 399–403.
3. *Green JA.* Early ovarian cancer-time for a rethink on stage? *Gynecol Oncol* 2003; 90(2): 235–7.
4. *Park JY, Kim DY, Sub DS, Kim JH, Kim YM, Kim YT, et al.* Outcomes of fertility-sparing surgery for invasive epithelial ovarian cancer: oncologic safety and reproductive outcomes. *Gynecol Oncol* 2008; 110(3): 345–53.
5. *Low JJ, Perrin LC, Crandon AJ, Hacker NF.* Conservative surgery to preserve ovarian function in patients with malignant ovarian germ cell tumors. A review of 74 cases. *Cancer* 2000; 89: 391–8.
6. *Morice P, Camatte S, El Hassan J, Pautier P, Duvallard P, Castaigne D.* Clinical outcomes and fertility after conservative treatment of ovarian borderline tumors. *Fertil Steril* 2001; 75(1): 92–6.
7. *Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, et al.* Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999; 85: 2623–9.
8. *DiSaia P.* Fertility-sparing treatment of patients with ovarian cancer. *Compr Ther* 1990; 16: 35–42.
9. *Trope C, Kaern J, Hogberg T, Abeler V, Hagen B, Kristensen G, et al.* Randomized study on adjuvant chemotherapy in stage I high-risk ovarian cancer with evaluation of DNA-ploidy as prognostic instrument. *Ann Oncol* 2000; 11: 281–8.
10. *Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Selvella P, et al.* Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176–82.
11. *Skrimisdotir I, Seidal T, Sorbe B.* A new prognostic model comprising p53, EGFR, and tumor grade in early stage epithelial ovarian carcinoma and avoiding the problem of inaccurate surgical staging. *Int J Gynaecol Cancer* 2004; 14(2): 259–70.
12. *Paramasivam S, Tripcony L, Crandon A, Quinn M, Hammond I, Marsden D, et al.* Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I epithelial ovarian cancer: an Australian multicenter study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5938–42.
13. *Morice P, Leblanc E, Rey A, Baron M, Querlen D, Blanchot J, et al.* Conservative treatment in epithelial ovarian cancer: results of a multicenter study of the GCCLCC (Groupe des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer) and SFOG (Société Française d'Oncologie Gynécologique). *Hum Reprod* 2005; 20: 1379–85.
14. *Morice P, Wicart-Poquet F, Rey A, El-Hassan J, Pautier P, Lhomme C, et al.* Results of conservative treatment in epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001; 92: 2412–8.
15. *Schilder JM, Thompson AM, De Priest PD, Ueland FR, Cibul ML, Kryscio RJ, et al.* Outcome of reproductive age women with stage IA or IC invasive epithelial ovarian cancer treated with fertility-sparing therapy. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 1–7.
16. *Lhomme C, Morice P, Pautier P, Wicart-Poquet F, Rey A, El-Hassan J, et al.* Results from conservative surgery in patients with epithelial ovarian cancer (EOC). *Eur J Cancer* 2001; 37: S318.

17. *Lin PS, Gershenson DM, Bevers MW, Lucas KR, Burke TW, Silva EG.* The current status of surgical staging of ovarian serous borderline tumors. *Cancer* 1999; 85: 905–11.
18. *Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI, Stein AT, Bozzetti MC, Zelmanowicz A,* et al. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 192–202.
19. *Cho YH, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT,* et al. Is complete surgical staging necessary in patients with stage I mucinous epithelial ovarian tumors? *Gynecol Oncol* 2006; 103: 878–82.
20. *Di Re F, Fontaneli R, Raspagliesi F, Di Re E.* Pelvic and paraaortic lymphadenectomy in cancer of the ovary. *Baillières Clin Obstet Gynaecol* 1989; 3: 131–42.

Primljen 9. IV 2009.
Prihvaćen 2. VI 2009.



Epileptični napad kao prvi znak hipoparatiroidizma

Epileptic seizure as the first sign of hypoparathyroidism

Milica Pešić*, Danijela Radojković*, Saša Radenković*,
Mirjana Spasić†, Stevo Lukić†

Klinički cenar Niš, *Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma,

†Klinika za neurologiju, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod. Hipoparatiroidizam obuhvata grupu poremećaja u kojima se zbog relativnog ili apsolutnog nedostatka paratiroidnog hormona (PTH) ne može održati normalna koncentracija ekstracelularnog kalcijuma. Kliničku prezentaciju hipoparatiroidizma u najvećoj meri kreira hipokalcemija sa pratećim neuromuskularnim disfunkcijama. Iako postoje brojni podaci o epileptičnom pražnjenju uzrokovanom hipokalcemijom, epilepsija kao posledica hipoparatiroidizma često se pogrešno dijagnostikuje kao idiopatska. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo bolesnicu staru 57 godina, sa prvom epizodom epileptičnog napada. Postavljena je dijagnoza epilepsije i otpočeta antiepileptična terapija sa postepenim povećanjem doze. Kompjuterizovana tomografija glave otkrila je kalcifikacije bazalnih ganglija, cerebeluma i brojne punktiformne kalcifikacije između korteksa i supkorteksa. U narednom periodu, laboratorijske analize pokazale su hipokalcemiju, hiperfosfatemiju i nizak PTH. Dijagnostikovani hipoparatiroidizam i primenjena terapija kalcijumom i vitaminom D, uz antiepileptike, doveli su do normalizacije elektroencefalograma (EEG) i potpune kontrole epilepsije. **Zaključak.** Rutinska evaluacija serumskog jonizovanog kalcijuma trebalo bi da bude sastavni deo dijagnostičkog algoritma kod bolesnika sa prvom epizodom epileptičnog napada.

Ključne reči:

hipoparatiroidizam; epilepsija; kalcijum, poremećaji metabolizma; dijagnoza, diferencijalna.

Abstract

Background. Hypoparathyroidism refers to a group of disorders in which extracellular calcium levels cannot be maintained within the normal range due to relative or absolute deficiency of parathyroid hormone (PTH). The clinical features of hypoparathyroidism are consistent with hypocalcaemia and, predominantly, neuromuscular dysfunction. Although hypocalcaemia-induced seizures are well documented hypoparathyroidism-induced epilepsy is often misdiagnosed as idiopathic epilepsy. **Case report.** We reported a 57-year-old woman with new-onset seizure due to hypoparathyroidism. At first, diagnosis of epilepsy was established and the antiepileptic therapy was initiated with gradual increase of the dose. Computerized tomography scan of the head revealed bilateral basal ganglia and cerebellar calcification and many punctiform calcifications between cortical and subcortical parts. During hospitalization, laboratory tests showed hypocalcemia, hyperphosphatemia and low PTH level. Once the diagnosis of hypoparathyroidism was established, a proper treatment with calcium and vitamin D was started, and the patient was discharged from hospital with full seizure control. **Conclusion.** Standard evaluation of serum calcium levels in patients with new-onset epileptic seizures should be obligatory part of a diagnostic algorithm to avoid misdiagnosis of idiopathic epilepsy.

Key words:

hypoparathyroidism; epilepsy; calcium metabolism disorders; diagnosis, differential.

Uvod

Hipoparatiroidizam je redak poremećaj koji je uzrokovano insuficijentnom sekrecijom ili slabom aktivnošću paratiroidnog hormona (PTH). Manifestuje se trijasom: hipokalcemija, hiperfosfatemija i niska koncentracija PTH. Bez obzira na etiologiju hipoparatiroidizma, klinička prezentacija uvek je posledica hipokalcemije. Simptomi uzrokovani hipokalcemijom su brojni, ali dominiraju znaci neuromuskularnog disbalansa.

Epileptički napadi su bihevioralne promene koje nastaju zbog paroksizmalnih, ekcesivnih električnih pražnjenja mozga. U prošlosti, epilepsija je bila definisana kao pojava ponovljenih napada, međutim, nova definicija epilepsije ne zahteva postojanje dva ili više napada, već je dovoljno postojanje jednog napada i trajnog oštećenja mozga koje povećava verovatnoću budućih napada¹.

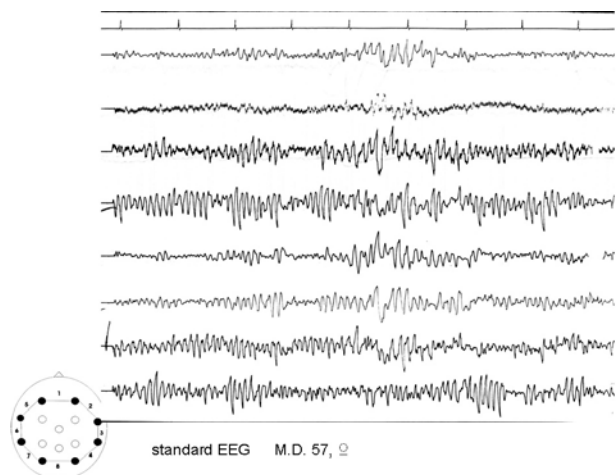
Iako su epileptična pražnjenja česta kod bolesnika sa hipokalcemijom, epilepsija uzrokovana hipoparatiroidizmom često se pogrešno dijagnostikuje kao idiopatska.

Sa kliničkog aspekta važno je prepoznati ovu vrstu poremećaja zato što je kod bolesnika sa hipoparatiroidizmom teško kontrolisati epilepsiju samo antiepileptičkom terapijom. Istovremena korekcija hipokalcemije kalcijumom i vitaminom D, po pravilu, daje mnogo bolje rezultate.

Prikaz bolesnika

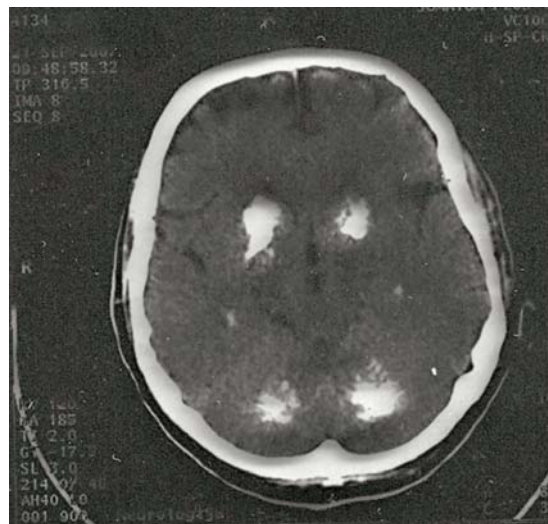
Prikazali smo bolesnicu, staru 57 godina, hospitalizovanu zbog prve epizode generalizovanih tonično-kloničnih grčeva. Na prijemu bolesnica se nije sećala samog napada, kao ni kraćeg vremenskog segmenta pre kritičnog događaja bila je dobro orijentisana u vremenu, prostoru i prema drugim licima. Žalila se na vrtoglavicu, osećaj nestabilnosti i mučninu. Simptomi hipokalcemičnog sindroma nisu bili prisutni kod bolesnice. Njeni vitalni znaci bili su: krvni pritisak 140/90 mmHg, srčana frekvencija 80/min, respiratorna frekvencija 20/min, telesna temperatura 36 °C. Fizički nalaz bio je uredan izuzev ugriza donje usne. Nije bilo fokalnog neurološkog deficita. Znaci Chvostek i Trousseau bili su negativni, a tremor i rigidnost odsutni. Istoriya ranijih epileptičnih napada i postojanja epilepsije u porodici bila je negativna.

Elektroencefalografijom (EEG), urađenom prvog dana hospitalizacije, dobijen je specifičan nalaz učestalih, generalizovanih i bilateralnih paroksizama visokovoltaznih talasa, šiljaka i višestrukih šiljaka (slika 1).



Sl. 1 – Standardni elektroencefalografski nalaz prvog dana hospitalizacije

Trećeg dana hospitalizacije urađena je kompjuterizovana tomografija (KT) glave kojom je utvrđeno postojanje bilateralnih kalcifikacija bazalnih ganglija i cerebeluma, kao i brojnih punktiformnih kalcifikacija između korteksa i supkorteksa (slika 2). S obzirom na to da je kod bolesnice bio klinički jasan epileptični napad i da je KT-om glave utvrđeno postojanje trajnog oštećenja mozga (kalcifikati), koje povećava verovatnoću budućih napada, a u skladu sa novom definicijom epilepsija¹, doneta je odluka o uvođenju specifične terapije.



Sl. – Kompjuterizovana tomografija glave pokazuje bilateralne kalcifikacije bazalnih ganglija, cerebeluma i mnoštvo punktiformnih kalcifikacija korteksa i supkorteksa

Započeta je terapija antiepilepticima – valproatom u početnoj dozi od 500 mg dnevno, sa postepenim povećanjem doze od po 250 mg nedeljno. Doza od 1 000 mg dnevno postignuta je za 15 dana. Epileptični napadi se više nisu ponavljali.

Rezultati biohemijskog ispitivanja pokazali su nizak ukupni kalcijum (1,9 mmol/L; referentne vrednosti 2,2–2,7 mmol/L) i jonizovani kalcijum (0,76 mmol/L; referentne vrednosti 1,1–1,35 mmol/L) uporedo sa povišenom koncentracijom fosfata u serumu (8,2 mmol/L; referentne vrednosti 0,8–1,55 mmol/L). Aktivnost alkalne fosfataze u serumu bila je 123 U/L (referentne vrednosti 80–280 U/L), serumski proteini 71,0 g/L (referentne vrednosti 63–80 g/L) i serumski albumini 0,59 g/L (referentne vrednosti 0,54–0,64 g/L). Parametri bubrežne funkcije: serumski kreatinin 81,0 μmol/L; (referentne vrednosti 53–124 μmol/L), koncentracije natrijuma 139,0 mmol/L (referentne vrednosti 135–148 mmol/L), kalijuma 4,5 mmol/L (referentne vrednosti 4,1–5,5 mmol/L) i magnezijuma 0,83 mmol/L (referentne vrednosti 0,66–1,07 mmol/L), bili su normalni, a nivo PTH 2,9 pg/mL (referentne vrednosti 8–76 pg/mL) ispod granice referentnih vrednosti. U više navrata verifikovana hipokalcemija, hiperfosfatemija i nizak PTH bili su dovoljni za dijagnozu hipoparatiroidizma. Analize ukupnog kalcijuma rađene su 1, 12. i 22. dana hospitalizacije; jonizovani kalcijum i fosfat određivani su 12. i 22. dana, a analiza PTH zatražena je 12. dana bolničkog lečenja. Iako nije bilo kliničkih parametara za autoimunski poliglandularni sindrom tip 1, sprovedeno je funkcionalno ispitivanje nadbubrežnih žlezda i proveren je tireoidni status. Vrednosti adrenokortikotropnog hormona (ACTH) od 37,8 ng/L (referentne vrednosti do 60 ng/L) i profil kortizola u 7 h 486,2 nmol/L (referentna vrednost od 7 h do 15 h bila je 638 nmol/L), odnosno u 17 h 193,7 nmol/L (referentne vrednosti od 80 nmol/L do 388 nmol/L) bili su u granicama normale. Koncentracije tireostimulišućeg hormona (TSH) (1,4 mU/L; referentne vrednosti 0,17–4,05 mU/L) i slobodne frakcije tireoidnih hormona: FT3 (6,2 pmol/L; referentne vrednosti od 4

do 8 pmol/L) i FT4 (18,7 nmol/L; referentne vrednosti od 10 do 25 nmol/L) bile su u saglasnosti sa eutireoidnim stanjem bolesnice.

