

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

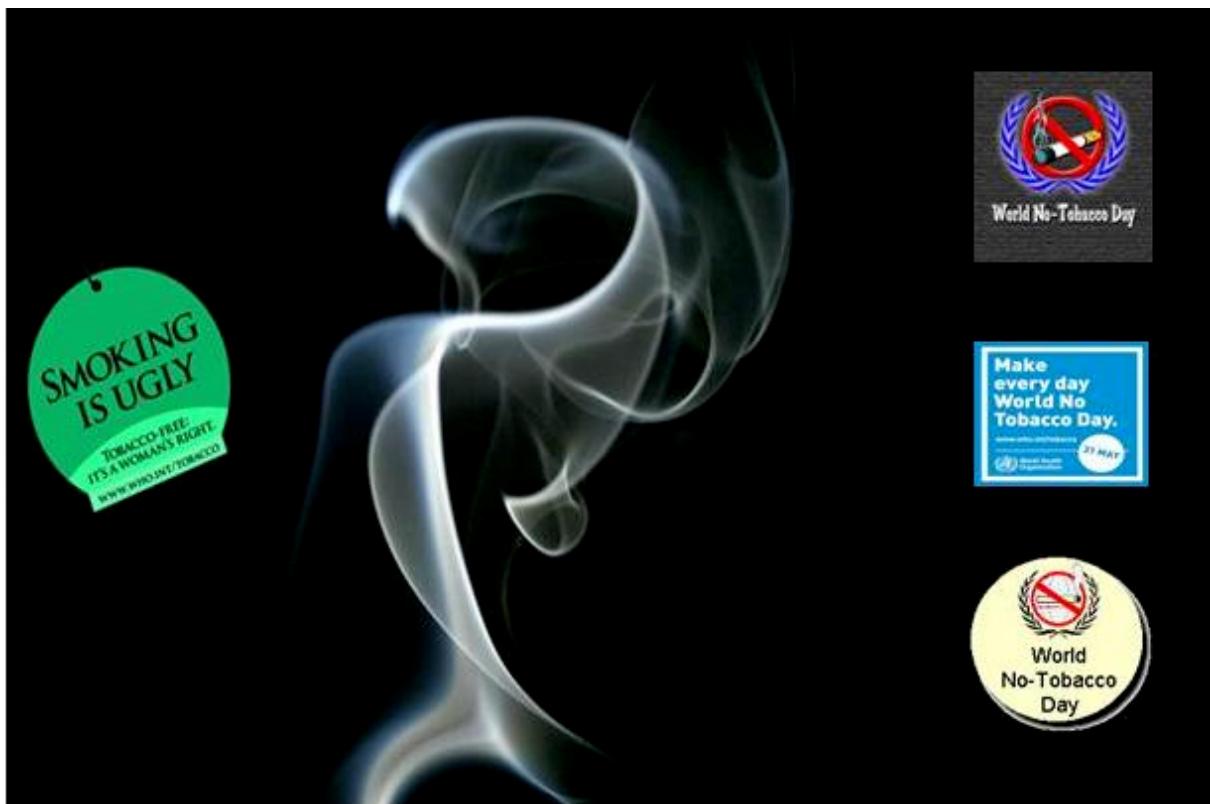


Часопис лекара и фармацевтица Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2010; June vol. 67 (No. 6): pp. 443-518.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

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

ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

проф. dr sc. pharm. **Мирјана Антуновић**
проф. dr sc. med. **Бранко Глигич**, пук.

проф. dr sc. med. **Мирјана Животић-Вановић**
проф. dr sc. med. **Миодраг Јевтић**, генерал-мајор
dr **Младен Миличевић**, пук.

прим. dr **Милорад Рабреновић**, пук.
проф. dr sc. med. **Небојша Станковић**, пук.
доц. dr **Вељко Тодоровић**, бригадни генерал (председник)
проф. dr sc. med. **Мирослав Тркуљић**, пук.
проф. dr sc. med. **Никола Филиповић**, пук.

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

Prof. **Andrej Aleksandrov** (Russia)

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

Prof. **Rocco Bellantone** (Italy)

Prof. **Hanoch Hod** (Israel)

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

Prof. **Hiroshi Kinoshita** (Japan)

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

Prof. **Philippe Morel** (Switzerland)

Prof. **Kiyotaka Okuno** (Japan)

Prof. **Stane Repše** (Slovenia)

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

Prof. **Hitoshi Shiozaki** (Japan)

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

Prof. **Miodrag Stojković** (UK)

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Уредници:

проф. dr sc. med. **Бела Балинт**
проф. dr sc. stom. **Злата Бркић**
проф. dr sc. med. **Славица Вучинић**

проф. dr sc. med. **Александар Ђуровић**, пук.
доц. dr sc. med. **Бранка Ђуровић**

проф. dr sc. med. **Борисав Јанковић**
доц. dr sc. med. **Лидија Кандолф-Секуловић**

академик **Владимир Кањух**
академик **Владимир Костић**

проф. dr sc. med. **Звонко Магић**
проф. dr sc. med. **Ђоко Максић**, пук.
доц. dr sc. med. **Гордана Маидић-Гајић**

проф. dr sc. med. **Драган Микић**, пук.
проф. dr sc. med. **Дарко Мирковић**
доц. dr sc. med. **Слободан Обрадовић**, мајор

академик **Миодраг Остојић**
академик **Сава Перовић**

проф. dr sc. med. **Предраг Пешко**, FACS

академик **Ђорђе Радак**
проф. dr sc. med. **Ранко Раичевић**, пук.
проф. dr sc. med. **Предраг Ромић**, пук.

проф. dr sc. med. **Војкан Станић**, пук.
доц. dr sc. med. **Дара Стефановић**

проф. dr sc. med. **Душан Стефановић**, пук.
проф. dr sc. stom. **Љубомир Тодоровић**

проф. dr sc. med. **Снежана Церовић**
академик **Миодраг Чолић**, пук.

академик **Радоје Чоловић**
проф. dr sc. med. **Весна Шуљагић**

Технички секретар уређивачког одбора
dr **Мара Марковић**

РЕДАКЦИЈА

mr sc. med. dr Соња Андрић-Кривокућа, dr Снежана Јанковић, dr Maja Марковић, dr sc. Александра Гогић

Технички уредник: **Милан Перовановић**

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

Коректор: **Љиљана Николић**

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



Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнотравска 17, поштанска фах 33-55, 11040 Београд, Србија. Телефони: главни и одговорни уредник 3609 311, технички секретар 3608 943, редакција 3609 479 и 3609 179, претплата 3608 997. Факс 2669 689. E-mail: vmain1@EUnet.rs (главни и одговорни уредник) и vmavsp@hotmail.com (редакција).

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

Часопис излази дванаест пута годишње. Претплате: жиро рачун код Управе за јавна плаћања у Београду бр. 840-941621-02 – ВМА (за Војносаниитетски преглед), ПИБ 102116082. За претплату из иностранства обратити се служби претплате на тел. 3608 997. Годишња претплата: 4 000 динара за грађане Србије, 8 000 динара за установе из Србије и 150 € (у динарској противвредности на дан уплате) за претплатнике из иностранства. Копију уплатнице доставити на горњу адресу.