Uparedo sa terapijom antiepilepticima, od 16. dana hospitalizacije otpočeto je sa intravenskim davanjem kalcijuma, a zatim nastavljeno sa *per os* unosom kalcijuma i vitamina D. Nakon normalizacije serumskog kalcijuma urađen je kontrolni EEG koji je bio uredan i bolesnica je otpuštena iz bolnice. Kliničko praćenje sprovedeno je u periodu od 12 meseci nakon otpusta, tokom kojeg nisu evidentirani ponovljeni napadi, niti klinički značajni neželjeni efekti, uz normalne EEG nalaze.

Diskusija

Hipoparatiroidizam obuhvata grupu poremećaja u kojima se zbog delimičnog ili potpunog nedostatka PTH ne može održati normokalcemija. U odrasloj populaciji, hipoparatiroidizam najčešće je posledica različitih hirurških intervencija u predelu vrata. Tako stečeni hipoparatiroidizam može se javiti nakon hirurške intervencije na samim paratiroidnim žlezdama, nakon operativnog rešavanja bolesti štitaste žlezde ili kao posledica radikalnih hirurških intervencija zbog karcinoma larinksa ili jednjaka²⁻⁴.

Idiopatski hipoparatiroidizam uzrokovan je autoimunskim procesom koji se karakteriše autosomno-recesivnim nasleđivanjem⁵. Autoimunski hipoparatiroidizam može se javiti zajedno sa mukokutanom kandidijazom i adrenalnom insuficijencijom u okviru autoimuskog poliglandularnog sindroma tip 1 (APS-1)⁶. Ovaj oblik autoimuskog hipoparatiroidizma najčešće se ispolji i dijagnostikuje u ranom detinjstvu, od pete do desete godine, mada u literaturi postoji nekoliko opisanih bolesnika sa razvojem ovog stanja nakon prve decenije života⁷. Izolovani hipoparatiroidizam, u kome se PTH deficijencija javlja bez drugih endokrinih poremećaja i razvojnih nedostataka, najčešće je sporadičan, mada se može javiti i sa izvesnom familijarnom predispozicijom. Počinje najčešće u prvoj deceniji života, ali se može desiti i da umerena hipokalcemija bude asimptomatska do odraslog životnog doba. Tim pre, smatrali smo da je od značaja prikazati bolesnicu kod koje je idiopatski primarni hipoparatiroidizam dijagnostikovao tek u šestoj deceniji života. Retkost idiopatskog hipoparatiroidizma u odrasloj populaciji u odnosu na dečije doba može biti objašnjenje za standardnu proveru serumskog kalcijuma kod dece sa prvim epileptičnim napadom, što se još uvek ne smatra obaveznom pretragom kod odraslih. Hipoparatiroidizam se klinički prezentuje, prevashodno, neuromuskularnom disfunkcijom koja se javlja kao posledica hipokalcemije. Konfuznost, razdražljivost, fokalni ili generalizovani epileptični napadi javljaju se kao posledica reagovanja centralnog nervnog sistema na hipokalcemiju⁷⁻⁹. Mišićna slabost, grčevi, pozitivni Chvostek i/ili Trousseau znaci i tetanija jesu znaci zahvatanja perifernog nervnog sistema u stanju sniženog serumskog kalcijuma. Ovako širok dijapazon kliničke prezentacije ob-

jašnjava činjenicu da se hipokalcemija može javiti kao urgentno stanje, koje životno ugrožava bolesnika i zahteva brzo terapijsko delovanje, ali, takođe, može biti dobro tolerisana i asimptomatska dugi niz godina kao što je to bio slučaj kod naše bolesnice. Kod bolesnika sa idiopatskim hipoparatiroidizmom EEG promene vrlo su česte. One se mogu javiti u vidu usporenih i generalizovanih paroksizama šiljaka, kao kod naše bolesnice, ili se mogu prezentovati u vidu bilateralnih, sinhronih, oštih i sporih talasa veoma dugog trajanja, poznatih kao „paratiroidna epilepsija“¹⁰. Intrakranijalne kalcifikacije takođe su veoma čest nalaz u hipoparatiroidizmu. Najčešće se vidaju kalcifikacije bazalnih ganglija. Veoma retko se kalcifikacije mogu naći simetrično u korteksu, supkortikalnoj beloj masi i cerebelumu, kao što je vizuelizovano kod naše bolesnice. Mehanizam depozita kalcijuma u hipoparatiroidizmu i dalje je nerazjašnjen. Hronična abnormalnost intra- i ekstracelularne koncentracije kalcijuma i fosfata smatra se mogućim, glavnim razlozima¹¹. Intrakranijalne kalcifikacije kod bolesnika sa hipoparatiroidizmom indirektan su pokazatelj dugo prisutne hipokalcemije. Iako su svi simptomi hipokalcemije bili odsutni kod naše bolesnice, kalcifikacije bilateralnih bazalnih ganglija, cerebeluma i mnoštvo punktifornih kalcifikata korteksa i supkorteksa pokazuju da je hipoparatiroidizam bio prisutan dugi niz godina pre utvrđene dijagnoze. Kalcifikacije verifikovane KT-om mozga nastale kao posledica dugogodišnjeg neprepoznatog idiopatskog hipoparatiroidizma, shvaćene su kod naše bolesnice kao trajno oštećenje mozga koje povećava verovatnoću budućih napada¹, tako da terapija antiepilepticima nije obustavljena nakon normalizacije serumskog kalcijuma i EEG normalizacije. Umerena hipokalcemija kod naše bolesnice može biti objašnjenje za negativan Chvostek-ov i Trousseau-ov znak i dokaz za dobro tolerisanje blago sniženog jonizovanog kalcijuma. Mada su epileptična pražnjenja uslovljena hipokalcemijom veoma dobro poznata, epilepsija uzrokovana hipoparatiroidizmom vrlo često se pogrešno dijagnostikuje kao idiopatska i provera serumskog kalcijuma ne spada u standardni dijagnostički algoritam kod ovih bolesnika¹².

Zaključak

Evaluacija jonizovanog kalcijuma kod bolesnika sa prvom epizodom epileptičnog napada trebalo bi da bude rutinska, naročito u bolničkim uslovima. Verifikovana hipokalcemija, hiperfosfatemija i nizak PTH dovoljni su za postavljanje dijagnoze hipoparatiroidizma. Ukoliko nivo kalcijuma u standardnoj biohemijskoj obradi nije određen, intrakranijalne kalcifikacije obavezuju lekara kliničara na diferencijalno-dijagnostičko razmatranje hipoparatiroidizma. Retkost hipoparatiroidizma u odrasloj populaciji ne znači da on ne postoji. Blagovremeno utvrđena hipokalcemija pomogla bi u postavljanju precizne dijagnoze, a terapija kalcijumom i vitaminom D, uz antiepileptike, omogućila bi potpunu kontrolu epileptičnih napada.

L I T E R A T U R A

1. *Fisher R, Van Emde Boas W, Blume W, et al.* Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the international league against epilepsy (ILAE) and the international Bureau for epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470–2.
2. *Mandell DL, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, Diamond EJ, Urken ML.* The influence of intraoperative parathyroid hormone monitoring on the surgical management of hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 127(7): 821–7.
3. *Higgins KM, Mandell DL, Govindaraj S, Genden EM, Mechanick JI, Bergman DA, et al.* The role of intraoperative rapid parathyroid hormone monitoring for predicting thyroidectomy-related hypocalcemia. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130(1): 63–7.
4. *Martins AS, Tincani AJ.* Thyroidectomy and hypoparathyroidism in patients with pharyngoesophageal tumors. *Head Neck* 2006; 28(2): 135–41.
5. *Abonen P.* Autoimmune polyendocrinopathy — candidosis — ectodermal dystrophy (APECED): autosomal recessive inheritance. *Clin Genet* 1985; 27:535–42.
6. *Buzi F, Badolato R, Mazza C, Giliani S, Notarangelo LD, Radetti G, et al.* Autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy syndrome: time to review diagnostic criteria? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(7): 3146–8.
7. *Bindu M, Harinarayana CV.* Hypoparathyroidism: a rare treatable cause of epilepsy – report of two cases. *Eur J Neurol* 2006; 13(7): 786–8.
8. *Titlic M, Tonkic A, Jukic I, Filipovic-Grcic P, Kolic K.* Cognitive impairment and epilepsy seizure caused by hypoparathyroidism. *Bratisl Lek Listy* 2008; 109(2): 79–81.
9. *Armellisasso C, Vaccario ML, Pontecorvi A, Mazza S.* Tonic-clonic seizures in a patient with primary hypoparathyroidism: a case report. *Clin EEG Neurosci* 2004; 35(2): 97–9.
10. *Nagashima C, Kubota S.* Parathyroid epilepsy with continuous EEG abnormality. *Clin Electroencephalogr* 1981; 12(3): 133–8.
11. *Moriwaki Y, Matsui K, Yamamoto T, Hada T, Higashino K.* Cerebral subcortical calcification and hypoparathyroidism—a case report and review of the literature. *Jpn J Med* 1985; 24(1): 53–6.
12. *American College of Emergency Physicians.* Clinical policy: critical issues in the evaluation and management of adult patients presenting to the emergency department with seizures. *Ann Emerg Med* 2004; 43: 605–25.

Primljen 7. V 2009.
Revidiran 24. VI 2009.
Prihvaćen 17. VII 2009.



ERRATUM

Ljiljana Ignjatović*, Dragan Jovanović*, Goran Kronja† and Kidney Transplant Team (equal contribution): Aleksandar Dujić‡, Mihailo Marić*, Dragan Ignjatović†, Rajko Hrvačević*, Zoran Kovačević*, Milija Petrović†, Dejan Elaković§, Tomislav Marenović||, Zoran Lukić||, Miroljub Trkuljić¶, Bratislav Stanković¶, Đoko Maksić*, Josip Butorajac*, Miodrag Čolić‡, Biljana Drašković-Pavlović‡, Nada Kapulica-Kuljić**, Nada Drašković**, Sidor Mišović†, Borislav Stijelja§, Novak Milović§, Perica Toševski§, Nikola Filipović||, Predrag Romić||, Miodrag Jevtić†, Miroljub Drašković†, Neven Vavić*, Zoran Paunić*, Milorad Radojević*, Zoran Bjelanović†, Aleksandar Tomić†, Predrag Aleksić§, Branko Košević§, Dejan Mocović§, Vladimir Bančević§, Zvonko Magić‡, Danilo Vojvodić‡, Bela Balint¶, Gordana Ostojić¶, Ljiljana Tukić††, Jadranka Murgić‡‡, Svetozar Pervulov§§, Siniša Rusović§§, Goran Sjeničić§§, Vesna Bučan|||, Merica Milavić-Vujković|||, Dušan Jandrić¶¶, Ranko Raičević¶¶¶, Mirjana Mijušković*, Katarina Obrenčević*, Dejan Pilčević*, Zoran Čukić*, Marijana Petrović*, Milica Petrović*, Jelena Tadić*, Brankica Terzić*, Željko Karan***, Dubravko Bokonjić†††, Silva Dobrić‡‡‡, Mirjana Antunović§§§, Radmila Bokun|||, Jovan Dimitrijević|||, Biserka Vukomanović-Djurđević|||

Living unrelated donor kidney transplantation – a fourteen-year experience

Vojnosanit Pregl 2010; 67(12): CMLVI
Vojnosanit Pregl 2010; 67(12): 998–1002.

Erratum in: Vojnosanit Pregl 2010; 68(1): 85.

Ljiljana Ignjatović*, Dragan Jovanović*, Goran Kronja† and Kidney Transplant Team (equal contribution): Aleksandar Dujić‡, Mihailo Marić*, Dragan Ignjatović†, Rajko Hrvačević*, Zoran Kovačević*, Milija Petrović†, Dejan Elaković§, Tomislav Marenović||, Zoran Lukić||, Miroljub Trkuljić¶, Bratislav Stanković¶, Đoko Maksić*, Josip Butorajac*, Miodrag Čolić‡, Biljana Drašković-Pavlović‡, Nada Kapulica-Kuljić**, Nada Drašković**, Sidor Mišović†, Borislav Stijelja§, Novak Milović§, Perica Toševski§, Nikola Filipović||, Predrag Romić||, Miodrag Jevtić†, Miroljub Drašković†, Neven Vavić*, Violeta Rabrenović*, Zoran Paunić*, Milorad Radojević*, Zoran Bjelanović†, Aleksandar Tomić†, Predrag Aleksić§, Branko Košević§, Dejan Mocović§, Vladimir Bančević§, Zvonko Magić‡, Danilo Vojvodić‡, Bela Balint¶, Gordana Ostojić¶, Ljiljana Tukić††, Jadranka Murgić‡‡, Svetozar Pervulov§§, Siniša Rusović§§, Goran Sjeničić§§, Vesna Bučan|||, Merica Milavić-Vujković|||, Dušan Jandrić¶¶, Ranko Raičević¶¶¶, Mirjana Mijušković*, Katarina Obrenčević*, Dejan Pilčević*, Zoran Čukić*, Marijana Petrović*, Milica Petrović*, Jelena Tadić*, Brankica Terzić*, Željko Karan***, Dubravko Bokonjić†††, Silva Dobrić‡‡‡, Mirjana Antunović§§§, Radmila Bokun|||, Jovan Dimitrijević|||, Biserka Vukomanović-Djurđević|||

Living unrelated donor kidney transplantation – a fourteen-year experience



VOJNOSANITETSKI PREGLED

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA

Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija

Tel/faks: +381 11 2669689

vsp@vma.mod.gov.rs

vmavsp@hotmail.com

Pristup člancima publikovanim u časopisu Vojnosanitetski pregled u *pdf* formatu

Po uzoru na velike izdavačke kuće u svetu koje publikuju i časopise iz oblasti biomedicine kao i raširenu praksu *on line* dostupnosti medicinske periodike i članaka preko *Interneta* u *pdf* formatu (program *Adobe Reader*) i Vojnosanitetski pregled, prateći savremene trendove izdavaštva i dostupnosti u elektronskoj formi, nudi svim zainteresovanim članke u *pdf* formatu publikovane od 2002. godine do danas. Od 2002. godine časopis je dostupan preko *EBSCO* baze podataka u *pdf* formatu, ali je mali broj ustanova u Srbiji pretplaćen na ovu medicinsku naučoinformacijsku bazu.

Svi zainteresovani mogu preuzeti željeni članak u *pdf* formatu, iz časopisa koji je dostupan preko sajta VMA: <http://www.vma.mod.gov.rs/vsp>



INDEKS RADOVA ČASOPISA VOJNOSANITETSKI PREGLED, GODINA 2010.

ANATOMIJA

NERVNI SISTEM

Goran Spasojević, Zlatan Stojanović, Dušan Šuščević, Slobodan Malobabić, Sašo Rafajlovski, Vujadin Tatić
Asimetrija i polni dimorfizam vidljive površine girus frontalis medialis čoveka
2010; 67(2): 123–127.

Nebojša T. Milošević, Dušan Ristanović, Dušica L. Marić, Radmila Gudović, Bojana Krstonošić
Kvantitativna analiza dendritske krošnje velikih neurona zupčastog jedra cerebeluma čoveka
2010; 67(9): 712–716.

ČULA

Mirjana Nagulić, Mila Četković, Radovan Manojlović, Igor Nikolić, Djordje Alempijević, Zdravko Vitošević
Vaskularizacija distalnog dela vidnog živca
2010; 67(4): 297–302.