VOJNOSANITETSKI PREGLED

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

PUBLISHER

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

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

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. **Miroslav 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. Sheinkopf** (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
 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
 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. **Sava Perović**, MD, PhD, MSAAS
 Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS
 Prof. **Dorđe Radak**, MD, PhD, MSAAS
 Col. Assoc. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD
 Col. Assoc. Prof. **Predrag Romić**, MD, PhD
 Col. Assoc. Prof. **Vojkan Stanić**, MD, PhD
 Assist. Prof. **Dara Stefanović**, MD, PhD
 Col. Assist. Prof. **Dušan Stefanović**, 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

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



Editorial Office: Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33-55, 11040 Belgrade, Serbia. Tel: +381-11-3608-943; +381-11-3609-479, subscription 3608-997; Fax: +381-11-2669-689; E-mail: vmaini1@EUnet.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 €.



S A D R Ž A J / C O N T E N T S

UVODNIK / EDITORIAL

Silva Dobrić

Učini svaki dan Svetskim danom bez duvanskog dima

Make every day World No Tobacco Day 447

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

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 stenoze unutrašnje karotidne arterije

Correlation between morphologic carotid plaque findings based on color-Doppler and CT multi-detector angiography with intraoperative findings in carotid artery stenosis 449

Silvija Lučić, Katarina Nikoletić, Andrea Peter, Miloš A. Lučić, Dušan Jovanović

Magnetna rezonanca i scintigrafija skeleta u detekciji koštanih metastaza: komparativna studija

Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in bone metastasis detection: a comparative study 453

Jasmina Gligorijević, Biljana Djordjević, Aleksandar Petrović, Aleksandra Radičević, Simonida Stojanović

Expression of CD34 in cirrhotic liver – reliance to dedifferentiation

Ekspresija CD34 u ciroznoj jetri – zavisnost od dediferencijacije 459

Milanko Milojević, Siniša Avramović, Bratislav Kostić, Jelena Sotirović, Aleksandar Perić

Endoskopska dakriocistorinostomija

Endoscopic dacryocystorhinostomy 463

Vladica Vasiljević, Ljubo Marković, Jasenka Vasić-Vilić, Djura Mihajlović, Bojan Nikolić, Saša Milošević

Akcesorne kosti stopala – radiološka analiza učestalosti

Accessory bones of the feet – radiological analysis of frequency 469

Zoran Milošević, Dragan Bogdanović, Slađana Jović, Aleksandra Stanković, Suzana Milutinović, Nataša Rančić

Uticaj aerozagadjenja na broj hospitalizacija zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti u Nišu

Influence of air pollution on hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases in Niš, Serbia 473

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

Histopathological evaluation of bone regeneration using human resorbable demineralized membrane 480

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

Fetal cerebral-umbilical doppler ratio in prediction of fetal distress in patients with preeclampsia 487

OPŠTI PREGLEDI / GENERAL REVIEWS

Žana Stanković, Miroslava Jašović-Gašić

Komorbiditet depresije i dijabetesa tipa 2 – faktori rizika i klinički značaj

Comorbidity of depression and type 2 diabetes – risk factors and clinical significance 493

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

Ankica Jelenković

Lažirani lekovi i drugi preparati i sredstva: osvrt na prevenciju i lečenje gripa, uključujući grip A(H1N1) 2009

Counterfeit drugs and other products and substances: review of drugs for influenza prevention and treatment including pandemic influenza A(H1N1) 2009 501

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Mirjana Nagulić, Igor Nikolić, Emilija Manojlović-Gačić, Milica Skender-Gazibara

Multiple cavernous hemangiomas of the orbit: separate occurrence within a 24-year period

Multipli kavernozi hemangiomi orbite – odvojeno pojavljivanje u toku dvadeset četiri godine 507

Mirna Djurić, Djordje Považan, Svetozar Sečen, Jelena Jović

Diferencijalnodijagnostički problem plućnih promena kod ulceroznog kolitisa

Differential diagnosis problem of pulmonary changes in ulcerative colitis 511

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 515



Od 1987. svake godine 31. maja obeležava se Svetski dan bez duvanskog dima. Ove godine taj dana posvećen je zaštiti žena od marketinga duvanske industrije i izloženosti duvanskom dimu (vidi Uvodnik).

Since 1987 World No Tobacco Day has been denoted on May 31st each year. This year World No Tobacco Day focuses on women protection against harmful effects of tobacco marketing and smoke (see Editorial).



Učini svaki dan Svetskim danom bez duvanskog dima

Make every day World No Tobacco Day

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Beograd, Srbija

Pod pokroviteljstvom Svetske zdravstvene organizacije (SZO), svake godine 31. maja, obeležava se Svetski dan bez duvanskog dima (*World No Tobacco Day*). Ovaj dan ustavljen je 1987. godine sa ciljem podizanja svesti o zdravstvenim rizicima vezanim za upotrebu duvana i duvanskih proizvoda i potrebi za preduzimanjem sveobuhvatnih mera u borbi protiv pušenja.

Svake godine Svetski dan bez duvanskog dima obeležava se pod određenim sloganom koji ukazuje na glavni cilj i karakter kampanje koja će se provoditi te godine širom sveta. Ovogodišnja kampanja sa temom - *Gender and tobacco with an emphasis on marketing to women* - usmerena je na zaštitu žena od pušenja, kao posebno vulnerabilne grupe. Naime, pretpostavlja se da će u narednom periodu duvanska industrija marketinški agresivnije nastupati upravo prema ženskom polu, kao brojčano značajnoj ciljnoj grupi odakle će regrutovati nove korisnike svojih proizvoda u zamenu za one koji su prestali sa pušenjem ili su pre vremena umrli zbog raka, infarkta srca, moždanog udara, emfizema ili neke druge bolesti povezane sa pušenjem cigareta. Prema podacima SZO, od preko milijardu pušača, koliko ih danas u svetu ima, samo oko 200 000 su žene, zbog čega duvanska industrija, upravo, među ženama traži svoje nove korisnike. Da je to tako vidi se i iz rezultata novijih istraživanja SZO o trendu pušenja cigareta među omladinom po kojima je u velikom broju zemalja širom sveta došlo skoro do izjednačavanja broja pušača između dečaka i devojčica, a u nekima od njih pušenje je, čak, i više zastupljeno kod ženske omladine. Pretpostavlja se da će mladi ljudi koji počnu pušiti u adolescentnom periodu postati kasnije „pravi“ pušači. To ih svrstava u grupu od preko pet miliona ljudi koji umru svake godine od posledica duvanskog dima. Od tog broja 1,5 milion su žene od kojih su 75% stanovnice zemalja u razvoju. Ukoliko se ne preduzmu ozbiljne i hitne mere u sprečavanju pušenja na globalnom nivou, procenjuje se da će do 2030. godine upotreba duvana dovesti do smrti više od osam miliona ljudi godišnje, od čega bi 2,5 miliona bile žene. Čak i u zemljama, kao što je Kina, u kojima je pušenje cigareta među ženama malo zastupljeno, više od polovine njih u reproduktivnom

periodu izloženo je tzv. pasivnom pušenju. Štaviše, od 600 000 smrtnih slučajeva širom sveta prouzrokovanih svake godine pasivnim pušenjem, 64% odnosi se na žene. Stoga, ne čudi što je Svetski dan bez duvanskog dima 2010. posvećen ženama i razvoju strategija depopularizacije pušenja skrojene specijalno za ženski rod. Čelnici SZO smatraju da je stavljanje pod kontrolu upotrebe duvanskih proizvoda među ženama izuzetno značajan deo sveukupne kontrole pušenja u cilju obezbeđenja zdravlja i prosperiteta ne samo sadašnjim, već i budućim generacijama¹.