STOMATOGNATNI SISTEM

Stojanka Arsić, Predrag Perić, Miloš Stojković, Dragana Ilić, Miodrag Stojanović, Zorica Ajduković, Strahinja Vučić
Komparativna analiza linearnih morfometrijskih parametara humane mandibule dobijenih direktnim i indirektnim merenjima
2010; 67(10): 839–846.

BOLESTI

BAKTERIJSKE I GLJIVIČNE INFEKCIJE

Jovan Mladenović, Radovan Čekanac, Novica Stajković, Milena Krstić
Rizik od pojave lajmske bolesti nakon uboda krpelja
2010; 67(5): 369–374.

Ljiljana Marković-Denić, Vesna Škodrić Trifunović, Vladimir Žugić, Dragana Radojčić, Goran Stevanović
The first outbreak of brucellosis in the region of Šabac
2010; 67(8): 634–637.

Slobodan Janković, Dragica Bojović, Dubravka Vukadinović, Elmedina Daglar, Marija Janković, Dragomir Laudanović, Vladan Lukić, Vesna Mišković, Zorica Potpara, Ivana Projović, Vesna Čokanović, Nadežda Petrović, Marko Folić, Viktorija Savić

Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis

2010; 67(10): 819–824.

VIRUSNE BOLESTI

Nada Kuljić-Kapulica, Dragana Stamatović, Dejana Savić, Dragutin Jovanović, Ljiljana Tukić, Nebojša Anđelković

Monitoring of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation

2010; 67(5): 375–378.

Olga Dulović, Eleonora Gvozdrenović, Jelena Nikolić, Aleksandra Radovanović Spurnić, Nataša Katanić, Dragana Kovačević-Pavićević

Komplikacije u toku varičele. Da li je vreme za vakcinu?

2010; 67(7): 523–529.

Katarina Janković Terzić, Vera Begić, Bojana Dačić Krnjaja

Oftalmološki profil bolesnika sa HIV/AIDS-om

2010; 67(10): 856–860.

Dragan Delić, Nikola Mitrović, Aleksandra Radovanović Spurnić, Neda Stojković Švrtlih, Jasmina Simonović Babić

Epidemiological characteristics and clinical manifestations of acute non-A-E hepatitis

2010; 67(11): 903–909.

Nada Kuljić-Kapulica, Dragutin Jovanović, Dejana Savić, Elizabeta Ristanović, Darko Nožić, Radmila Rajić

Terapija hroničnog hepatitisa C – praćenje virusološkog odgovora

2010; 67(11): 923–927.

Snežana Brkić, Daniela Marić, Slavica Tomić, Radmila Dimitrijević

Virusne infekcije i oksidativni stres

Viral infections and oxidative stress

2010; 67(12): 1015–1020.

NEOPLAZME

Mileta Golubović, Bogdan Ašanin, Drago Jelovac, Milan Petrović, Marija Antunović

Correlation between disease progression and histopathologic criterions of the lip squamous cell carcinoma

2010; 67(1): 19–24.

Miloš Kostov, Biserka Vukomanović-Djurđević, Dane Nenadić, Miloš Pavlović

Primarni maligni melanom jajnika

2010; 67(3): 252–255.

Petar Svorcan, Tamara Alimpijević, Slavica Ušaj, Danijela Bojić, Marjana Protić, Jelena Djordjević, Dušica Vrinić, Miodrag Krstić, Branka Dapčević

Neuroendocrine gastric carcinoma in a young patient

2010; 67(4): 332–335.

Anica Bobić Radovanović, Zoran Latković

Contralateral eyelid metastasis of uveal melanoma with further systemic dissemination

2010; 67(4): 336–338.

Vesna Gajanin, Zdenka Krivokuća, Kristina Kostić, Radoslav Gajanin, Igor Sladojević
Significance of vascular endothelial growth factor expression in skin melanoma
2010; 67(9): 747–754.

Miloš Čanković, Marija Bokor-Bratić
Infekcija kandidom albicans kod bolesnika sa oralnim planocelularnim karcinomom
2010; 67(9): 766–770.

Aleksandra Mladenović-Mihailović, Zorica Mladenović-Bogdanović, Predrag Mitrović, Irena Tanasković,
Slavica Ušaj-Knežević, Marija Stanojević
Imunocitohemijske karakteristike submukoznih mioma materice
2010; 67(12): 977–982.

BOLESTI MIŠIĆNO-SKELETNOG SISTEMA

Dejan Tabaković, Radovan Manojlović, Marko Kadija, Mihailo Ille, Goran Turković, Zoran Vukašinić
Moguće determinante preloma skočnog zgloba
2010; 67(3): 225–228.

Aleksandar Jokić, Nikola Sremčević, Zeki Karagülle, Tatjana Pekmezović, Vukosava Davidović
Oxidative stress, hemoglobin content, superoxide dismutase and catalase activity influenced by sulphur baths and mud packs in patients with osteoarthritis
2010; 67(7): 573–578.

Ilona Mihajlović, Miroslav Smajić, Jelena Sente
Učestalost deformiteta stopala kod devojčica predškolskog uzrasta
2010; 67(1): 928–932.

BOLESTI DIGESTIVNOG SISTEMA

Jelena Djordjević, Petar Svorcan, Dušica Vrinić, Branka Dapčević
Splenomegalija i trombocitopenija kod bolesnika sa cirozom jetre
2010; 67(2): 166–169.

Mirna Djurić, Djordje Považan, Svetozar Sečen, Jelena Jović
Diferencijalnodijagnostički problem plućnih promena kod ulceroznog kolitisa
2010; 67(6): 511–514.

Vesna Brzački, Aleksandar Nagorni, Dragan Mihailović, Suzana Raičević-Sibinović,
Bojan Mladenović
Analiza stepena ezofagitisa, hromendoskopskog i histološkog nalaza jednjaka kod ispitanika sa gastroezofagusnom refluksnom bolešću pre i posle terapije
2010; 67(12): 991–997.

Snežana Pavlović, Dejan Janjić, Sunčica Mihajlović, Natalija Stefanović, Miljana Pavlović, Goran Stanojević, Vesna Stojanović
Citohemijske i imunocitohemijske karakteristike Mekelovog divertikuluma sa heterotopičnim pankreasnim tkivom
2010; 67(12): 1021–1024.

BOLESTI STOMATOGNATNOG SISTEMA

Slobodan Dodić, Vladimir Sinobad, Miroslav Vukadinović
Analiza sagitalne kondilne putanje kod ispitanika sa temporomandibularnim disfunkcijama
2010; 67(5): 391–396.

Mia Rakić, Ksenija Zelić, Dušan Pavlica, Miloš Hadžimihajlović, Jelena Milašin, Biljana Miličić, Nebojša Nikolić, Novak Stamatović, Smiljana Matić, Zoran Aleksić, Saša Janković
Povezanost kliničkih parametara i prisustva *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* i *Porphyromonas gingivalis* kod pacijenata sa progresivnim parodontalnim lezijama
2010; 67(11): 898–902.

BOLESTI RESPIRATORNOG TRAKTA

Vladana R. Milošković, Dragica P. Pešut
Clinical and radiographic features of sarcoidosis in menopausal women – the impact on therapeutic approach and prognosis
2010; 67(1): 13–18.

Ivan Čekerevac, Zorica Lazić, Ljiljana Novković, Marina Petrović, Vojislav Čupurdija, Gordana Kitanović
Zoran Todorović, Olgica Gajović
Tolerisanje napora i dispnoja kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća
2010; 67(1): 36–41.

Ivanka Djordjević, Tatjana Pejčić, Ivana Stanković, Slavica Golubović, Zorica Ćirić
Prognostički faktori letaliteta kod starih sa vanbolnički stečenom pneumonijom
2010; 67(5): 364–368.

Rade Milić, Goran Plavec, Marko Stojisavljević, Ilija Tomić, Sanja Šarac
Mounier-Kuhn-ov sindrom
2010; 67(10): 867–870.

BOLESTI UVA, GRCLA I NOSA

Zoran Dudvarski, Ljiljana Janošević, Ivica Pender, Vojko Djukić, Snežana Ješić, Milovan Dimitrijević, Nenad Arsović
Uticaj nosnosinusne polipoze na CT skor bolesnika sa hroničnim rinosinuzitisom
2010; 67(3): 209–212.

Ljubica Živić, Snežana Ignjatović, Negra Terzić, Vladimir Lj. Jakovljević, Danijela Živić, Nela Djonović
Usporedna analiza audiometrijskih i impedancimetrijskih nalaza kod radnika izloženih dejstvu industrijske buke različitog vremenskog trajanja
2010; 67(3): 229–235.

BOLESTI NERVNOG SISTEMA

Danijela Radojković, Slobodan Antić, Milica Pesić, Milan Radojković, Dijana Bašić, Tatjana Radjenović-Petković, Saša Radenković, Ivan Ilić
Uloga hiperprolaktinemije u kreiranju citomorfoloških karakteristika sekreta dojke
2010; 67(1): 42–47.

Jelena Stamenović, Stojanka Djurić, Vanja Djurić
Blink i maseter inhibitorni refleks kod Parkinsonove bolesti
2010; 67(3): 203–208.

Aleksandar Ristić, Slobodan Lavrnić, Ljubica Zović, Nikola Vojvodić, Slavko Janković, Fadilj Škrijelj, Marko Ercegovac, Dragoslav Sokić
Tranzijentna lezija u splenijumu korpusa kalozuma i naglo ukidanje antiepileptičkih lekova: prikaz bolesnice sa fokalnom epilepsijom u prehirurškoj proceni
2010; 67(5): 427–430.

Djula Djilvesi, Petar Vuleković, Tomislav Cigić, Željko Kojadinović, Vladimir Papić, Igor Horvat
Povezanost posttraumatske komunikacije endokranijuma i nosne šupljine sa recidivnim meningoencefalitisom bez nazolikvoreje
2010; 67(11): 945–948.

Ana Šundić, Jasna Zidverc-Trajković, Svetlana Vujović, Nadežda Šternić
Perimenstrual headache: migraine without aura or premenstrual syndrome symptom?
2010; 67(12): 969–976.

OČNE BOLESTI

Ivan B. Stefanović, Miloš Jovanović, Bojana Dačić Krnjaja, Dragan Veselinović, Predrag Jovanović
Influence of retrobulbar neuritis and papillitis on echographically measured optic nerve diameter
2010; 67(1): 32–35.

Boban Džunić, Predrag Jovanović, Gordana Zlatanović, Dragan Veselinović, Aleksandar Petrović, Ivan Stefanović
Upporedna analiza patohistoloških i kliničkih karakteristika pterigijuma
2010; 67(2): 159–165.

Miloš Jovanović, Ivan Stefanović
Mechanical injuries of the eye: incidence, structure and possibilities for prevention
2010; 67(12): 983–990.

UROLOŠKE I MUŠKE GENITALNE BOLESTI

Ljiljana Ignjatović, Dragan Jovanović, Goran Kronja, Kidney Transplant Team (equal contribution): Aleksandar Dujčić, Mihailo Marić, Dragan Ignjatović, Rajko Hrvačević, Ljiljana Ignjatović, Dragan Jovanović, Goran Kronja, Zoran Kovačević, Milija Petrović, Dejan Elaković, Tomislav Marenović, Zoran Lukić, Miroljub Trkuljić, Bratislav Stanković, Đoko Maksić, Josip Butorajac, Miodrag Čolić, Biljana Drašković-Pavlović, Nada Kapulica-Kuljić, Nada Drašković, Sidor Mišović, Borislav Stijelja, Novak Milović, Perica Toševski, Nikola Filipović, Predrag Romić, Miodrag Jevtić, Miroljub Drašković, Neven Vavić, Zoran Paunić, Milorad Radojević, Zoran Bjelanović, Aleksandar Tomić, Predrag Aleksić, Branko Košević, Dejan Mocović, Vladimir Bančević, Zvonko Magić, Danilo Vojvodić, Bela Balint, Gordana Ostojić, Ljiljana Tukić, Jadranka Murgić, Svetozar Pervulov, Siniša Rusović, Goran Sjeničić, Vesna Bućan, Merica Milavić-Vujković, Dušan Jandrić, Ranko Raičević, Mirjana Mijušković, Katarina Obrenčević, Dejan Pilčević, Zoran Čukić, Marijana Petrović, Milica Petrović, Jelena Tadić, Brankica Terzić, Željko Karan, Dubravko Bokonjić, Silva Dobrić, Mirjana Antunović, Radmila Bokun, Jovan Dimitrijević, Biserka Vukomanović-Djurdjević
Living unrelated donor kidney transplantation – a fourteen-year experience
2010; 67(12): 998–1002.

GINEKOLOŠKE BOLESTI I POREMEĆAJI TRUDNOĆE

Dragan Lončar
Anticardiolipin antibodies in pathogenesis of infertility
2010; 67(3): 216–219.

Eliana Garalejić, Biljana Arsić, Dragana Bojović-Jović, Milija Veljković, Biljana Macanović, Dejan Pavlović, Bojan Vasić, Dragana Lekić
Prikaz bolesnice sa operativno korigovanim atrezijom anusa, kod koje je ostvarena trudnoća *in vitro* fertilizacijom
2010; 67(3): 249–251.

Ivana Babović, Snežana Plešinac, Zoran Radojčić, Jasna Opalić, Rajka Argirović, Zorica Mladenović-Bogdanović, Darko Plečaš
Vaginalni porođaj vs carski rez u terminskom karličnom porođaju
2010; 67(10): 807–811.

Mirjana Bogavac, Nataša Simin, Milan Ranisavljević, Ljiljana Budišić
The role of insulin-like growth factor in prediction and prevention of preterm delivery
2010; 67(11): 883–886.

KARDIOVASKULARNE BOLESTI

Tatjana Potpara, Miodrag Grujić, Jelena Marinković, Bosiljka Vujisić-Tešić, Miodrag Ostojčić, Marija Polovina
Mortality of patients with lone and idiopathic atrial fibrillation is similar to mortality in general population of Serbia
2010; 67(2): 132–135.

Violeta Mladenović, Vladimir Zdravković, Marina Jović, Rada Vučić, Violeta Irić-Ćupić, Mirko Rosić
Influence of admission plasma glucose level on short- and long-term prognosis in patients with ST-
2010; 67(4): 291–295.

Tatjana Ristić, Vidosava B. Djordjević, Marina Deljanin-Ilić, Vladan Ćosić, Slavica Kundalić
Serum Fas/FasL levels in dependence on clinical presentations of coronary disease and their relationship with risk factors
2010; 67(7): 537–542.

Milan Jovanović, Dragan Milić, Boris Djindjić, Jovica Jovanović, Goran Stanojević, Miroslav Stojanović
Značaj D-dimera u ambulantnoj detekciji atipičnih i „nemih“ flebotromboza
2010; 67(7): 543–547.

Branislava Ivanović, Marijana Tadić, Dragan Dinčić
The effects of arterial hypertension on aortic valve stenosis
2010; 67(7): 588–592.

Žaklina Davičević, Dragan Tavčiovski, Radomir Matunović, Snježana Vukotić, Zdravko Mijailović
Značaj natriuretskih peptida u proceni težine aortne stenozе
2010; 67(8): 622–626.

Zorica Mladenović, Zdravko Mijailović, Dragan Tavčiovski, Radoje Ilić, Siniša Rusović, Zoran Trifunović, Radomir Matunović
A young soldier with syncope, shortness of breath and palpitations
2010; 67(8): 681–684.

Sandra Radenković, Milan Brajović, Gordana Konjević, Kristina Gopčević
Aktivnost želatinaza A i B u serumu bolesnika u različitim stadijumima koronarne bolesti
2010; 67(10): 825–830.

Irena Tanasković, Aleksandra Mladenović-Mihailović, Slavica Ušaj-Knežević, Vesna Stanković, Aleksandar Aleksić, Tatjana Kastratović, Aleksandra Aleksić, Zorica Lazić, Zorica Mladenović-Bogdanović, Aleksandar Živanović, Janko Djurić, Uglješa Jovičić, Marija Šorak
Histohemijska i imunohistohemijska analiza rupturisanog zida aneurizme aterosklerotične abdominalne aorte
2010; 67(12): 959–964.

Irena Vuković, Vesna Lačković, Ranko Raičević, Zorica Lazić, Zoran Milosavljević, Tatjana Kastratović, Aleksandra Mladenović Mihailović, Vesna Stanković, Milena Lačković
Recent views on cytohistological characteristics and pathogenic mechanisms of atherosclerotic lesions types I, II and III
2010; 67(12): 1007–1014.

BOLESTI KRVNOG I LIMFNOG SISTEMA

Irena Čojbašić, Lana Mačukanović-Golubović

Hematopathologic and cytogenetic findings in imatinib mesylate treated chronic myelogenous leukemia patients: 2.5 years' experience

2010; 67(10): 802–806.

Miloš Kuzmanović, Borisav Janković, Nada Rašović-Gvozdenović, Jelena Martić, Olivera Šerbić

Hemophilia in the newborn without family history – pattern of clinical presentation of three patients

2010; 67(10): 861–863.

Biljana Mihaljević, Aleksandra Sretenović, Ljubomir Jaković, Maja Peruničić Jovanović, Dragana Kovačević, Dejan Rašić, Zoran Latković

A case of primary peripheral T-cell type Non-Hodgkin lymphoma originating in the iris – clinicopathological findings

2010; 67(12): 1025–1028.

BOLESTI KOŽE I VEZIVNOG TKIVA

Snežana Minić, Gerd EK Novotny, Ljiljana Medenica, Miljana Obradović, Bratislav Stefanović, Dušan Trpinac

Two male patients with incontinentia pigmenti

2010; 67(2): 183–186.

METABOLIČKE I NUTRICIONE BOLESTI

Irena Djunić, Dragica Tomin, Maja Peruničić, Ana Vidović, Vesna Čemerikić, Vladislava Djurašinović, Ljubomir Jaković, Gradimir Janković

Dijagnostika i lečenje primarne amiloidoze

2010; 67(9): 781–785.

Dragiša Rašić, Radojica Stolić, Aleksandar Jovanović, Goran Trajković, Julijana Rašić, Saša Sovtić

Značaj koncentracije rezistina kod metabolički uslovljenih bolesti

2010; 67(12): 965–968.

BOLESTI ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA

Dragan M. Nikolić, Predrag B. Djordjević, Vesna Dimitrijević-Srećković, Marina Džingalašević, Sandra Belij, Nevena Kalezić

Influence of the purification of human adult pancreatic islets on insulin secretion

2010; 67(2): 128–131.

Tamara Dragović, Boris Ajdinović, Rajko Hrvačević, Vesna Ilić, Zvonko Magić, Zoran Anđelković, Nikola Kocev

Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism could influence renoprotective response to losartan treatment in type 1 diabetic patients with high urinary albumin excretion rate

2010; 67(4): 273–278.

Branislava Radović, Svetislav Tatić, Emilija Krajnović Jakšić, Ruben Han

Citološki nalaz kod scintigrafski afunkcijskih čvorova štitaste žlezde

2010; 67(10): 797–801.

IMUNOLOŠKE BOLESTI

Miodrag Krstić, Tamara Alempijević, Sladjana Andrejević, Maja Zlatanović, Nemanja Damjanov, Branislava Ivanović, Ivan Jovanović, Dino Tarabar, Tomica Milosavljević

Watermelon stomach in a patient with primary Sjögren's syndrome

2010; 67(3): 256–258.

Aleksandra P. Tomić-Lučić, Suzana B. Pantović, Gvozden L. Rosić, Zdravko M. Obradović, Mirko A. Rosić

Histamine index and clinical expression of rheumatoid arthritis activity

2010; 67(4): 286–290.

Aleksandra Gudović, Svetlana Spremović-Radjenović, Gordana Lazović, Jelena Marinković, Andreja Glišić, Srboljub Milićević

Autoimunske bolesti štitaste žlezde majke i komplikacije u trudnoći

2010; 67(8): 617–621.

POREMEĆAJI IZAZVANI ŽIVOTNOM SREDINOM

Miodrag Stojanović, Vladmila Bojanić, Dijana Mušović, Zoran Milošević, Dušica Stojanović, Aleksandar Višnjic, Miodrag Vučić, Ivica Milosavljević, Miroslav Vidanović

Pušenje majki u trudnoći i socioekonomski faktori kao prediktori male telesne mase na rođenju kod terminske novorođenčadi u Nišu

2010; 67(2): 145–150.

Goran Ilić, Jasmina Gligorijević, Ivica Milosavljević, Radovan Karadžić

Procena morfoloških promena jetre izazvanih zloupotrebom heroina u forenzičkoj praksi

2010; 67(5): 403–410.

Silva Dobrić

Učini svaki dan Svetskim danom bez duvanskog dima

2010; 67(6): 447–448.

Zoran Milošević, Dragan Bogdanović, Slađana Jović, Aleksandra Stanković, Suzana Milutinović, Nataša Rančić

Uticaj aerozagađenja na broj hospitalizacija zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti u Nišu

2010; 67(6): 472–479.

Lidija Kandolf Sekulović

Sunčanje ili zdravlje – izaberite sami

2010; 67(8): 613–615.

SIMPTOMI I OPŠTA PATOLOŠKA STANJA

Olga Vasović, Danijela Trifunović, Dragoslav Milošević, Nebojša Despotović

Hronična inflamacija, lipidski faktori rizika i mortalitet kod funkcijski nesamostalnih starih osoba

2010; 67(7): 562–568.

HEMIJSKE MATERIJJE I LEKOVI

SREDSTVA KOJA DELUJU NA CENTRALNI NERVNI SISTEM

Dragan M. Pavlović, Aleksandra M. Pavlović, Sanja Totić

Farmakoterapija demencija

2010; 67(5): 419–426.

IMUNOLOŠKI I BIOLOŠKI FAKTORI

Silvija Lučić, Katarina Nikoletić, Andrea Peter, Miloš A. Lučić, Dušan Jovanović
Magnetna rezonanca i scintigrafija skeleta u detekciji koštanih metastaza: komparativna studija
2010; 67(6): 453–458.

Ivica Pejčić, Svetislav Vrbić, Sladjana Filipović, Mirjana Šćekić, Ivan Petković,
Ljiljana Pejčić, Nebojša Djenić
Značaj praćenja serumskih tumorskih markera kod metastatskih karcinoma nepoznatog primarnog ishodišta
2010; 67(9): 723–731.

Željko Laušević, Goran Vuković, Biljana Stojimirović, Jasna Trbojević-Stanković,
Vladimir Resanović, Mirjana Laušević
Kinetics of C-reactive protein, interleukin-6 and -10, and phospholipase A₂-II in severely traumatized septic patients
2010; 67(11): 893–897.

FARMACEUTSKI PREPARATI

Ankica Jelenković
Lažirani lekovi i drugi preparati i sredstva: osvrt na prevenciju i lečenje gripa, uključujući grip A(H1N1) 2009
2010; 67(6): 501–506.

ANALITIČKE, DIJAGNOST. I TERAP. TEHNIKE I OPREMA**DIJAGNOSTIKA**

Biljana Prcović
Značaj transezofagusne ehokardiografije u proceni stenozе aortne valvule
2010; 67(1): 7–12.

Goran Šijan, Jefta Kozarski, Dara Stefanović, Mikica Lalković, Saša Milićević, Goran Stanković
Validnost ultrazvučnog nalaza u identifikaciji metastatski izmenjenih regionalnih limfnih čvorova kod bolesnika sa melanomom kože
2010; 67(1): 25–31.

Marija Šorak, Aleksandar Živanović, Mirjana Varjačić, Goran Lukić, Goran Babić
Ultrazvučno dijagnostikovana encefalokela fetusa u 13. nedelji gestacije
2010; 67(1): 69–72.

Ivan Stefanović, Bojana Dačić, Saša Novak, Dragan Veselinović, Predrag Jovanović, Boban Džunić, Branislav Tomašević
Topografska lokalizacija intraokularnih stranih tela B-skenom ultrazvuka
2010; 63(3): 213–215.

Miloš A. Lučić, Katarina M. Koprivšek, Viktor Till, Zoran Vesić
Dinamička magnetna rezonanca likvorskog toka unutar cerebralnog akvedukta različitim FISP 2D sekvencama
2010; 67(5): 357–363.

Snežana Babac, Mirjana Petrović Lazić, Milica Tatović, Vesna Stojanović-Kamberović, Zoran Ivanković
Otoakustičke emisije u ispitivanju sluha kod dece
2010; 67(5): 379–385.

Živorad N. Savić, Lazar Davidović, Dragan Sagić, Milan D. Brajović, Srdjan S. Popović, Milija Mijailović
Podudarnosti građe plaka posmatrane kolor doplerom i multidetektorskom kompjuterizovanom tomografijom sa intraoperativnim nalazom kod stenozne unutrašnje karotidne arterije
2010; 67(6): 449–452.

Silvija Lučić, Katarina Nikoletić, Andrea Peter, Miloš A. Lučić, Dušan Jovanović
Magnetna rezonanca i scintigrafija skeleta u detekciji koštanih metastaza: komparativna studija
2010; 67(6): 453–458.

Vladica Vasiljević, Ljubo Marković, Jasenka Vasić-Vilić, Djura Mihajlović, Bojan Nikolić, Saša Milošević
Akcesorne kosti stopala – radiološka analiza učestalosti
2010; 67(6): 469–472.

Aleksandar Jurišić, Žaklina Jurišić, Vladimir Pažin, Mladenko Vasiljević, Svetlana Janković-Ražnatović, Svetlana Dragojević-Dikić
Fetalni cerebralno-umbilikalni dopler odnos u predviđanju fetalnog distresa kod trudnica sa preeklampsijom
2010; 67(6): 487–492.

Ana Kostić, Andjelka Slavković, Zoran Marjanović, Jelica Madić, Marijana Krstić, Dragoljub Živanović, Danijela Djerić
Ocena primene Alvarado skora i C-reaktivnog proteina u dijagnostici akutnog apendicitisa kod dece
2010; 67(8): 644–648.

Milica Zlatković, Miodrag Jovanović, Dragana Djordjević, Slavica Vučinić
Brzo simultano određivanje organofosfornih pesticida u humanom serumu i urinu metodom tečne hromatografije sa masenom spektrometrijom
2010; 67(9): 717–722.

Zoran Komazec, Slobodanka Lemajić-Komazec, Rajko Jović, Čongor Nadj, Ljiljana Jovančević, Slobodan Savović
Comparison between auditory steady-state responses and pure-tone audiometry
2010; 67(9): 761–765.

Branka Trifković, Aleksandar Todorović, Vojkan Lazić, Miroslav Draganjac, Nemanja Mirković, Bojan Jokić
Preciznost optičkih metoda skeniranja Cerec[®] 3D sistema u postupku izrade keramičkih inleja
2010; 67(10): 812–818.

Biljana Ćirić, Dušan Jandrić, Vesna Kilibarda, Jasmina Jović-Stošić, Viktorija Dragojević-Simić, Slavica Vučinić
Simultano određivanje amoksicilina i klavulanske kiseline u humanoj plazmi metodom tečne hromatografije sa elektrosprej jonizacijom i masenom spektrometrijom (UPLC/MS)
2010; 67(11): 887–892.

Olivera Šveljo, Katarina Koprivšek, Miloš A. Lučić, Ljubodrag Minić
Funkcionalna magnetna rezonanca u ispitivanju adaptacije moždane kore kod bolesnika sa niskogradusnim gliomom
2010; 67(11): 941–944.

Goran Stanojević, Petar Bošnjaković, Miroslav Stojanović, Milan Jovanović, Branko Branković, Milan Radojković, Vuka V. Katić
Preoperativna identifikacija mesta krvarenja uzrokovanog angiодisplazijom tankog creva uz pomoć selektivne arteriografije i aplikacije metilenskog plavog
2010; 67(12): 1029–1032.

TERAPIJSKE PROCEDURE

Nebojša Mujović, Miodrag Grujić, Stevan Mrđa, Aleksandar Kocijančić, Tatjana Potpara, Marija Polovina, Nataša Mujović

Uloga radiofrekventne kateter ablacije akcesornog puta u sekundarnoj prevenciji malignih tahiaritmija kod bolesnika sa Wolff-Parkinson-White sindromom

2010; 67(1): 48–54.

Radojica Stolić, Slobodanka Mitrović, Dragica Stolić, Nebojša Mitić

Rane patohistološke promene kod disfunkcije arteriovenske fistule za hemodijalizu

2010; 67(1): 65–68.

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

Određivanje efekata hiperbarične oksigenacije u terapiji hronične okluzivne bolesti arterija donjih ekstremiteta metodom perfuzione scintigrafije

2010; 67(4): 279–285.

Svetlana Spremović-Radjenović, Aleksandra Gudović, Gordana Lazović

Rekombinantni luteinizirajući hormon kod bolesnica sa lošim odgovorom u toku postupka vantelesne oplodnje

2010; 67(7): 569–572.

Aleksandar Djurović, Dragan Marić, Zorica Brdareski, Ljubica Konstantinović,

Sašo Rafajlovski, Slobodan Obradović, Radoje Ilić, Zdravko Mijailović

Sexual rehabilitation after myocardial infarction and coronary bypass surgery:

Why do we not perform our job?

2010; 67(7): 579–587.

Nenad Ratković, Radoslav Romanović, Aleksandra Jovelić, Branko Gligić, Sašo Rafajlovski, Danilo Vojvodić, Slobodan Obradović

Urgentna perkutana koronarna intervencija dovodi do pada serumske koncentracije solubilnog CD40 liganda

2010; 67(9): 732–740.

Mirjana Kocić, Milica Lazović, Irena Dimitrijević, Dragan Mančić, Anita Stanković

Procena terapijskog efekta lasera male snage i interferentnih struja kod bolesnika sa kompleksnim regionalnim bolnim sindromom primenom infracrvene termovizijske kamere

2010; 67(9): 755–760.

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

Saša Sovtić, Gordana Šubarić-Gorgieva

Carotid ultrasonographic parameters as markers of atherogenesis and mortality rate in patients on hemodialysis

2010; 67(11): 916–922.

ANESTEZIJA I ANALGEZIJA

Ivana Budić, Dušica Pavlović, Tatjana Cvetković, Nina Djordjević, Dušica Simić,

Irina Milojević, Miodrag Stojanović

The effects of different anesthesia techniques on free radical production after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury at children's age

2010; 67(8): 659–664.

OPERATIVNE HIRURŠKE PROCEDURE

Snježana Milićević, Duško Vasić

Uticaj hirurškog lečenja benigne hiperplazije prostate na simptome mokrenja i punjenja mokraćne bešike

2010; 67(1): 55–58.

Goran Stevanović, Boban Djordjević, Marija Daković, Srbobran Trenkić, Danilo Stojiljković, Slavica Jeremić, Jadranka Paravina, Irena Janković, Zoran Golubović, Igor Smiljković

Septokutani (fasciokutani) perforatori potkolenice – anatomska studija i klinički značaj

2010; 67(2): 136–144.