Srbija je ovogodišnji Svetski dan bez duvanskog dima dočekala sa usvojenim Zakonom o zaštiti stanovništva od izloženosti duvanskom dimu (Službeni glasnik Republike Srbije br. 30/10, od 7. maja 2010). Ovim Zakonom zabranjuje se pušenje u javnom prevozu i svakom zatvorenom radnom i javnom prostoru, kao i prostoru koji nije zatvoren, a koji je funkcionalni deo prostora u kome se obavlja delatnost zdravstvene zaštite, vaspitanja i obrazovanja, društvene brige o deci, socijalne zaštite, uključujući i dvorišni prostor, kao i otvoreni prostor za održavanja pozorišnih, bioskopskih i drugih vrsta predstava. Poslodavac može u zatvorenom radnom prostoru da odredi posebnu prostoriju za pušenje uz obavezu da istakne znak da je u toj prostoriji pušenje dozvoljeno, osim u zatvorenom prostoru državne uprave i lokalne samouprave, zdravstvene zaštite, vaspitanja i obrazovanja, društvene brige o deci, socijalne zaštite, kulture, sporta i rekreacije, proizvodnje, kontrole i prometa lekova, kao i proizvodnje, smeštaja i prometa životnih namirnica. Od pomenutih zabrana izuzeti su ugostiteljski objekti u kojima, u zavisnosti od površine, upotreba duvana može da bude dozvoljena. Za nepoštovanje odredbi ovog zakona predviđene su kazne od pet hiljada do milion dinara.

Donošenje ovog Zakona od izuzetnog je značaja za očuvanje i unapređenje zdravlja stanovništva Srbije, pogotovo ako se zna da u našoj zemlji puši oko 3,5 miliona stanovnika. Po broju odraslih pušača peti smo u svetu, a treći u Evropi, odmah posle Grka i Turaka. U kategoriji žena koje puše, naše žene zauzimaju visoko – drugo mesto u Evropi. Ovi podaci još su alarmantniji ako se ima u vidu da kod nas 44%

zdravstvenih radnika puši, od čega većinu čine žene. Takođe, zabrinjava i raširenost pušenja među mladima. Dve hiljadite godine objavljen je podatak da među srednjoškolskom omladinom Srbije 60% su pušači, što je daleko više od broja mlađih pušača u drugim zemljama (Izrael 4%, Švedska 9%, SAD 12%, Nemačka 18%, Bugarska 41%)².

Donošenje Zakona o zaštiti stanovništva od izloženosti duvanskom dimu, kao i svih mera koje kao članica SZO sva-ke godine sprovodimo u okviru Svetskog dana bez duvan-skog dima, doprineće sveukupnoj kontroli pušenja u Srbiji i obezbediti, nadamo se, zdraviji i kvalitetniji život našeg sta-novništva.

L I T E R A T U R A

1. *World Health Organization*. World No Tobacco Day, 31 May 2010. Protect women from tobacco marketing and smoke. Available from:
http://www.who.int/tobacco/wntd/2010/gender_tobacco/en/print.html
2. *Dabović D*. Smoking or health? Available from:
http://www.pravno-obrasci.co.yu/jedna_vest.asp?belong=IDNews=140047-54k (Serbian)



Podudarnosti građe plaka posmatrane kolor doplerom i multidetektorskom kompjuterizovanom tomografijom sa intraoperativnim nalazom kod stenoze unutrašnje karotidne arterije

Correlation between morphologic carotid plaque findings based on color-Doppler and CT multidetector angiography with intraoperative findings in carotid artery stenosis

Živorad N. Savić*, Lazar Davidović†, Dragan Sagić‡,
Milan D. Brajović§, Srdjan S. Popović¶, Milija Mijailović||

Klinički centar Srbije, *Institut za radiologiju, †Centar za kardiovaskularne bolesti, ‡Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, ¶Institut za neurologiju, Beograd, Srbija;

§Centar za kardiovaskularne bolesti Dedinje, Beograd, Srbija; ||Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Centar za kardiovaskularne bolesti, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Veliki broj bolesnika sa arteriosklerozom karotidnih arterija nema tranzitorne ishemiske atake (TIA) koji bi upozorili na postojeću asimptomatsku bolest, a rezultira moždanim udarom. Zbog toga precizna i blagovremena dijagnostika oboljenja karotidnih arterija i otkrivanje plakova izuzetno su značajni. Cilj rada bio je utvrditi slaganje/podudarnost dijagnostičkih metoda, kolor doplera i multidetektorske kompjuterizovane tomografije (MDCT) sa intraoperativnim (IO) nalazom pri određivanju morfologije plaka kod bolesnika sa hemodinamski/hirurški značajnim stenozama na unutrašnjoj karotidnoj arteriji. **Metode.** Posle neurološkog pregleda bolesnika sa TIA, moždanim insultom ili nekom drugom simptomatologijom, učinjeni su ultrasografski pregledi karotidnih arterija. Bolesnici kod kojih su uočeni plakovi koji čine hemodinamski/hirurški značajne stenoze prema *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) kriterijumu (70–99%) posmatrani su dvema dijagnostičkim metodama: ultrazvukom (UZ) MDCT-a, a dobijeni nalazi morfologije plaka upoređeni su sa IO nalazom hirurga. **Rezultati.** Posmatrane su 124 karotidne arterije kod 62 bolesnika, uočena su 83 plaka i izvršeno je 68 hirurških intervencija. Plakovi na unutrašnjoj karotidnoj arteriji prema strukturi podeljeni su u četiri kategorije:

lipidni, fibrozni, fibrokalcifikovani i kalcifikovani. Ultrazvučnim pregledom viđeno je 9 (10,8%) lipidnih plakova; 1 (1,2%) fibrozni; 3 (44,6%) fibrokalcifikovana i 36 (43,4%) kalcifikovanih; MDCT-om: 7 (8,4%) lipidnih; 0 (0%) fibroznih; 40 (48,2%) fibrokalcifikovanih i 36 (43,4%) kalcifikovanih; intraoperativno nađeno je: 7 (10,3%) fibroznih; 28 (41,2%) fibrokalcifikovanih i 33 (48,5%) kalcifikovana plaka. Utvrđeno je statistički visokoznačajno slaganje UZ/MDCT dijagnostike morfologije plaka (Cramer's V = 0,919; $p < 0,01$), statistički visokoznačajno slaganje UZ/IO nalaza morfologije plaka (Cramer's V = 0,831; $p < 0,01$) i statistički visoko značajno slaganje MDCT/IO nalaza morfologije plaka (Cramer's V = 0,815; $p < 0,01$). **Zaključak.** Postoji statistički visokoznačajno slaganje dve dijagnostičke metode (UZ i MDCT) u proceni morfologije plaka kod hemodinamski-značajnih stenoza unutrašnje karotidne arterije., kao i statistički visokoznačajno slaganje ove dve dijagnostičke metode sa intraoperativnim nalazom hirurga.

Ključne reči:

a. carotis interna; arteriosklerozna; mozak, veliki, prolazna ishemija; mozak, infarkt; ultrasonografija, dopler; tomografija, kompjuterizovana, jednofotonska; intraoperativni period; osetljivost i specifičnost.