Radoje Čolović

Sudskomedicinski aspekti operativnih povreda žučnih vodova

2010; 67(2): 176–178.

Ivica Medenica, Milan Luković, Dragan Radoičić

Reviziona artroplastika kuka Waldemar Link *custom* totalnom endoprotezom

2010; 67(2): 179–182.

Marijan Novaković, Marija Lukač, Jefta Kozarski, Nenad Stepić, Boban Djordjević, Dejan Vulović, Milica Rajović, Boško Milev, Saša Milićević

Principles of surgical treatment of congenital, developmental and acquired female breast asymmetries

2010; 67(4): 313–320.

Darko Mirković, Miroslav Mitrović, Milan Jovanović

Portosistemska šant u lečenju portne hipertenzije

2010; 67(4): 321–328.

Milanko Milojević, Siniša Avramović, Bratislav Kostić, Jelena Sotirović, Aleksandar Perić

Endoskopska dakriocistorinostomija

2010; 67(6): 463–467.

Mirjana Nagulić, Igor Nikolić, Emilija Manojlović-Gačić, Milica Skender-Gazibara

Multiple cavernous hemangiomas of the orbit: separate occurrence within a 24-year period

2010; 67(6): 507–510.

Vladimir Bančević, Predrag Aleksić, Novak Milović, Branko Košević,

Zoran Čampara, Dušica Stamenković

Porast zapremine rezidualnog urina i kapaciteta u ortotopnoj ileumskoj neobešici – poređenje standardne i modifikovane tehnike

2010; 67(7): 558–561.

Ivan Ignjatović, Predrag Kovačević, Nina Medojević, Milan Potić, Vladimir Milić

Reconstruction of the penile skin loss due to “radical” circumcision with a full thickness skin graft

2010; 67(7): 593–595.

Milan B. Jovanović, Ljiljana Čvorović, Rastislav Poljovka, Aleksandar Oroz, Ljubomir Pavićević

Retke lokalizacije ekstrakranijalnih švanoma glave i vrata

2010; 67(7): 596–599.

Svetozar Sečen, Nebojša Moljević, Milivoje Vuković, Ljiljana Somer

Patohistološki nalaz kao prognostički faktor ishoda operativnog lečenja karcinoma debelog creva

2010; 67(8): 638–643.

Dimitrije Jeremić, Saša Vojinović, Goran Marušić, Ivan Levakov, Srdjan Živojinović

Radikalna cistektomija – analiza postoperativnog toka

2010; 67(8): 649–652.

Ivan Marjanović, Miodrag Jevtić, Sidor Mišović, Miodrag Čolić, Uroš Zoranović, Momir Šarac, Siniša Rušević, Milan Jovanović

Morbiditet i mortalitet u ranom postoperativnom toku kod elektivne rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte endovaskularnom i otvorenom hirurškom tehnikom

2010; 67(8): 665–673.

Boško Milev, Darko Mirković, Mihailo Bezmarević, Sidor Mišović, Miroslav Mitrović, Milan Jovanović, Liljana Mirković, Borka Milev, Dejan Radenković

Intraabdominalna hipertenzija i abdominalni kompartiment sindrom

2010; 67(8): 674–680.

Zoran Golubović, Vojkan Stanić, Srbobran Trenkić, Predrag Stojiljković, Goran Stevanović, Aleksandar Lešić, Ivan Golubović, Dragan Milić, Aleksandar Višnjić, Stevo Najman

Penetrantna povreda pluća i multiple povrede donjih ekstremiteta izazvanih gelerima avionske bombe

2010; 67(8): 688–693.

Siniša Avramović, Miroslav Vukosavljević, Mirjana Jančićević-Petrović, Nenad Petrović, Mirko Resan

Implantacija savitljivih monoblok sočiva posle ruptуре zadnje kapsule tokom fakoemulzifikacije

2010; 67(12): 1003–1006.

ISTRAŽIVAČKE METODE

Smiljana Matić, Novak Stamatović, Zoran Lazić, Aleksandra Petković-Ćurčin, Marija Bubalo, Danilo Vojvodić, Dragan Djurdjević

Uticaj metode ugradnje dentalnih implantata na periimplantatni epitelni pripoj – eksperimentalna studija na psima

2010; 67(3): 236–242.

STOMATOLOGIJA

Branko Mihailović, Miloš Duka, Milan Miladinović, Biljana Vujičić, Lana Mačukanović-Golubović

Stanja koja izazivaju prekomerno krvarenje važna za stomatološku praksu

2010; 67(1): 59–64.

Nenad Nedeljković, Ivana Šćepan, Branislav Glišić, Evgenija Marković

Dentoalveolarni terapijski efekti Herbst aparata i aktivatora kod osoba u postpubertetskom uzrastu sa malokluzijom klase II/1

2010; 67(2): 170–157.

Goran Jovanović, Nikola Burić, Dragan Mihailović, Miloš Tijanić

Marsupijalizacija i enukleacija keratocističnog odontogenog tumora uz primenu Karnojevog rastvora

2010; 67(5): 431–435.

Zoran Tatić, Novak Stamatović, Marija Bubalo, Snežana Jančić, Alek Račić, Nikola Miković, Natalija Tatić, Mia Rakić

Uticaj resorptivne membrane humanog porekla na regeneraciju koštanog tkiva – patohistološka studija

2010; 67(6): 480–486.

Dragana Puzović, Snježana Čolić

Sudskomedicinsko tumačenje preloma tubera gornje vilice nastalog prilikom vađenja zuba

2010; 67(9): 777–780.

OPREMA I POTROŠNI MATERIJALI

Branko Ristić, Zoran Popović, Dragan Adamović, Goran Devedžić

Izbor biomaterijala u ortopedskoj hirurgiji

2010; 67(10): 847–855.

Miroslav Stojanović, Milan Radojković, Goran Stanojević

Primena linearnog radiofrekventnog noža u resekciji jetre

2010; 67(1): 910–915.

PSIHIJARIJA I PSIHOLOGIJA

PONAŠANJE I MEHANIZMI PONAŠANJA

Ljiljana Samardžić, Gordana Nikolić, Grozdanko Grbeša, Maja Simonović, Tatjana Milenković
Povezanost nepovoljnih iskustava u detinjstvu sa psihijatrijskim poremećajima i agresivnošću kod odraslih
2010; 67(8): 653–658.

Mirjana Arandjelović, Ivana Ilić, Sladjana Jović
Burnout i kvalitet života kod radnika u prehrambenoj industriji – pilot studija u Srbiji
2010; 67(9): 705–711.

Sreten Vićentić, Aleksandar Jovanović, Bojana Dunjić, Zorana Pavlović, Milutin Nenadović, Nenad Nenadović
Profesionalni stres kod lekara opšte prakse i psihijatara – nivo psihičkog distresa i rizika od burnout sindroma
2010; 67(9): 741–746.

PSIHOLOŠKI FENOMENI I PROCESI

Gordana Dedić, Slaviša Djurdjević, Boris Golubović
Psychological assessment of persons following suicide attempt by self-poisoning
2010; 67(2): 151–10.

Gordana Dedić, Milivoje Panić
Faktori rizika od samoubistva kod profesionalnih vojnih lica u Vojsci Srbije
2010; 67(4): 303–312.

Željko Špirić, Goran Opačić, Vladimir Jović, Radomir Samardžić, Goran Knežević, Gordana Mandić-Gajić, Milorad Todorović
Polne razlike kod žrtava ratne torture s obzirom na vrste mučenja i psihološke posledice
2010; 67(5): 411–10.

Gordana Dedić, Milivoj Panić
Faktori rizika od samoubistva kod vojnika Vojske Srbije
2010; 67(7): 548–557.

MENTALNI POREMEĆAJI

Žana Stanković, Miroslava Jašović-Gašić
Komorbiditet depresije i dijabetesa tipa 2 – faktori rizika i klinički značaj
2010; 67(6): 493–500.

Gordana Nikolić, Ivan Tasić, Snežana Manojlović, Ljiljana Samardžić, Suzana Tošić, Zoran Ćirić
Psihijatrijski sindromi udruženi sa atipičnim bolom u grudima
2010; 67(7): 530–536.

BIOLOŠKE NAUKE

BIOHEMIJSKI FENOMENI, METABOLIZAM I ISHRANA

Aleksandar Klašnja, Miodrag Drapšin, Damir Lukač, Patrik Drid, Slavko Obadov, Nikola Grujić
Comparative analysis of two different methods of anaerobic capacity assessment in sedentary young men
2010; 67(3): 220–224.

Nadja Vasiljević, Sonja Radaković, Slavica Radjen, Zoran Marmut

New nutrition recommendations for healthy aging

2010; 67(4): 329–331.

Dejan Madić, Borislav Obradović, Miroslav Smajić, Jelena Obradović, Dušan Marić,

Ksenija Bošković

Status of bone mineral content and body composition in boys engaged in intensive physical activity

2010; 67(5): 386–390.

GENETSKI FENOMENI

Darko Antić, Marija Denčić-Fekete, Dragica Tomin, Irena Djunić

Monosomy 12 and deletion of 13q34 in a case of chronic lymphocytic leukemia with concomitant lung cancer

2010; 67(10): 864–866.

SOCIOLOŠKE NAUKE I OBRAZOVANJE

DRUŠTVENE NAUKE

Svetozar Čiplić, Milutin Djuričić, Ivan Bulatović, Dušan Spasojević

Ljudska prava i medicina

2010; 67(9): 771–773.

TEHNOLOGIJA, INDUSTRIJA, POLJOPRIVREDA

TEHNOLOGIJA, INDUSTRIJA I POLJOPRIVREDA

Vinka Filipović, Slavica Cievarić, Velimir Štavljanin, Vesna Damnjanović, Zoran Radojičić, Nevenka Žar-
kić Joksimović, Aleksandra Gogić

Influence of healthcare institution managers' proactive approach to communication activities on patient satisfaction

2010; 67(4): 267–271.

Vladan Radosavljević, Ksenija Stojković, Radivoje Anđelković, Marko Andrejić

Agroterorizam kao aktuelni izazov

2010; 67(11): 933–940.

HRANA I NAPICI

Ljiljana Trajković-Pavlović, Budimka Novaković, Mirjana Martinov-Cvejin, Vera Gusman, Sanja Bijelović,
Nataša Dragnić, Dragana Balać

How a routine checking of *Escherichia coli* in retailed food of animal origin can protect consumers against exposition to *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*?

2010; 67(8): 627–633.

Ivana Tadić, Ljiljana Tasić, Brižita Djordjević, Tatjana Kundaković, Milan Rakić,

Nataša Bogavac-Stanojević

Analiza upotrebe dijetetskih suplemenata za smanjenje telesne mase

2010; 67(10): 831–838.

HUMANISTIČKE OBLASTI (ISTOR. UMETNOSTI, LITERATURA)

Suzana Matejić, Vujadin Otašević
Ethics and deontology in forensic medicine
2010; 67(9): 774–776.

Aleksandar Ljubić
Nobelova nagrada za fiziologiju ili medicinu u 2010. godini
2010; 67(11): 881–882.

INFORMATIKA

Silva Dobrić
Po jutru se dan poznaje
2010; 67(1): 5–6.

Silva Dobrić
Novi urednici Vojnosanitetskog pregleda
2010; 67(3): 121–122.

Silva Dobrić
Autor godine Vojnosanitetskog pregleda za 2009.
2010; 67(3): 200–202.

Silva Dobrić
Datumi za pamćenje
2010; 67(5): 353–355.

OSOBE (PROFESIJE, OSOBINE, SKLONOSTI)

OBJEKTI, OPREMA, KADAR I SLUŽBE ZDR. ZAŠTITE

Silva Dobrić
Crne mrlje na belom mantilu
2010; 67(9): 703–704.

EKONOMIJA I ORGANIZACIJE ZDRAVSTVENE ZAŠTITE

Milena Gajić-Stevanović, Nevenka Teodorović, Snežana Dimitrijević, Dragan Jovanović
Ispitivanje finansijskih tokova u zdravstvenom sistemu Republike Srbije u periodu od 2003. do 2006. godine
2010; 67(5): 397–402.

RATNA MEDICINA

KADAR

Rade R. Babić, Gordana Stanković Babić
Pedeset godina od smrti akademika dr Đorđa P. Nešića
2010; 67(4): 339–344.

Mirjana Krotin, Jelisaveta Milenković Krotin, Marija Zdravković

Triple Björk-Shiley valve – more than 30 years of asymptomatic functioning: to the memory of late Academic Prof. Isidor Papo and the 45th anniversary of the first valve implantation in Yugoslavia
2010; 67(8): 685–687.

SANITETSKE JEDINICE I USTANOVE

Elizabeta Ristanović

Sto šezdeset šest godina Vojnomedicinske akademije u Beogradu – tradicija koja obavezuje
2010; 67(3): 195–199.

Aleksandar S. Nedok

Vojni sanitet tokom operacija Srpske vojske u severnoj Albaniji 1912–1913. godine
2010; 67(12): 1033–1037.

PREVENTIVNA MEDICINA

Vladan Radosavljević, Ksenija Stojković, Marko Andrejić, Srđan Marković

Prevenција zaraznih bolesti u Vojsci Srbije
2010; 67(3): 243–248.



INDEKS AUTORA

Adamović Dragan	847	Bokonjić Dubravko	995
Ajdinović Boris	273	Bokor-Bratić Marija	766
Ajdković Zorica	839	Bokun Radmila	995
Aleksić Aleksandar	959	Bošković Ksenija	386
Aleksić Predrag	558, 995	Bošnjaković Petar	1029
Aleksić Zoran	898	Brajić D. Milan	449
Alempijević Djordje	297	Brajić Milan	825
Alempijević Tamara	256, 332	Branković Branko	1029
Andjelković Nebojša	375	Brdareski Zorica	579
Andjelković Radivoje	933	Brkić Snežana	1015
Andjelković Zoran	273	Brzački Vesna	991
Andrejević Sladjana	256	Bubalo Marija	236, 480
Andrejić Marko	243, 933	Bučan Vesna	995
Antić Darko	864	Budić Ivana	659
Antić Slobodan	42	Budišić Ljiljana	883
Antunović Marija	19	Bulatović Ivan	771
Antunović Mirjana	995	Burić Nikola	431
Arandjelović Mirjana	705	Butorajac Josip	995
Argirović Rajka	807	Čampara Zoran	558
Arsić Biljana	249	Čanković Miloš	766
Arsić Stojanka	839	Čekanac Radovan	369
Arsović Nenad	209	Čekerevac Ivan	36
Ašanin Bogdan	19	Čemerikić Vesna	781
Avramović Siniša	463, 1004	Četković Mila	297
Babac Snežana	379	Cicvarić Slavica	267
Babić Goran	69	Cigić Tomislav	945
Babić R. Rade	339	Čiplić Svetozar	771
Babović Ivana	807	Čirić Biljana	887
Balać Dragana	627	Čirić Zoran	530
Balint Bela	995	Čirić Zorica	364
Bančević Vladimir	558, 995	Čizmić Milica	279
Bašić Dijana	42	Čojbašić Irena	802
Begić Vera	856	Čokanović Vesna	819
Belij Sandra	128	Čolić Miodrag	665, 995
Bezmarević Mihailo	674	Čolić Snježana	777
Bijelović Sanja	627	Čolović Radoje	176
Bjelanović Zoran	995	Ćosić Vladan	537
Bobić Radovanović Anica	336	Čukić Zoran	995
Bogavac Mirjana	883	Čupurdija Vojislav	36
Bogavac-Stanojević Nataša	831	Cvetković Tatjana	659
Bogdanović Dragan	472	Dačić Krnjaja Bojana	32, 213, 856
Bojanić Vladmila	145	Daglar Elmedina	819
Bojić Danijela	332	Daković Marija	136
Bojović Dragica	819	Damjanov Nemanja	256
Bojović-Jović Dragana	249	Damnjanović Vesna	267

Danijela Radojković	42	Dulović Olga	523
Dapčević Branka	166	Dunjić Bojana	741
Dapčević Branka	332	Džingalašević Marina	128
Davičević Žaklina	622	Džunić Boban	159, 213
Davidović Lazar	449	Elaković Dejan	995
Davidović Vukosava	573	Ercegovac Marko	427
Dedić Gordana	151, 303, 548	Filipović Nikola	995
Delić Dragan	903	Filipović Sladjana	723
Deljanin-Ilić Marina	537	Filipović Vinka	267
Denčić-Fekete Marija	864	Folić Marko	819
Despotović Nebojša	562	Gajanin Radoslav	747
Devedžić Goran	847	Gajanin Vesna	747
Dimitrijević Irena	755	Gajić-Stevanović Milena	397
Dimitrijević Jovan	995	Garalejić Eliana	249
Dimitrijević Milovan	209	Gligić Branko	732
Dimitrijević Radmila	1015	Gligorijević Jasmina	403
Dimitrijević Snežana	397	Gligorijević Jasmina	459
Dimitrijević-Srećković Vesna	128	Glišić Andreja	617
Dinčić Dragan	588	Glišić Branislav	170
Djenić Nebojša	723	Gogić Aleksandra	267
Djerić Danijela	644	Golubović Boris	151
Djilvesi Djula	945	Golubović Ivan	688
Djindjić Boris	543	Golubović Mileta	19
Djonović Nela	229	Golubović Slavica	364
Djordjević B. Predrag	128	Golubović Zoran	136, 688
Djordjević B. Vidosava	537	Gopčević Kristina	825
Djordjević Biljana	459	Grbeša Grozdanko	653
Djordjević Boban	136, 313	Grujić Miodrag	48, 132
Djordjević Brižita	831	Grujić Nikola	220
Djordjević Dragana	717	Gudović Aleksandra	569, 617
Djordjević Ivanka	364	Gudović Radmila	712
Djordjević Jelena	166, 332	Gusman Vera	627
Djordjević Nina	659	Gvozdrenović Eleonora	523
Djukić Vojko	209	Han Ruben	797
Djunić Irena	781, 864	Horvat Igor	945
Djurašinović Vladislava	781	Hrvačević Rajko	273, 995
Djurđević Dragan	236	Ignjatović Dragan	995
Djurđević Slaviša	151	Ignjatović Ivan	593
Djurić J Uglješa	959	Ignjatović Ljiljana	995
Djurić Mirna	511	Ignjatović Snežana	229
Djurić Stojanka	203	Ilić Dragana	839
Djurić Vanja	203	Ilić Goran	403
Djuričić Milutin	771	Ilić Ivana	705
Djurović Aleksandar	579	Ilić Mihailo	225
Dobrić Silva	5, 121, 200, 353, 447, 703, 995	Ilić Radoje	579, 681
Draganjac Miroslav	812	Ilić Vesna	273
Dragnić Nataša	627	Irić-Ćupić Violeta	291
Dragojević-Dikić Svetlana	487	Ilić Ivan	42
Dragojević-Simić Viktorija	887	Ivanković Zoran	379
Dragović Tamara	273	Ivanović Branislava	256, 588
Drapšin Miodrag	220	Jaković Ljubomir	781, 1025
Drašković Miroljub	995	Jakovljević Lj. Vladimir	229
Drašković Nada	995	Jančić Snežana	480
Drašković-Pavlović Biljana	995	Jandrić Dušan	887, 995
Drid Patrik	220	Janićijević-Petrović Mirjana	1004
Dudvarski Zoran	209	Janjić Dejan	1021
Duka Miloš	55	Janković Borisav	861
Dujić Aleksandar	995	Janković Gradimir	781

Janković Irena	136	Koprivšek Katarina	941
Janković Marija	819	Koprivšek M. Katarina	357
Janković Saša	898	Košević Branko	558, 995
Janković Slavko	427	Kostić Ana	644
Janković Slobodan	819	Kostić Bratislav	463
Janković Terzić Katarina	856	Kostić Kristina	747
Janković-Ražnatović Svetlana	487	Kostov Miloš	252
Janošević Ljiljana	209	Kovačević Dragana	1025
Jašović-Gašić Miroslava	493	Kovačević Predrag	593
Jelenković Ankica	501	Kovačević Zoran	995
Jelovac Drago	19	Kovačević-Pavićević Dragana	523
Jeremić Dimitrije	649	Kozarski Jefta	25, 313
Jeremić Slavica	136	Krajnović Jakšić Emilija	797
Ješić Snežana	209	Krivokuća Zdenka	747
Jevtić Miodrag	279, 665, 995	Kronja Goran	995
Jokić Aleksandar	573	Krotin Mirjana	685
Jokić Bojan	812	Krstić Marijana	644
Jovančević Ljiljana	761	Krstić Milena	369
Jovanović Aleksandar	741, 916, 965	Krstić Miodrag	256, 332
Jovanović Dragan	397, 995	Krstonošić Bojana	712
Jovanović Dragutin	375, 923	Kuljić-Kapulica Nada	375, 923, 995
Jovanović Dušan	453	Kundaković Tatjana	831
Jovanović Goran	431	Kundalić Slavica	537
Jovanović Ivan	256	Kuzmanović Miloš	861
Jovanović Jovica	543	Lačković Milena	1007
Jovanović Milan	279, 321, 543, 596, 665, 674, 1029	Lačković Vesna	1007
Jovanović Miloš	32, 983	Lalković Mikica	25
Jovanović Miodrag	717	Latković Zoran	336, 1025
Jovanović Predrag	32, 159, 213	Laudanović Dragomir	819
Jovelić Aleksandra	732	Laušević Mirjana	893
Jović Jelena	511	Laušević Željko	893
Jović Marina	291	Lavrnić Slobodan	427
Jović Rajko	761	Lazić Vojkan	812
Jović Sladjana	472, 705	Lazić Zoran	236
Jović Vladimir	411	Lazić Zorica	36, 959, 1007
Jović-Stošić Jasmina	887	Lazović Gordana	569, 617
Jurišić Aleksandar	487	Lazović Milica	755
Jurišić Žaklina	487	Lekić Dragana	249
Kadija Marko	225	Lemajić-Komazec Slobodanka	761
Kalezić Nevena	128	Lešić Aleksandar	688
Kandolf Sekulović Lidija	613	Levakov Ivan	649
Karadžić Radovan	403	Ljubić Aleksandar	881
Karagülle Zeki	573	Lončar Dragan	216
Karan Željko	995	Lučić A. Miloš	357, 453, 941
Kastratović Tatjana	959, 1007	Lučić Silvija	453
Katanić Nataša	523	Lukač Damir	220
Katić V. Vuka	1029	Lukač Marija	313
Kilibarda Vesna	887	Lukić Goran	69
Kitanović Gordana	36	Lukić Vladan	819
Klašnja Aleksandar	220	Lukić Zoran	995
Knežević Goran	411	Luković Milan	179
Kocev Nikola	273	Macanović Biljana	249
Kocić Mirjana	755	Mačukanović-Golubović Lana	55, 802
Kocijančić Aleksandar	48	Madić Dejan	386
Kojadinović Željko	945	Madić Jelica	644
Komazec Zoran	761	Magić Zvonko	273, 995
Konjević Gordana	825	Malobabić Slobodan	123
Konstantinović Ljubica	579	Mančić Dragan	755

Mandić-Gajić Gordana	411	Milošević T. Nebojša	712
Manojlović Radovan	225, 297	Milošević Zoran	145, 472
Manojlović Snežana	530	Milošković R. Vladana	13
Manojlović-Gačić Emilija	507	Milović Novak	558, 995
Marenović Tomislav	995	Milutinović Suzana	472
Marić Daniela	1015	Minić Ljubodrag	941
Marić Dragan	579	Minić Snežana	183
Marić Dušan	386	Mirković Darko	321, 674
Marić L. Dušica	712	Mirković Liljana	674
Marić Mihailo	995	Mirković Nemanja	812
Marinković Jelena	132, 617	Mišković Vesna	819
Marjanović Ivan	665	Mišović Sidor	665, 674, 995
Marjanović Zoran	644	Mitić Nebojša	65
Marković Evgenija	170	Mitrović Miroslav	321, 674
Marković Ljubo	469	Mitrović Nikola	903
Marković Srdjan	243	Mitrović Predrag	977
Marković-Denić Ljiljana	634	Mitrović Slobodanka	65
Marmut Zoran	329	Mladenović Bojan	991
Martić Jelena	861	Mladenović Jovan	369
Martinov-Cvejin Mirjana	627	Mladenović Mihailović Aleksandra	1007
Marušić Goran	649	Mladenović Violeta	291
Matejić Suzana	774	Mladenović Zorica	681
Matić Smiljana	236, 898	Mladenović-Bogdanović Zorica	807, 959, 977
Matunović Radomir	622, 681	Mladenović-Mihailović Aleksandra	959, 977
Medenica Ivica	179	Mocović Dejan	995
Medenica Ljiljana	183	Moljević Nebojša	638
Medojević Nina	593	Mrđa Stevan	48
Mihailović Branko	55	Mušović Dijana	145
Mihailović Dragan	431, 991	Mujović Nataša	48
Mihajlović Djura	469	Mujović Nebojša	48
Mihajlović Ilona	928	Nadj Čongor	761
Mihajlović Sunčica	1021	Nagorni Aleksandar	991
Mihaljević Biljana	1025	Nagulić Mirjana	297, 507
Mijailović Milija	449	Najman Stevo	688
Mijailović Zdravko	579, 622, 681	Nedeljković Nenad	170
Mijušković Mirjana	995	Nedok S. Aleksandar	1033
Miković Nikola	480	Nenadić Dane	252
Miladinović Milan	55	Nenadović Milutin	741
Milašin Jelena	898	Nenadović Nenad	741
Milavić-Vujković Vesna	995	Nikoletić Katarina	453
Milenković Krotin Jelisaveta	685	Nikolić Bojan	469
Milenković Tatjana	653	Nikolić Gordana	530, 653
Milev Borka	674	Nikolić Igor	297, 507
Milev Boško	313, 674	Nikolić Jelena	523
Milić Dragan	543, 688	Nikolić M. Dragan	128
Milić Rade	867	Nikolić Nebojša	898
Milić Vladimir	593	Novak Saša	213
Milićević Saša	25, 313	Novaković Budimka	627
Milićević Snježana	55	Novaković Marijan	313
Milićević Srboljub	617	Novković Ljiljana	36
Miličić Biljana	898	Novotny EK Gerd	183
Milojević Irina	659	Nožić Darko	923
Milojević Milanko	463	Obadov Slavko	220
Milosavljević Ivica	145, 403	Obradović Borislav	386
Milosavljević Tomica	256	Obradović Jelena	386
Milosavljević Zoran	1007	Obradović M. Zdravko	286
Milošević Dragoslav	562	Obradović Miljana	183
Milošević Saša	469	Obradović Slobodan	579, 732

Obrenčević Katarina	995	Považan Djordje	511
Olgica Gajović	36	Prcović Biljana	7
Opačić Goran	411	Projović Ivana	819
Opalić Jasna	807	Protić Marjana	332
Oroz Aleksandar	596	Pucar Dragan	279
Ostojić Gordana	995	Puzović Dragana	777
Ostojić Miodrag	132	Račić Alek	480
Otašević Vujadin	774	Radaković Sonja	329
Panić Milivoje	303, 548	Radenković Dejan	674
Pantović B. Suzana	286	Radenković Sandra	825
Papić Vladimir	945	Radenković Saša	42
Paravina Jadranka	136	Radičević Aleksandra	459
Paunić Zoran	995	Radjen Slavica	329
Pavićević Ljubomir	596	Radjenović-Petković Tatjana	42
Pavlica Dušan	898	Radoičić Dragan	179
Pavlović Dejan	249	Radojčić Dragana	634
Pavlović Dušica	659	Radojević Milorad	995
Pavlović M. Aleksandra	419	Radojičić Zoran	267, 807
Pavlović M. Dragan	419	Radojković Milan	42, 910, 1029
Pavlović Miljana	1021	Radosavljević Vladan	243, 933
Pavlović Miloš	252	Radovanović Spurnić Aleksandra	523, 903
Pavlović Snežana	1021	Radović Branislava	797
Pažin Vladimir	487	Rafajlovski Sašo	123, 579, 732
Pejčić Ivica	723	Raičević Ranko	995, 1007
Pejčić Ljiljana	723	Raičević-Sibinović Suzana	991
Pejčić Tatjana	364	Rajić Radmila	923
Pekmezović Tatjana	573	Rajović Milica	313
Pendjer Ivica	209	Rakić Mia	480, 898
Perić Aleksandar	463	Rakić Milan	831
Perić Predrag	839	Rančić Nataša	472
Perić Vladan	916	Ranisavljević Milan	883
Peruničić Jovanović Maja	781, 1025	Rašić Dejan	1025
Pervulov Svetozar	995	Rašić Dragiša	965
Pešić Milica	42	Rašić Julijana	965
Pešut P. Dragica	13	Rašović-Gvozdinović Nada	861
Peter Andrea	453	Ratković Nenad	732
Petković Ivan	723	Resan Mirko	1004
Petković-Ćurčin Aleksandra	236	Resanović Vladimir	893
Petrović Aleksandar	159, 459	Ristanović Dušan	712
Petrović Lazić Mirjana	379	Ristanović Elizabeta	200, 923
Petrović Marijana	995	Ristić Aleksandar	427
Petrović Marina	36	Ristić Branko	847
Petrović Milan	19	Ristić Tatjana	537
Petrović Milica	995	Romanović Radoslav	732
Petrović Milija	995	Romić Predrag	995
Petrović Nadežda	819	Rosić A. Mirko	286
Petrović Nenad	1004	Rosić L. Gvozdin	286
Pilčević Dejan	995	Rosić Mirko	291
Plavec Goran	867	Rusović Siniša	665, 681, 995
Plećaš Darko	807	Sagić Dragan	449
Plešinac Snežana	807	Samardžić Ljiljana	530, 653
Poljovka Rastislav	596	Samardžić Radomir	411
Polovina Marija	48, 132	Šarac Momir	665
Popović S. Srdjan	449	Šarac Sanja	867
Popović Zoran	847	Savić Dejana	375, 923
Potić Milan	593	Savić N. Živorad	449
Potpara Tatjana	48, 132	Savić Viktorija	819
Potpara Zorica	819	Savović Slobodan	761