Abstract

Background/Aim. Vast majority of patients with carotid artery sclerosis do not have transitory ischemic attacks (TIA) as working to the persistent silent disease, but stroke is the first sign. Precise and early diagnosis of the carotid artery disease and plaques are very important. The aim of this study

was to determine how the composition / identity of diagnostic methods, color-Doppler, ultrasonography (US) CT-multidetector angio (MDCTA) scan and intraoperative (IO) findings, as well as the morphology of plaques in patients with haemodynamic significant stenosis of the internal carotid artery. **Methods.** Carotid plaques were observed by two diagnostic methods, US and MDCTA, and these findings were

correlated with the IO findings. **Results.** In 62 patients both carotid arteries were examined and 83 plaques were observed. There were 68 surgical interventions. The structure of plaques was divided into four types: lipid, fibrous, fibrocalcified and calcified plaque. US showed: lipid plaques 10.8%; fibrous 1.2%; fibrocalcified 44.6% and calcified 43.4%, and the MDCTA lipid plaques 8.4%; fibrocalcified 48.2% and calcified 43.4%. Intraoperative findings were: lipid plaques 10.3%; fibrocalcified 41.2% and calcified 48.5%. A statistically highly significant agreement between the US and MDCTA in the diagnosis of plaque morphology was obtained (Cramer's V = 0.919, $p < 0.01$; Lambda = 0.921, $p < 0.01$) and also statistically significant agreement between US and IO findings (Cramer's V = 0.831, $p < 0.01$; Lambda

= 0.859, $p < 0.01$). A statistically highly significant agreement between MDCTA and IO findings in plaque morphology was found, as well (Cramer's V = 0.815, $p < 0.01$; Lambda = 0.829, $p < 0.01$). **Conclusion.** There is statistically highly significant correlation between US and MDCTA diagnostic methods in the evaluation of plaque morphology in surgically significant stenosis of internal carotid artery as well as their agreement with the intraoperative finding.

Key words:

carotid artery, internal; arteriosclerosis; ischemic attack, transient; brain infarction; ultrasonography, doppler, color; tomography, emission-computed; intraoperative period; sensitivity and specificity.

Uvod

Cerebrovaskularne bolesti su treći uzročnik smrti po učestalosti (odmah iza srčanih i malignih oboljenja) u razvijenim zemljama^{1,2}. Iako je mortalitet od moždanog udara u poslednje 2–3 decenije u opadanju, čak 50%, on je i dalje veoma značajan izvor mortaliteta i invaliditeta savremenog čoveka³. Zbog svoje učestalosti, visoke smrtnosti i težine invaliditeta preživelih, moždani udar predstavlja velik i težak medicinski, socijalni i ekonomski problem.

Brojni radovi pokazuju da veliki broj bolesnika sa arteriosklerozom karotidnih arterija nema tranzitorne ishemiske atake (TIA) koji bi upozorili na bolest, već dugo vremena protiču asimptomatski, da bi se završili moždanim udarom^{4,5}. Prema *Harvard Cooperative Stroke Registry*, stalni neurološki deficit javlja se bez prethodnog upozorenja kod 74% bolesnika. Saznanje da 50% uzroka svih ishemiskih cerebrovaskularnih moždanih udara potiču od embolusa ili kao posledica tromboze ekstrakranijalnih segmenata karotidnih i vertebralnih arterija, uticali su da blagovremena dijagnoza i operacija postanu osnov uspešnog lečenja⁶.

Cilj rada bio je utvrditi slaganje/podudarnost dijagnostičkih metoda, kolor-doplera i multidetektorske kompjuterizovane fomografije (MDCT) sa intraoperativnim nalazom (IO) pri određivanju morfologije plaka kod bolesnika sa hemodinamski/hirurški značajnim stenozama na unutrašnjoj karotidnoj arteriji.

Metode

Posle neurološkog pregleda bolesnika sa tranzitornim ishemiskim atakom, moždanim insultom ili nekom drugom simptomatologijom, učinjeni su pregledi karotidnih arterija ultrazvukom. Kod bolesnika kod kojih su uočeni plakovi koji čine hemodinamski/hirurški značajne stenoze prema *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) kriterijumu (70–99%), bolesnici su posmatrani dvema dijagnostičkim metodama: ultrazvukom (UZ) i MDCT angiografijom (MDCTA), a dobijeni nalazi morfologije plaka poređeni su sa intraoperativnim nalazom hirurga. Posmatrane su 124 karotidne arterije kod 62 bolesnika, uočeno je 83 plaka i izvršeno 68 hirurških intervencija. Plakovi na unutrašnjoj ka-

rotidnoj arteriji prema strukturi podeljeni su u četiri kategorije: lipidni, fibrozni, fibrocalcifikovani i kalcifikovani.

Ultrazvučnim pregledom struktura i morfologija plaka određeni su ehogenošću i prisustvom/odsustvom kalcifikacije, pa je lipidni plak hipo- ili anehogen, fibrozni izo-/hiperehogen bez kalcifikacija, fibrocalcifikovan je hiperehogen sa punktiformnim kalcifikacijama, a kalcifikovani onaj kada je više od polovine ili cela površina prekrivena kalcifikacijom. Bolesnici su pregledani ultrazvučnim aparatom marke Siemens Acuson Antares sa linearnom multifrekventnom sondom 5–10 MHz, od strane kvalifikovanog angiologa. U periodu od tri dana postupak je bio ponovljen samo pomoću MDCT-a, a pregled je obavio radiolog. Angiografski pregled karotidnih arterija uraden je na 64-slajsnom CT-u, uz obaveznu upotrebu automatskog injektoru sa protokom koji nije manji od 4,5 mL/sec i količinom kontrasta od 1,2 do 1,5 mL/kg telesne težine (TT) bolesnika. Pregled je rađen u monitoring fazi sa skenom postavljenim na arkus aorte i sa opsegom koji je obuhvatao vratni deo karotidnih arterija. „Postprocessing“ analiza obuhvatala je analizu arterija u SSD modu, *vessel view*-u i klasičnim poprečnim presecima sa određivanjem širine lumena, dužine stenoze i strukture plaka na unutrašnjoj karotidnoj arteriji. Kriterijum za morfologiju plaka kod MDCTA bila je vrednost gustine: lipidni sa vrednostima atenuacije 39 ± 12 HU, fibrozni 90 ± 24 HU, fibrocalcifikovani do 120 HU, a kalcifikovani preko 120 HU.

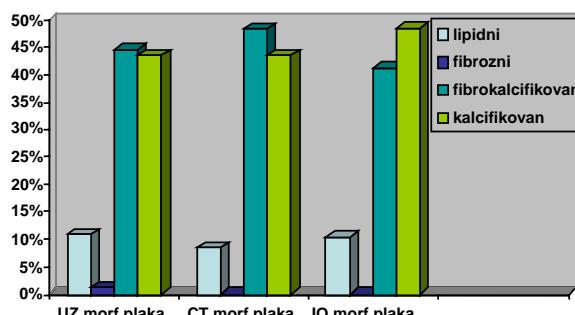
Od statističkih analiza korišćene su deskriptivne metode i relativni brojevi, a od analitičkih metoda testovi slaganja Cramer's V.

Rezultati

Od ukupnog broja ispitanika muškaraca je bilo 42 (67,7%) a žena 20 (32,3%). Prosečna starost bila je $64,7 \pm 11,5$ godina, sa intervalom od 35 do 81 godine. Kod 35 bolesnika (56,4%) postojala je jednostrana, a kod 27 (43,6%) obostrana zastupljenost plakova. Od faktora rizika kod operisanih bolesnika sa visokostepenom stenozom na unutrašnjoj karotidnoj arteriji postojali su angina pektoris, 25 (41%), infarkt miokarda, 13 (22%), aortokoronarni bajpas, 3 (5,2%), aritmije, 5 (8,9%), dijabetes, 22 (36,7%), hiperlipidemija, 20 (39,2%) i gojaznost, 25 (48,1%).