Šćekić Mirjana	723	Stojanović Miroslav	543, 910, 1029
Šćepan Ivana	170	Stojanović Simonida	459
Sečen Svetozar	511, 638	Stojanović Vesna	1021
Sente Jelena	928	Stojanović Zlatan	123
Šerbić Olivera	861	Stojanović-Kamberović Vesna	379
Šijan Goran	25	Stojiljković Danilo	136
Simić Dušica	659	Stojiljković Predrag	688
Simin Nataša	883	Stojimirović Biljana	893
Simonović Babić Jasmina	903	Stojisavljević Marko	867
Simonović Maja	653	Stojković Ksenija	243, 933
Sinobad Vladimir	391	Stojković Miloš	839
Sjeničić Goran	995	Stojković Švirtlih Neda	903
Skender-Gazibara Milica	507	Stolić Dragica	65, 916
Škodrić Trifunović Vesna	634	Stolić Radojica	65, 916, 965
Škrijelj Fadilj	427	Šubarić-Gorgieva Gordana	16
Sladojević Igor	747	Šundić Ana	969
Slavković Andjelka	644	Šuščević Dušan	123
Smajić Miroslav	386, 928	Šveljo Olivera	941
Smiljković Igor	136	Svorcan Petar	166, 332
Sokić Dragoslav	427	Tabaković Dejan	225
Somer Ljiljana	638	Tadić Ivana	831
Šorak Marija	69, 959	Tadić Jelena	995
Sotirović Jelena	463	Tadić Marijana	588
Sovtić Saša	916, 965	Tanasković Irena	959, 977
Spasojević Dušan	771	Tarabar Dino	256
Spasojević Goran	123	Tasić Ivan	530
Špirić Željko	411	Tasić Ljiljana	831
Spremović-Radjenović Svetlana	569, 617	Tatić Natalija	480
Sremčević Nikola	573	Tatić Svetislav	797
Sretenović Aleksandra	1025	Tatić Vujadin	123
Stajković Novica	369	Tatić Zoran	480
Stamatović Dragana	375	Tatović Milica	379
Stamatović Novak	236, 480, 898	Tavčiovski Dragan	622, 681
Stamenković Dušica	558	Teodorović Nevenka	397
Stamenović Jelena	203	Terzić Brankica	995
Stanić Vojkan	688	Terzić Negra	229
Stankov Djoko	995	Tijanić Miloš	431
Stanković Aleksandra	472	Till Viktor	357
Stanković Anita	755	Todorović Aleksandar	812
Stanković Babić Gordana	339	Todorović Milorad	411
Stanković Goran	25	Todorović Zoran	36
Stanković Ivana	364	Tomašević Branislav	213
Stanković Vesna	959, 1007	Tomić Aleksandar	995
Stanković Žana	493	Tomić Ilija	867
Stanojević Goran	543, 910, 1021, 1029	Tomić Slavica	1015
Stanojević Marija	977	Tomić-Lučić P. Aleksandra	286
Štavljanin Velimir	267	Tomin Dragica	781, 864
Stefanović B. Ivan	32	Toševski Perica	995
Stefanović Bratislav	183	Tošić Suzana	530
Stefanović Dara	25	Totić Sanja	419
Stefanović Ivan	159, 213, 983	Trajković Goran	916, 965
Stefanović Natalija	1021	Trajković-Pavlović Ljiljana	627
Stepić Nenad	313	Trbojević-Stanković Jasna	893
Šternić Nadežda	969	Trenkić Srbobran	136, 688
Stevanović Goran	136, 634, 688	Trifković Branka	812
Stijelja Borislav	995	Trifunović Danijela	562
Stojanović Dušica	145	Trifunović Zoran	681
Stojanović Miodrag	145, 659, 839	Trkuljić Miroljub	995

Trpinac Dušan	183	Vujičić Biljana	55
Tukić Lj Jadranka	995	Vujisić-Tešić Bosiljka	132
Tukić Ljiljana	375	Vujović Svetlana	969
Turković Goran	225	Vukadinović Dubravka	819
Ušaj-Knežević Slavica	332, 959, 977	Vukadinović Miroslav	391
Varjačić Mirjana	69	Vukašinić Zoran	225
Vasić Bojan	249	Vukomanović-Djurdjević Biserka	252, 995
Vasić Duško	55	Vukosavljević Miroslav	1004
Vasić-Vilić Jasenka	469	Vukotić Snježana	622
Vasiljević Mladenko	487	Vuković Goran	893
Vasiljević Nadja	329	Vuković Irena	1007
Vasiljević Vladica	469	Vuković Milivoje	638
Vasović Olga	562	Vuleković Petar	945
Vavić Neven	995	Vulović Dejan	313
Veljković Milija	249	Žarkić Joksimović Nevenka	267
Veselinović Dragan	32, 159, 213	Zdravković Marija	685
Vesić Zoran	357	Zdravković Vladimir	291
Vičentić Sreten	741	Zelić Ksenija	898
Vidanović Miroslav	145	Zidverc-Trajković Jasna	969
Vidović Ana	781	Zlatanović Gordana	159
Višnjić Aleksandar	145, 688	Zlatanović Maja	256
Vitošević Zdravko	297	Zlatković Milica	717
Vojinović Saša	649	Zoranović Uroš	279, 665
Vojvodić Danilo	236, 732, 995	Zović Ljubica	427
Vojvodić Nikola	427	Živanović Aleksandar	69, 959
Vrbić Svetislav	723	Živanović Dragoljub	644
Vrinić Dušica	166, 332	Živić Danijela	229
Vučić Miodrag	145	Živić Ljubica	229
Vučić Rada	291	Živojinović Srdjan	649
Vučić Strahinja	839	Žugić Vladimir	634
Vučinić Slavica	717, 887		



INDEKS DESKRIPTORA

A. A. CORONARIAE, PREMOŠĆAVANJE	579	BIOTERORIZAM	933
A. CAROTIS COMMUNIS	916	BOL U GRUDIMA	530
A. CAROTIS INTERNA	449	BOLESNIK, ZADOVOLJENJE	267
A. CEREBRI MEDIA	487	BOLEST PRENOŠENJE	903
ABORTUS, SPONTANI	216	BOLEST, PROGRESIJA	19, 203, 286, 523, 903
AGRESIVNOST	653	BOLNA MIOFACIJALNA DISFUNKCIJA, SINDROM	391
AKTIVNOST, FIZIČKA	941	BORRELIA BURGENDORFERI	369
AKUSTIČKA IMPEDANCA, TESTOVI	229, 761	BRADAVICE	42
ALBANIJA	1033	BRUCELOZA	634
ALVEOLITIS, ALERGIJSKI, SPOLJNI	511	BUBREG, DIJALIZA	65
AMILOIDOZA	781	BUKA NA RADNOM MESTU	229
AMOKSICILIN	887	CAMPYLOBACTER	627
AMPUTACIJA	688	CANDIDA	766
ANATOMIJA	712	CANDIDA ALBICANS	766
ANATOMIJA, TOPOGRAFSKA	136	CARSKI REZ	807
ANEMIJA, SIDEROPENIJSKA	256	ĆELIJA PROLIFERACIJA	65
ANGIODISPLAZIJA	1029	ĆELIJA, DEDIFERENCIJACIJA	459
ANGIOGENEZA, INDUKTORI	747	CENTRALNI NERVNI SISTEM, BOLESTI	523
ANGIOGRAFIJA	1029	CEREBROSPINALNA TEČNOST	357, 945
ANGIOPLASTIKA, BALONSKA	732	CIRKUMCIZIJA, MUŠKARCI	593
ANGIOTENZIN II	273	CISTEKTOMIJA	649
ANOMALIJE	313	CITOGENETIKA	802
ANTIBIOTICI	649	CITOLOGIJA	42, 979
ANTIDEPRESIVI	493	C-REAKTIVNI PROTEIN	562, 644, 893
ANTIFOSFOLIPIDNI SINDROM	216	CREVO, TANKO	1029
ANTIGENI, CD34	459	DECA	386, 644, 659
ANTIGENI, CD95	537	DECA, PREDŠKOLSKA	379, 928
ANTIHIPERTENZIVI	588	DECA, ZLOSTAVLJANJE	653
ANTIKONVULZIVI	427	DEKSAMETAZON	781
ANTINEOPLASTICI	802	DEMENCIJA	419
ANTIOKSIDANSI	1015	DENDRITI	712
ANTITELA, ANTIKARDIOLIPINSKA	216	DEPRESIJA	493
ANUS, ATREZIJA	249	DESMIN	977
AORTA, ABDOMINALNA, ANEURIZMA	959	DIACETILMORFIN	397
AORTA, ANEURIZMA	665	DIJABETES MELITUS	291
APENDICITIS	644	DIJABETES MELITUS, INSULIN-NEZAVISNI	493
ARTERIJE	136	DIJABETES MELITUS, INSULIN-ZAVISNI	273
ARTERIJE, OKLUZIONE BOLESTI	279	DIJABETESNE NEFROPATIJE	273
ARTERIOSKLEROZA	449, 537, 732, 916, 959, 1007	DIJAGNOSTIČKE TEHNIKE I PROCEDURE	453
ARTERIOVENSKA FISTULA	65	DIJAGNOSTIKA	463, 543, 1021
ARTRITIS, REUMATOIDNI	286	DIJAGNOZA 7, 68, 183, 453, 459, 469, 596, 674, 761, 766,	
ARTROPLASTIKA KUKA	179	856, 928, 941, 969, 983, 1025, 1029	
AUDIOMETRIJA	229, 761	DIJAGNOZA, DIFERENCIJALNA 469, 511, 596, 644, 681,	
AUDIOMETRIJA, EVOCIRANA REAKCIJA	761	781, 797, 861, 867	
BIOKOMPATIBILNI MATERIJALI	480, 847	DOJKA	42, 313
BIOPSIJA	781	DOJKA, BRADAVICE	313

DONJI EKSTREMITETI	279	GRIP A VIRUS, H1N1 PODTIP	501
DUŽICA, BOLESTI	1025	GRIP, PTIČIJI	501
EHOKARDIOGRAFIJA, TRANSEZOFAGUSNA	7	GRIP, VAKCINA	501
EHOKARDIOGRAFIJA	7	GUŠAVOST, NODOZNA	797
EKSPLOZIJE	688	HELICOBACTER PYLORI	991
EKSUDATI I TRANSUDATI	42	HEMANGIOMA, CAVERNOUS	507
ELEKTROENCEFALOGRAFIJA	427	HEMODIJALIZA	916
ELEKTROKARDIOGRAFIJA	357	HEMOFILIJA	59, 861
ELEKTROKOAGULACIJA	48	HEMOSTAZA	59
ELEKTROTHERAPIJA	755	HEPATEKTOMIJA	910
ENCEFALOKELE	68	HEPATITIS C	923
ENDOFTALMITIS	213	HEPATITIS C, VIRUS	923
ENDOSKOPIJA	463, 665, 991	HEPATITIS, VIRUSNI	903
EPIDEMIJE	501, 634	HERBICIDI	933
EPIDEMIOLOGIJA	903	HIPERBARIČKA OKSIGENACIJA	279
EPIDEMIOLOŠKI METODI	634	HIPERPLAZIJA	55
EPILEPSIJA, PARCIJALNA	427	HIPERPROLAKTINEMIJA	42
ERITEM, HRONIČNI, MIGRANS	369	HIPERTENZIJA	588
ESCHERICHIA COLI	627	HIPERTIREOIDIZAM	617
ETIKA, FARMACEUTSKA	831	HIPOTIREOIDIZAM	617
ETIKA, MEDICINSKA	771, 774	HIRURGIJA DIGESTIVNOG SISTEMA, PROCEDURE	1029
EVOCIRANI POTENCIJAL IMOŽDANOG STABLA,		HIRURGIJA, ELEKTIVNA, PROCEDURE	807
AUDIOTORNI	761	HIRURGIJA, GINEKOLOŠKA, PROCEDURE	252
EZOFAGITIS	991	HIRURGIJA, KARDIJALNA, PROCEDURE	685
FAKOEMULZIFIKACIJA	1004	HIRURGIJA, OFTALMOLOŠKA, PROCEDURE	339, 1004
FAKTOR VIII	861	HIRURGIJA, OPERATIVNE PROCEDURE	596, 638, 688, 910
FAKTORI RASTA ENDOTELA KRVNIH SUDOVA	747	HIRURGIJA, ORALNA, PROCEDURE	59, 431
FAKTORI RIZIKA 19, 65, 225, 303, 364, 493, 537, 548,		HIRURGIJA, OTORINOLARINGOLOŠKA,	
562, 674, 766, 807, 819, 903, 983		PROCEDURE	463, 596
FAS LIGAND PROTEIN	537	HIRURGIJA, PLASTIČNA	25
FETALNI DISTRES	487	HIRURGIJA, REKONSTRUKTIVNA, PROCEDURE	313, 593
FETUS, PRAĆENJE	68	HIRURGIJA, UROLOŠKA, PROCEDURE	55, 558
FETUS, ZAOSTAJANJE U RASTU	617	HIRURGIJA, VASKULARNA, PROCEDURE	665
FIBRILACIJA KOMORA; PROGNOZA	48	HIRURŠKI INSTRUMENTI	910
FIBRILACIJA PRETKOMORA	48, 132	HISTAMIN	286
FIBRINOLIZA	543	HISTOCITOHEMIJA	1007, 1021
FISTULA	945	HISTOLOGIJA	25, 159, 236, 252, 397, 959, 991,
FOSFOLIPAZE A2	893	HISTOLOŠKE TEHNIKE	19, 480, 638, 747, 781, 1025
FRONTALNI REŽANJ	123	HIV	856
FUNKCIJA, POVRATAK	941	HORISTOMA	1021
GASTREKTOMIJA	332	HOSPITALIZACIJA	472
GASTRIČNA ANTRALNA VASKULARNA EKTAZIJA		HRANA, KONTROLA	627
	256	HRANA, MIKROBIOLOGIJA	627
GASTROEZOFAGUSNI REFLUKS	991	HRANA, ZAGADJENJE	627
GENOTIP	923	HROMATOGRAFIJA, TEČNA	717, 887
GLAVA I VRAT, NEOPLAZME	596	HROMOSOMI, ABERACIJE	864
GLAVA, PENETRANTNE POVREDE	945	IGF1	883
GLAVOBOLJA	969	ILEUM	558
GLIOM	941	IMPLANTATI, STOMATOLOŠKI	480
GLJIVICE	766	IMUNITET, SINDROM STEČENOG NEDOSTATKA	856
GLUKOZA U KRVI	291	IMUNOHISTOHEMIJA	252, 332, 959, 1021
GLUKOZA, TEST TOLERANCIJE	617	INCIDENCA	983
GOJAZNOST	831	INFARKT MIOKARDA	291, 579
GOVOR	941	INFEKCIJA	1007
GRAFT, ODBACIVANJE	998	INFEKCIJA, BAKTERIJSKA	898
GRAFT, PREŽIVLJAVANJE	998	INFEKCIJA, CYTOMEGALOVIRUS	375
GRAFTOVI	998	INFLAMACIJA	1007
GRIP	501	INFLAMACIJA, MEDIJATORI	1007