Testovima slaganja dobijeno je statistički visokoznačajno slaganje ove dve dijagnostičke metode (UZ i MDCT): Cramer's V = 0,919; $p < 0,01$.

Na slici 1 dat je uporedni prikaz dve dijagnostičke metode (UZ i MDCT) i IO. Kod nalaza morfologije karotidnih plakova dobijenih pomoću UZ ($n = 83$) viđeno je 10,8% lipidnih, 1,2% fibroznih, 44,6% fibrokalcifikovanih i 43,4% kalcifikovana plaka, a MDCT-om 8,4% lipidna, 48,2% fibrokalcifikovana i 43,4% kalcifikovana plaka. Nakon IO zahvata viđeno je 10,3% lipidnih, 41,2% fibrokalcifikovanih i 48,5% kalcifikovanih plakova.



Sl. 1 – Podudarnost morfologije plaka dobijena pomoću ultrazuka (UZ), kompjuterizovane tomografije (CT) i intraoperativnog nalaza (IO)

Dobijena je statistički visokoznačajna korelacija, kao i visoka podudarnost ultrazvučne dijagnostičke metode sa IO nalazom (UZ/IO: Cramer's V = 0,831; $p < 0,01$). Porednjem UZ/IO utvrđene su sledeće vrednosti: za fibrokalcifikovane plakove Sn = 1, Sp = 0,9, PPV = 0,875 i NPV = 1; za kalcifikovane Sn = 0,94, Sp = 0,97, PPV = 0,96 i NPV = 0,94; za fibrolipidne Sn = 0,57, Sp = 1, PPV = 1 i NPV = 0,95.

Metodom MDCTA dobili smo, takođe, statistički visokoznačajnu podudarnost sa IO nalazom: za fibrokalcifikovane plakove: Sn = 1, Sp = 0,9, PPV = 0,875 i NPV = 1; za kalcifikovane Sn = 0,9, Sp = 0,97, PPV = 0,96 i NPV = 0,91; za fibrolipidne Sn = 0,57, Sp = 1, PPV = 1 i NPV = 0,95 (Cramer's V = 0,815; $p < 0,01$).

Diskusija

Hirurgija karotidnih arterija je na izvestan način delikatnija od ostalih vaskularnih rekonstruktivnih procedura⁶. Između stenozantno-okluzivnih bolesti koronarnih i perifernih arterija sa jedne, i karotidnih arterija sa druge strane, postoji jedna bitna razlika kada je u pitanju izbor momenata operativnog lečenja⁷. Naime, operativno leče, nje koronarnih i perifernih arterija ima smisla i u uznapredovalim fazama bolesti (infarkt miokarda, odnosno gangrena) iako je mnogo bolje da se ono uradi ranije. Kada neko doživi cerebrovaskularni insult (CVI), svako operativno lečenje karotidnih arterija više ne može popraviti funkcionalni status ishemijsko oštećenog dela mozga, već samo sprečiti novi CVI. Zato takozvana „karotidna hirurgija“ gotovo isključivo ima preventivni karakter, to jest ima je smisla raditi dok se CVI još nije desio³. Sve to skupa, imajući u vidu pored indikacija i operativnu tehniku i taktiku, hirurgiju karotidnih arterija čini posebno delikatnom. Zbog toga su blagovremena i precizna dijagnostika oboljenja karotidnih arterija i otkrivanje plakova izuzetno značajni⁸.

Stepen stenoze najvažniji je faktor rizika od moždanog udara, ali su veoma važni i faktori rizika i struktura i morfologija plaka na unutrašnjoj karotidnoj arteriji^{9–11}. U otkrivanju morfologije plaka, kao i ulceracije plaka, koriste se ultrazvuk^{12–14} i CT angiografija¹⁵. Međutim, neovaskularizacija i zapaljive promene u plaku veoma su važan podatak u proceni moguće rupture ili mogućeg moždanog udara (u ovom radu nije bilo takvih nalaza)^{16–19}. Nedavne studije pokazuju da pojačanje *vasa vasorum* kod značajnih karotidnih plakova kroz arterijsku fazu MDCT sugerira visokomoguću simptomatsku bolest (TIA ili moždani udar)²⁰.

Zaključak

Postoji statistički visokoznačajna podudarnost obe dijagnostičke metode (UZ i MDCTA) sa intraoperativnim nalazom u proceni morfologije plaka kod hirurški značajnih stenoza unutrašnje karotidne arterije.

LITERATURA

- Woodcock JP. Characterisation of the atheromatous plaque in the carotid arteries. Clin Phys Physiol Meas 1989; 10(Supp A): 45–9.
- Dorderić PB. Diabetes mellitus and arterial hypertension. In: Nedeljković S, Kanjuh V, Vučković V, editors. Cardiology. Belgrade: DP za izdavačko-trgovinsku delatnost 'Beograd'. 2000. p. 650–8. (Serbian)
- Vasić D. Assessment of carotid endarterectomy effect on chemodynamics and morphology by the use of color Doppler ultrasonography [dissertation]. Belgrade: School of Medicine; 2007. (Serbian)
- Brnjarić M. Duplex sonographic monitoring of atherosclerosis in patients with asymptomatic carotid arteries stenosis [dissertation]. Belgrade: School of Medicine; 1998. (Serbian)
- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801–9.
- Radak D. Carotid arteries reconstruction. In: Maksimović Ž, editor. The basics of vascular surgery with angiology. Belgrade: School of Medicine; 2004. (Serbian)
- Osink AE, Van der Jagt A, Hunink MG, Breteler MM, Krestin GP, Witteman JC. Association between calcification in the coronary arteries, aortic arch and carotid arteries. The Rotterdam Study. Atherosclerosis 2006. Available from: www.scc.org/newsletters/scct_newsletter_aug2006.pdf
- Savić Ž. Correlation of ultrasound and metabolic parameters in diabetic macroangiopathy [thesis]. Belgrade: School of Medicine; 2005. (Serbian)
- Wechsler LR. Ulceration and carotid artery disease. Stroke 1988; 19: 650–3.
- Abu Rahma AE, Kyer PD 3 rd, Robinson PA, Hannay RS. The correlation of ultrasonic carotid plaque morphology and carotid plaque hemorrhage: clinical implications. Surgery 1998; 124(4): 721–6.
- Arnold IA, Modaresi KB, Thomas N, Taylor PR, Padayachee TS. Carotid plaque characterization by duplex scanning: observer error may undermine current clinical trials. Stroke 1999; 30: 61–5.

12. Mead Ge, Lewis SC, Wardlaw JM. Variability in Doppler ultrasound influences refferal of patients for carotid surgery. Eur J Ultrasound. 2000; 12: 137–43.
13. Schminke U, Motsch L, Hilker L, Kessler C. Three dimensional ultrasound observation og carotid artery plaque ulceration. Stroke 2000; 31: 1651–5.
14. Claudon M, Winninger D, Briancon S, Pesque P. Power Doppler US: evaluation of the morphology of stenoses with a flow phantom. Radiology 2001; 218: 109–17.
15. Saba L, Caddeo G, Sanfilippo R, Montisci R, Mallarini G. CT and ultrasound with surgical results: potentialities and advantages of multidetector row CT angiography. AJNR Am J Neuroradiol 2007; 28: 1061–6.
16. Bo WJ, McKinney WM, Bowden RL. The origin and distribution of vasa vasorum at the bifurcation of the common carotid artery with atherosclerosis. Stroke 1989; 20: 1484–7.
17. Fleiner M, Kummer M, Mirlacher M, Sauter G, Cathomas G, Krapf R, et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients: early and late signs of symptomatic atherosclerosis. Circulation 2004; 110: 2843–50.
18. Sabeti S, Schillinger M, Mlekusch W, Nachtmann T, Lang W, Abmadi R, et al. Contralateral high-grade carotid artery stenosis or occlusion is not assotiated with increased risk for poor neurologic outcome after elective carotid stent placement. Radiology 2004; 2: 70–6.
19. Barnett HJM. An update on NASCET and ECST. In: Brauncereau A, Jacobs M, editors. New trends and development on carotid artery disease. New York: Futura Publishing Co; 1998. pp. 107.
20. Romero JM, Babiarz L, Forero NP, Gonzalez RG, Lew MH. Vasa vasorum enhancement on CT angiography of the carotid bifurcation predicts symptomatic plaque. Radiological Society of North America Meeting; 2006, November 29; Chicago, USA: 12. (abstract).

Primljen 20. III 2009.
Revidiran 20. VII 2009.
Prihvaćen 16. IX 2009.



Magnetna rezonanca i scintigrafija skeleta u detekciji koštanih metastaza: komparativna studija

Magnetic resonance imaging and bone scintigraphy in bone metastasis detection: a comparative study

Silvija Lučić, Katarina Nikoletić, Andrea Peter, Miloš A. Lučić,
Dušan Jovanović

Institut za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Scintigrafija skeleta je poznat metod za detekciju neoplastičkih ležja i ima visoku senzitivnost i istovremeno nižu specifičnost. Magnetno-rezonantno snimanje (MRI) je odranje ustanovljen neinvazivni dijagnostički metod, značajan zbog svoje specifičnosti. Cilj rada bio je da se odrede mogućnosti i povezanost dva različita dijagnostička modaliteta, scintigrafije skeleta i MRI, u detekciji koštanih metastaza u kičmenom stubu i karličnim kostima. **Metode.** Kod ukupno 123 bolesnika načinjena je scintigrafija skeleta i MRI pregled kičmenog stuba i karličnih kostiju na uređaju jačine polja od 1,5 Tesla. Snimci su uporedno analizirani u celosti i po pojedinačno razmatrаниm regijama od interesa (cervikalna kičma, gornja, srednja i donja torakalna kičma, gornja i donja lumbalna kičma i karlična regija koja obuhvata i sakralni segment kičme), nakon čega je upoređeno i statistički analizirano uku-pono 585 nalaza obeju metoda po pojedinačnim navedenim regijama. **Rezultati.** Statistička analiza pokazala je značajan stepen povezanosti između nalaza scintigrafije skeleta i MRI nalaza u celini. Značajan stepen povezanosti utvrđen je i prilikom analize pojedinačnih razmatranih regiona, izuzev u regiji cervicalne kičme gde je r -vrednost bila u rangu niskog stepena povezanosti. **Zaključak.** Scintigrafija skeleta i MRI mogu se smatrati komplementarnim dijagnostičkim modalitetima za detekciju metastaza u kostima s obzirom na to da je utvrđen visok stepen povezanosti njihovih nalaza u celini. Veći dijagnostički potencijal MRI može pružiti dodatne informacije kod negativnog nalaza scintigrafije skeleta kod solitarnih metastatskih ležja ili kod difuzne infiltracije kičmenih pršljenova. Može se očekivati da, zahvaljujući tehnološkom unapređenju scintigrafije skeleta (jednofotonska emisijska kompjuterizovana tomografija – SPECT, SPECT-kompjuterizovana tomografija – SPECT-CT) i MRI (MRI celog tela, difuzioni MRI), dijagnostički potencijal obe metode omogući dalje poboljšanje detekcije koštanih metastaza.

Ključne reči:

magnetna rezonanca, snimanje; scintigrafija; dijagnoza; neoplazme, metastaze; kosti, neoplazme; kičma; dijagnostičke tehnike i procedure.

Abstract

Background/Aim. Bone scintigraphy is well-known method for the detection of neoplastic lesions with a high sensitivity and, at the same time, a lower specificity. On the other hand magnetic resonance imaging (MRI) is previously established noninvasive imaging method regarding its diagnostic specificity. The aim of this study was to determine the possibilities and to correlate two different diagnostic methods - bone scintigraphy and MRI in the detection of bone metastasis in the spine and pelvic bones. **Methods.** A total of 123 patients who underwent both bone scintigraphy and spine and pelvic MRI on 1.5 T MR imager were enrolled in this study. Scans were subsequently analyzed in total and divided in regions of interest (cervical, upper, middle and lower thoracic, upper and lower lumbar and pelvic region, which includes sacral spinal segment); afterwards the total number of 585 matching regions were compared and statistically analyzed. **Results.** The statistical analysis demonstrated significant correlation between the findings of both methods in total. Divided by regions of interest, significant degrees of correlation were demonstrated in all of them, except in the cervical spine region where the r -value was in the range of low correlation. **Conclusion.** Having a high mutual correlation, bone scintigraphy and MRI are to be considered as the complementary diagnostic methods in the detection of bone metastases. Still, increased diagnostic potential of MRI may highlights negative bone scintigraphy findings in the patients with solitary metastatic lesions or diffuse vertebral infiltration. Advances in the bone scintigraphy (single photon emission tomography – SPECT, SPECT-computed tomography – SPECT-CT) and MRI (whole body MRI, diffusion MRI), make it possible the diagnostic potential of both methods will result in a further improvement in bone metastasis detection.

Key words:

magnetic resonance imaging; radionuclide imaging; diagnosis; neoplasm metastasis; bone neoplasms; spine; diagnostic techniques and procedures.

Uvod

Scintigrafija skeleta, dijagnostička metoda zasnovana na primeni difosfonatnih jedinjenja, veoma je osetljiva morofunkcijska pretraga koja pruža podatke o patološkim promenama u koštanom tkivu, oslanjajući se na njihovu sposobnost nakupljanja u osteoblastno aktivnim delovima kostiju¹. U dijagnostičkoj proceduri određivanja stadijuma bolesti, kasnijem praćenju i otkrivanju metastatske proširenosti primarnih neoplazmi, koje često daju osteoblastne metastaze kostiju, scintigrafija skeleta tehnecijum-difosfonatom (*technetium methylene diphosphonate* – Tc-99m-MDP ili *technetium dicarboxypropene diphosphonate* – Tc-99m-DPD) ustanovljena je kao rutinska dijagnostička metoda²⁻⁴. Iako scintigrafiju skeleta u otkrivanju osteoblastnih promena koštanog tika karakteriše visoka senzitivnost, njen veliki nedostatak je niska specifičnost^{5,6}, što često dovodi do potrebe za dopunskom dijagnostikom, pre svega magnetno rezonantnim snimanjem (MRI). Superiornost MRI u odnosu na druge dijagnostičke metode u detekciji metastatske bolesti kostiju u smislu njegove veće specifičnosti zasnovana je ne samo na mogućnosti multiplanarne vizualizacije anatomske i patoloških detalja, već i na velikoj prostornoj i kontrastnoj rezoluciji, kao i postojećem potencijalu MRI za tkivnu karakterizaciju patoanatomske struktura^{7,8}. I pored toga, scintigrafija skeleta omogućava vizualizaciju kostiju celog tela, što je čini dijagnostičkom metodom prviog izbora kod većine takvih bolesnika^{9,10}. Jasna je potreba da se pronade stepen komplementarnosti ove dve dijagnostičke metode, posebno kod bolesnika sa graničnim nalazima ili, pak, normalnim nalazima uz jaku kliničku sumnju¹⁰⁻¹². Stoga je cilj našeg istraživanja bio određivanje stepena korelacije nalaza dve dijagnostičke metode – radionuklidne scintigrafije skeleta difosfonatnim jedinjenjima i MRI, kao i utvrđivanje njihovog međusobnog odnosa i uloge u dijagnostičkom protokolu kod bolesnika sa metastatskom bolesti kostiju.