INFRACRVENI ZRACI	755	LEKARI, PORODIČNI	741
INKONTINENCIJA PIGMENTI	183	LEKOVI	151
INSULIN	128	LEUKEMIJA, B-ĆELIJE, HRONIČNA	864
INTERFERON-ALFA	923	LEUKEMIJA, MIJELOIDNA, HRONIČNA	802
INTERLEUKIN-10	893	LIMFATSKA METASTAZA	25
INTERLEUKIN-6	893	LIMFOM, NEHODŽKINOV	1025
INTRAOPERATIVNE KOMPLIKACIJE	176, 777, 910, 1004	LIPIDI	562
INTRAOPERATIVNI PERIOD	449	LIPOPROTEINI, HDL HOLESTEROL	537
ISHRANA	329	LIPOPROTEINI, LDL HOLESTEROL	537
ISHRANA, DOPUNE	501, 831	LISTERIA MONOCYTOGENES	627
ISHRANA, POREMEĆAJI	36	LITERATURA	339
ISTORIJA MEDICINE, XX VEK	339	LJUDI	634, 717, 839, 887
ISTORIJA, 20. VEK	1033	LJUDSKA PRAVA	771
IZDRŽLJIVOST, FIZIČKA	220, 386	LOSARTAN	273
JAJNIK, NEOPLAZME	252	LUTEINIZIRAJUĆI HORMON	569
JETRA	397	MAGNETNA REZONANCA, SNIMANJE	357, 427, 453, 941
JETRA, BOLESTI	397	MAKSILA, PRELOMI	777
JETRA, BOLESTI IZAZVANE ALKOHOLOM	397	MALOKLUZIJA, KLASE I	170
JETRA, CIROZA	166, 459	MALOKLUZIJA, KLASE II	170
KADAR, VOJNI	548	MANDIBULA	839
KANDIDIJAZA, ORALNA	766	MANDIBULA, BOLESTI	391
KANDIDIJAZA, VULVOVAGINALNA	819	MARKETING	267
KAPAK, NEOPLAZME	336	MASNO TKIVO	965
KARCINOM SKVAMOZNIH ĆELIJA	19	MATERICA, NEOPLAZME	977
KARCINOM, HEPATOCELULARNI	459	MATRIKS METALOPROTEINAZA 2	825
KARCINOMI, PLANOCELULARNI	766	MATRIKS METALOPROTEINAZA 9	825
KARDIOVASKULARNE BOLESTI	472	MEDICINA	771
KIČMA	453	MEDICINA, SPORTSKA	928
KLASIFIKACIONI INDEKSI	209, 236, 644	MEDICINA, SUDSKA	176, 397, 774,
KLAVULANSKA KISELINA	887	MEDICINA, VOJNA	243, 339
KOLITIS, ULCERATIVNI	511	MEKELOV DIVERTIKULUM	1021
KOLOREKTALNE NEOPLAZME	638	MELANOM	336
KOMORBIDITET	493, 530, 665	MELANOM, MALIGNI	25, 252, 747
KOMPARTMENT SINDROMI	674	MELFALAN	781
KORONARNA BOLEST	681, 825	MEMBRANE, VEŠTAČKE	480
KORPUS KALOZUM	427	MENINGITIS	945
KOST, GUSTINA	386	MENOPAUAZA	13
KOST, REGENERACIJA	480	MENTALNI POREMEĆAJI	653
KOST, ZAMENICI	480	MENTALNO ZDRAVLJE	653
KOSTI, NEOPLAZME	453	MESALAMIN	511
KOŽA, BAKTERIJSKE BOLESTI	523	METABOLIČKE BOLESTI	965
KRPELJI	369	METILENSKO PLAVILO	1029
KRV	286, 717	MIGRENA	969
KRV, POREMEĆAJI KOAGULACIJE	59	MIKROBIOLOGIJA	766
KRVARENJE	59	MIOCITI, GLATKI MIŠIĆ	65, 977
KRVNI SUDOVI NERAVA	297	MIOKARD, ISHEMIJA	537
KRVNI SUDOVI, ENDOTEL	916	MIOKARD, REVASKULARIZACIJA	681
KUPKE	573	MIOM	977
KVALITET ŽIVOTA	493, 579, 705, 969	MIŠIĆ, MASETER	203
KVALITET, KONTROLA	501	MIŠIĆI, ATROFIJA	36
LAJMSKA BOLEST	369	MLADE OSOBE	220, 391
LEČENJE	13, 59, 596, 674, 766, 1025	MOKRAĆA	717
LEČENJE BLATOM	573	MOKRAĆNA BEŠIKA	558
LEČENJE LEKOVIMA	256, 419	MOKRAĆNA BEŠIKA, BOLESTI	649
LEČENJE, ISHOD	170, 179, 256, 321, 336, 419, 431, 593, 638, 681, 685, 688, 755, 777, 910, 941, 983, 998, 1004, 1025, 1029,	MOKRENJE, POREMEĆAJI	55, 558
LEČENJE, LASEROM MALE SNAGE	755	MORAL	774
		MORFOMETRIJA	123, 357
		MORTALITET	132, 364, 562, 665, 916

MOZAK, DOMINANTNOST HEMISFERE	123	PLUĆA, OPSTRUKTIVNE BOLESTI, HRONIČNE	36
MOZAK, INFARKT	449	PNEUMONIJA	364
MOZAK, KOMORNI SISTEM	357	PNEUMONIJA, VIRUSNA	523
MOZAK, MALI	712	POL	123
MOZAK, PROLAZNA ISHEMIJA	427	POL, OBELEŽJA	411
MOZAK, VELIKI, PROLAZNA ISHEMIJA	449	POLIMERAZA, REAKCIJA LANACA	375
MOZAK, MALI, JEDRA	712	POLIMORFIZAM	123
MUŠKARCI	183	POLIMORFIZAM, GENETIČKI	273
N. OPTICUS	32, 297	POLJOPRIVREDA	933
NAPOR, FIZIČKI	36	PORCULAN, STOMATOLOŠKI	812
NATRIURETSKI PEPTID	622	POROĐAJ	807
NEONATOLOGIJA	861	POROĐAJ, KARLIČNI	807
NEOPLAZME	25, 332	POROĐAJ, PREVREMENI	883
NEOPLAZME NEPOZNATOG POREKLA	723	PORTALNI PRITISAK	321
NEOPLAZME, METASTAZE	19, 336, 453	PORTOSISTEMSKI ŠANT, HIRURŠKI	321
NEOPLAZME, ODREĐIVANJE		POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE	593, 649, 665, 910
STADIJUMA	19, 638, 747, 1025	POSTOPERATIVNI PERIOD	579, 649, 665
NEURANATOMIJA	297	POTKOLENICA	136, 543
NEURITIS	32	POVESKE	659
NEUROHIRURGIJA	507	POVREDE	176, 893
NEURONI	712	POVREDE, INDEKSI TEŽINE	893
NEUROSEKRETORNI SISTEM	332	POVREDE, MULTIPLE	688
NOS, POLIPI	209	POVREDE, OTVORENE	688
NOVOROĐENČE, MALA TELESNA MASA	145	PRAŠINA	472
OBRAZOVANJE, SEKSUALNO	579	PREEKLAMPSIJA	487
ODNOSI SA JAVNOŠĆU	267	PRELOMI	225
ODONTOGENI TUMORI	431	PREMENSTRUALNI SINDROM	969
ODRASLE OSOBE	653, 681	PREVENTIVNO-MEDICINSKA ZAŠTITA	243, 303, 329, 379
OFTALMOLOGIJA	339	PREŽIVLJAVANJE	685
OKO, PENETRANTNE POVREDE	213, 983	PREŽIVLJAVANJE, ANALIZA	723
OKO, POVREDE	983	PROCES SEKRECIJE	128
OPLOĐENJE IN VITRO	249, 569	PROGNOZA	13, 159, 364, 562, 638, 903
ORBITA	507	PROGRAMI	267
ORGANIZACIJA UJEDINJENIH NACIJA	771	PROSTATA	48
ORGANOFOSFORNA JEDINJENJA	717	PROSTATEKTOMIJA	55
ORGANOTEHNECIJUMSKA JEDINJENJA	797	PROTEZE I IMPLANTATI	847
ORTODONTSKI APARATI, FUNKCIONALNI	170	PSI	236
ORTOPEDIJA	847	PSIHIČKI POREMEĆAJI	530
ORTOPEDSKE PROCEDURE	179	PSIHIJARIJA 7	41
OSELTAMIVIR	501	PSIHOLOGIJA, MEDICINSKA	969
OSETLJIVOST I SPECIFIČNOST	25, 213, 220, 379, 449, 543, 644, 812, 839, 893, 965, 991	PSIHOLOŠKI TESTOVI	151, 411
OSTEOARTRITIS	573	PSIHOPATOLOGIJA	411
OVULACIJA, INDUKCIJA	569	PSIHOTERAPIJA	151
PANKREAS	1021	PTERIGIJUM	159
PAPILA, EDEM	32	PUŠENJE	145
PARANAZALNI SINUS	463	RADIOGRAFIJA	13, 469
PARKINSONOVA BOLEST	203	RADNICI	229
PATOLOGIJA, KLINIČKA	1007	RADNO MESTO	705
PERFUZIONO SNIMANJE	279	RAT	688, 1033
PERIAPEKSNO TKIVO	236	RAT, GRAĐANSKI	411, 774
PERIODONTALNE BOLESTI	898	RECIDIV	507, 819
PERIODONTALNI DŽEP	898	REFLEKSI	203
PERIODONTALNI INDEKS	898	REFLEKSNA SIMPATIČKA DISTROFIJA	755
PLACENTA	883	REHABILITACIJA	579
PLAZMA	887	REMISIJA, INDUKCIJA	781, 802
PLUĆA, DIFUZIONI KAPACITET	13	REOPERACIJA	179
PLUĆA, NEOPLAZME	864	RESPIRATORNA FUNKCIJA, TESTOVI	36
		RESPIRATORNI TRAKT, BOLESTI	472

REUMATSKA GROZNICA	685	TOMOGRAFIJA, KOMPJUTERIZOVANA	
REZISTIN	965	RENDGENSKA	209, 839
REŽNJEVI, HIRURŠKI	136	TOMOGRAFIJA, KOMPJUTERIZOVANA,	
RIBAVIRIN	923	JEDNOFOTONSKA	449
RINOREJA	945	TOMOGRAFIJA, OPTIČKA	812
RIZIK, KONTROLA	983	TORAKS, POVREDE	688
RIZIK, PROCENA	807, 831, 998	TORTURA	411
RIZIK, STATISTIČKA INTERPRETACIJA		TRAHEOBRONHOMEGALIJA	867
PODATAKA	819	TRANSFUZIJA KRVI	649
RNK	923	TRANSPLANTACIJA BUBREGA	998
RUPTURA	883, 959	TRANSPLANTACIJA KOŽE	593, 688
SAGOREVANJE NA RADU, SINDROM	705, 741	TRANSPLANTACIJA LANGERHANSOVIH	
SAMOUBISTVO	303, 548	OSTRVACA	128
SAMOUBISTVO, POKUŠAJ	151	TRANSPLANTACIJA, HOMOLOGNA	75
SANITETSKA JEDINICA	1033	TRANSURETRALNA RESEKCIJA PROSTATE	55
SARKOIDOZA	13	TREPTANJE	203
SCINTIGRAFIJA	453, 797	TROMBOCITI, INHIBITORI AGREGACIJE	732
SEKSUALNI POREMEĆAJI	579	TROMBOCITOPENIJA	166
SEPSA	523, 893	TROMBOFLEBITIS	543
SEROLOŠKI TESTOVI	634	TROVANJE	151
SERUM	825	TRUDNOĆA	145, 487
SINOVIJALNA TEČNOST	286	TRUDNOĆA, ISHOD	145, 216, 249, 617
SINUZITIS	209	TRUDNOĆA, KOMPLIKACIJE	216
SJEGRENOV SINDROM	256	TUMORSKI MARKERI, BIOLOŠKI	723
SKOČNI ZGLOB	225	TUNIKA INTIMA	65
SLUH, ISPITIVANJE	379	ULTRASONOGRAFIJA	68, 213, 543, 916
SLUH, PARCIJALNI GUBITAK	761	ULTRASONOGRAFIJA, DOPLER	25, 449
SLUH, POREMEĆAJ	229, 379	ULTRASONOGRAFIJA, DOPLER, PULSNA	487
SOCIJALNI PROBLEMI	856	ULTRASONOGRAFIJA, PRENATALNA	68
SOCIOEKONOMSKI FAKTORI	145	ULTRAZVUK	25, 32
SOČIVA, INTRAOKULARNA IMPLANTACIJA	1004	UMBILIKALNE ARTERIJE	487
SPEKTROMETRIJA MASE	717, 887	UPITNICI	831, 969
SPLENOMEGALIJA	166	UROLOŠKE BOLESTI	558
SPORT	386	USNA, NEOPLAZME	19
SRBIJA	132, 243, 303, 339, 397, 472, 634, 705, 1033	USTA, NEOPLAZME	766
STARE OSOBE	329, 364, 562	UVEA, NEOPLAZME	336
STARENJE	329	VAGINALNI BRISEVI	883
STOMATOLOGIJA, SUDSKA	777	VAKCINACIJA	523
STOMATOLOŠKA IMPLANTACIJA	236	VARIČELA	523
STOMATOLOŠKI OTISCI, TEHNIKE	812	VAZDUH, ZAGAĐENJE	472
STOPALO, DEFORMACIJE	928	VAZDUHOPLOVSTVO	688
STOPALO, KOSTI	469	VEŽBANJE, TESTOVI	220
STOPALO, POVREDE	688	VID, OŠTRINA	32, 856
STOPALO, UROĐENI DEFORMITETI	469	VILICE, ODNOSI	391
STRANA TELA	213	VIMENTIN	977
STRES, OKSIDATIVNI	573, 659, 1015	VIROLOGIJA	923
STRES, PSIHIČKI	741	VIRUSNE BOLESTI	1015
STRESNI POREMEĆAJI, POSTTRAUMATSKI	411	VITREKTOMIJA	213
SUMPOR	573	VOJNE JEDINICE	1033
SUMPOR DIOKSID	472	VOJNI KOLEKTIV	303
SUZNI APARAT, BOLESTI	463	VOLF-PARKINSON-VAJTOV SINDROM	48
ŠVANOM	596	VREME, FAKTOR	369
TELESNA KONSTITUCIJA	386	ZAKONODAVSTVO	771, 774
TELESNA MASA, INDEKS	831	ZALISCI SRCA, BOLESTI	685
TEMPOROMANDIBULARNI ZGLOB, BOLESTI	391	ZALISTAK AORTNI, STENOZA	7, 588, 622
TESTOVI, OSETLJIVOST I SPECIFIČNOST	32	ZAPALJENJE	562
TKIVO, DAVAOCI	998	ZAPALJENJE, MEDIJATORI	537, 732
TOMOGRAFIJA	463, 867	ZARAZNE BOLESTI, KONTROLA	243

ZDRAVLJE U SVETU	771	ŽIVOTNO DOBA, FAKTORI	681
ZDRAVSTVENA ZAŠTITA, OCENA KVALITETA	267	ZNACI I SIMPTOMI	622
ZDRAVSTVENA ZAŠTITA, PRUŽANJE USLUGA	397	ZOONOZE	933
ZDRAVSTVENA ZAŠTITA, TROŠKOVI	397	ZUB, EKSTRAKCIJA	59, 777
ŽELUDAC	332	ZUB, TRAJNE NADOKNADE	812
ŽIVOTINJE, LABORATORIJSKE	480	ŽUČNI PUTEVI, INTRAHEPATIČKI	176
ŽIVOTINJE	634		

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Priprema rada

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

1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

2. Apstrakt i ključne reči

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

3. Tekst članka

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

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

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

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

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

Literatura

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

Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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 poledini, 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 ili na sajtu:
www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/uputstvo_za_autore.pdf.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

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

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

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

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

Blinder MA. Anemia and Transfusion Therapy. In: Ahya NS, Flood K, Paranjothi S, editors. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 30th edition. Boston: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 413–28.

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.

Detailed Instructions are available at the web site: www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/instructions_to_authors.pdf.



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@EUnetr.rs
vmavsp@hotmail.com

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2011. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljane i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@EUnetr.rs
vmavsp@hotmail.com

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2011. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljane i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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