Metode

Istraživanje je izvedeno prospektivno na grupi od 123 ispitanika, od kojih je 27 (22%) bilo muškog, a 96 (78%) ženskog pola. Životno doba ispitanika bilo je od 17 do 77 godina (prosečno $52,4 \pm 11,36$ godina). Ispitanici su bili upućeni na MRI pregled i scintigrafiju skeleta u vremenskom razmaku od 1 do 6 meseci. Izvršeno je poređenje ukupno 123 nalaza MRI i scintigrafije skeleta, u celosti, i 585 nalaza po pojedinačno razmatranim regijama. Od ukupnog broja upoređivanih nalaza, kod 62 bolesnika najpre je načinjena scintigrafija skeleta, a zatim je urađen MRI pregled, dok je kod 61 bolesnika MRI pregled načinjen pre scintigrafije skeleta. Ispitanici sa prethodno utvrđenim primarnim karcinomom različitog porekla, kao i sa metastazama nepoznatog ishodišta primarnog karcinoma slati su na dijagnostičku scintigrafsku obradu u sklopu standardnog protokola stepenovanja sirenosti tumora, u toku praćenja terapijskog odgovora, zbog pozitivne kliničke slike (primarno zbog postojanja bola u ledima), kao i u okviru potvrde inkonkluzivnih ili suspektnih prethodnih dijagnostičkih ili laboratorijskih nalaza.

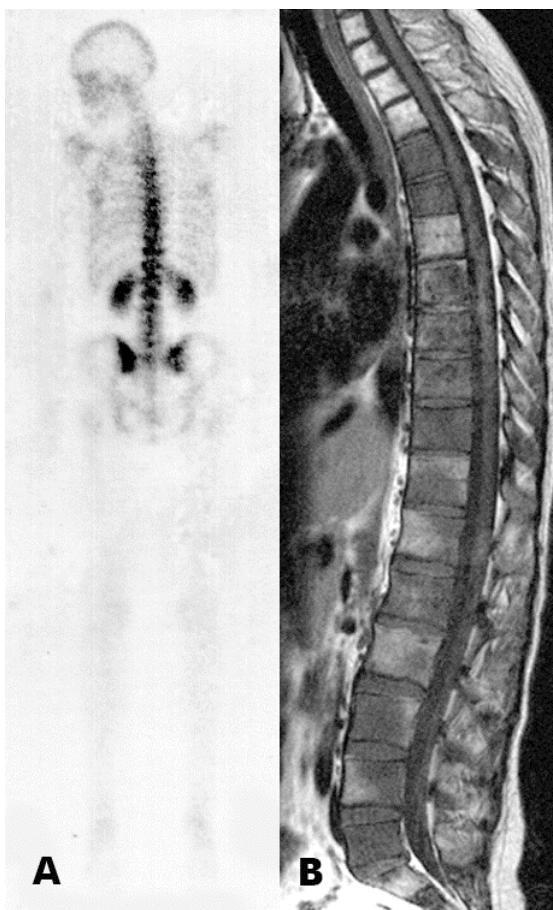
Studije u kojima je korišćen MRI rađene su u okviru primarne procene utvrđivanja stadijuma bolesti kod bolesnika sa poznatim primarnim karcinomom ili metastazama nepoznatog ishodišta primarnog karcinoma, zbog postojanja bola u ledima, sindroma spinalne kompresije ili zbog postojanja sumnje na metastaze kod suspektnih ili negativnih nalaza scintigrama skeleta u sklopu celovitog praćenja toka bolesti.

Scintigrafija skeleta kod svih ispitanika rađena je u Zavodu za nuklearnu medicinu Instituta za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, kamerom širokog vidnog polja (Siemens 75 ORBITER, opremljenom LEHR kolimatorom), brzinom 20 cm/min, 2–3 sata nakon intravenske injekcije doze od 555 MBq 99m Tc-DPD. Kod svih ispitanika MRI kičme i karlice rađena je u Centru za imidžing dijagnostiku Instituta za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, na MR uređaju od 1,5 Tesla (SIEMENS MAGNETOM SP63–4000). Korišćene su standardne pulsne sekvene T1-weighted (W) sekvenca u sagitalnoj ravni na kičmeni stub; opcionala T2W GRE (*gradient recalled echo*) ili STIR sekvenca u sagitalnoj ravni na kičmeni stub, i opcionala T1W sekvenca u koronalnoj ravni na karlične kosti.

Analizirani nalazi bili su podeljeni u tri osnovne grupe: pozitivne, negativne i suspektne. Scintigrami skeleta ocenjivani su kao pozitivni na osnovu subjektivnih kriterijuma, kao što su intenzitet nakupljanja, fokalnost, broj, lokalizacija i distribucija promena, pri čemu je područje smatrano pozitivnim na metastatsku infiltraciju ukoliko je nakupljanje bilo intenzivnije u odnosu na okolne ili kontralateralne strukture. Kriterijumi za dijagnozu metastatske infiltracije pomoću MRI bili su prisustvo dobro definisanog fokusa niskog intenziteta signala na T1W sekvenci i povišenog intenziteta signala na T2W sekvenci, odnosno *short time inversion recovery* (STIR) sekvenci. U odsustvu T2W ili STIR sekvence, dobro definisani fokusi niskog intenziteta signala na T1W sekvenci interpretirani su kao metastatska infiltracija.

Nalazi su komparirani u celosti i po regijama opisivanim pomoću oba dijagnostička modaliteta, pri čemu su regije značajne za ispitivanje definisane na sledeći način: cervikalna kičma (C1-7), gornja torakalna kičma (Th1-4), srednja torakalna kičma (Th5-8), donja torakalna kičma (Th9-12), gornja lumbalna kičma (L1-2), donja lumbalna kičma (L3-5) i karlična regija (u koju je uključen i sakralni deo kičme). Kod svakog bolesnika nalazi su ocenjivani u celini i po regijama kao pozitivni, suspektni ili negativni na prisustvo metastatske infiltracije.

Scintigrame skeleta opisivali su specijalisti nuklearne medicine, dok su MRI studije opisivali specijalisti radiologije. Lekari su imali uvid u dijagnozu, istoriju bolesti bolesnika, kao i u prethodno načinjene dijagnostičke pretrage. Upoređivane su samo regije ispitivane pomoću oba dijagnostička modaliteta, korišćenjem seta statističkih testova (*t-test* parova, Pearson-ov test korelacijski i Spearman-ov test korelacijski). Odgovarajući MRI i scintigrafski nalazi smatrani su korelišućim ukoliko su oba nalaza bila pozitivna (slika 1), suspektna ili negativna u celosti ili za odgovarajuće regije; da nisu u korelacijski smatrano je ukoliko su ocene bile različite (slika 2).



Sl. 1 – A. Na scintigramu skeleta kod ispitanice sa karcinomom dojke vidi se difuzno pojačano nakupljanje radiofarmaka u kičmenom stubu. **B.** MRI kičmenog stuba T1W sekvenca u sagitalnoj ravni ukazuje na difuznu metastatsku infiltraciju ispitanoj segmenta u vidu zona sniženog intenziteta signala unutar pršljenskih tela



Sl. 2 – A. Na scintigramu skeleta kod ispitanice sa karcinomom dojke jasan je fokus pojačanog nakupljanja radiofarmaka u lumbalnoj kičmi (crna strelica). **B.** MRI pregled kičmenog stuba nije ukazao na postojanje lezije u lumbalnoj regiji, ali je T1W sekvenca u sagitalnoj ravni na cervikalni i gornji torakalni segmenti kičme detektovala malu fokalnu infiltrativnu leziju u telu Th2 pršljena (bela strelica).

Rezultati

Statističkom analizom dokazana je pozitivna korelacija nalaza scintigrafije skeleta i MRI nalaza u odnosu na postavljenu dijagnozu u celini. Posmatranjem nalaza u celini, scintigrafijom skeleta dobijeno je 58 pozitivnih nalaza (47,2%), što znači da je pregledom utvrđeno postojanje barem jedne pozitivne regije, dok je MRI označio 62 nalaza (50,4%) kao pozitivne na metastatsku infiltraciju u barem jednoj od ispitivanih regija (tabela 1).

Pearson-ovom korelacijskom utvrđeno je da je za nalaze u celini vrednost koeficijenta korelacije bila $r = 0,624$ ($p < 0,01$), što je pokazatelj značajne statističke povezanosti, dok je uporedno izvedena Spearman-ova korelacija za nalaze u celini dala vrednost $r = 0,60$ ($p < 0,01$), što takođe odgovara značajnoj statističkoj povezanosti.

Od ukupnog broja od 123 pregleda načinjena pomoću obe dijagnostičke metode, međusobno je komparirano ukupno 585 nalaza razdvojenih po pojedinačnim ispitivanim regijama. Za cervikalnu kičmu Spearman-ov koefici-

jent korelacijske iznosio je $r = 0,34$ ($p < 0,05$), što ovu regiju definiše kao područje u kojem postoji nizak stepen povezanosti. Spearman-ova korelacija za područje gornje torakalne kičme (Th1-4) dala je vrednost $r = 0,43$ ($p < 0,01$), za područje srednje torakalne kičme (Th5-8) $r = 0,45$ ($p < 0,01$), a za područje donje torakalne kičme (Th9-12) $r = 0,54$ ($p < 0,01$), što ukazuje na značajan stepen povezanosti za sve ispitivane regije torakalne kičme. Za područja gornje i donje lumbalne kičme vrednost $r = 0,41$ ($p < 0,01$) bila je identična, što ukazuje da je korelacija za lumbalnu regiju tek prešla prag značajnog stepena povezanosti. U karličnoj regiji, koja uključuje i sakralni segment kičmenog stuba, Spearman-ova korelacija dala je vrednost $r = 0,37$ ($p < 0,01$), što postavlja stepen povezanosti nalaza obe metode gotovo na samu granicu između statistički značajne povezanosti i povezanosti lagog stepena.

Vrednosti t -testa parova nalaza dobijenih pomoću obe metode po pojedinačnim ispitivanim regijama, u saglasju su sa Spearman-ovom korelacijskom (tabela 2).

Tabela 1
Međusobno ukrštanje nalaza scintigrafije skeleta i MRI u odnosu na postavljenu dijagnozu u celini

Dijagnostičke metode		Scintigrafski nalaz			Ukupno
		pozitivan	suspektan	negativan	
MRI nalaz	pozitivan	44	13	5	62
	suspektan	8	11	2	21
	negativan	6	13	21	40
Ukupno		58	37	28	123

MRI – magnetno-rezonantno snimanje

Tabela 2
Parovi t-testa primjenjenog na nalaze scintigrafije skeleta i MRI po pojedinačnim ispitivanim regijama

Korelisani par	Korelisane regije – scintigrafija vs MRI	Broj	Stepen korelacije	Značajnost p
1	cervikalna vs cervikalna	35	0,363	< 0,05
2	gornja torakalna vs gornja torakalna	76	0,404	< 0,01
3	srednja torakalna vs srednja torakalna	85	0,443	< 0,01
4	donja torakalna vs donja torakalna	100	0,533	< 0,01
5	gornja lumbalna vs gornja lumbalna	102	0,428	< 0,01
6	donja lumbalna vs karlica	99	0,422	< 0,01
7	karlica vs karlica	88	0,375	< 0,01

MRI – magnetno-rezonantno snimanje

Diskusija

Rezultati izvršenog istraživanja ukazuju na to da su scintigrafija skeleta i MRI, korišćeni kao dijagnostički modaliteti u ispitivanju metastatske bolesti aksijalnog skeleta, komplementarni i nadopunjajući, što odgovara literaturnim navodima i rezultatima ranijih sličnih istraživanja^{13–15}. Dobijeni podaci koji pokazuju najniži stepen korelacije u području cervikalne kičme i sledstveni porast koeficijenta korelacije u regiji torakalne kičme sa najvećom vrednošću za donji deo torakalne kičme, delimično bi mogli biti objašnjeni anatomskim odlikama kičmenog stuba, odnosno njegovim fiziološkim krivinama. Moguće je da fiziološka kifoza torakalne kičme omogućava da se u posteriornoj akviziciji scintigrafije skeleta ovaj segment kičmenog stuba pozicionira najbliže „glavi“ gama kamere, dajući time i najbolju scintigrafsku sliku. S druge strane, fiziološka lordoza cervicalne kičme pozicionira ovaj segment nešto dalje od „glave“ gama kamere, što uz činjenicu da su cervicalni pršlenovi manji, otežava detekciju pojedinačnih lezija na scintigrafskoj slici¹⁶. Iako statistički značajan, manji stepen korelacije u karločnoj regiji uslovljen je često prisutnim artefaktom na scintigrafskoj slici.

grafskoj slici koji potiče od mokraće bešike i posledičnim prepokrivanjem zone aktivnosti unutar koštanih struktura nagonmilanim radiofarmakom unutar bešike¹⁷. Celokupni rezultati odgovaraju od ranije prihvaćenoj tezi da je radionuklidna metoda scintigrafije skeleta, zasnovana na afinitetu difosfonatnih radiofarmaka, analoga fosfatnih jedinjenja koji se ugrađuju u kalcijumske soli, da se nakupljaju u osteoblastno aktivnom delu koštanog tkiva, veoma osetljivo, ali slabo specifično morfofunkcijsko ispitivanje koje daje podatke o funkcijskim promenama u koštanom tkivu^{18, 19}. Scintigrafija omogućava vizualizaciju osteoblastnih promena celokupnog skeleta jednim pregledom, uključujući i rebra i kosti ekstremiteta²⁰, što je još uvek nesumnjiva prednost u odnosu na konvencionalni, segmentalni MRI pregled^{21, 22}. Zbog toga je scintigrafija kostiju još uvek postavljena za najčešći nuklearno-medicinski pregled u oblasti onkologije. Ova prednost scintigrafije skeleta mogla bi biti prevazidena novim tehnikama MRI pregleda celog tela (*whole body* MRI), i mada je ovakav pregled još uvek vremenski zahtevniji i bitno skuplji u odnosu na troškove izvođenja scintigrafskog pregleda, početne komparativne studije ukazuju na superiornost *whole body* MRI tehnike^{23–25}. S obzirom na to da je nakupljanje ra-

diofarmaka u aksijalnom skeletu na scintigrafiji kostiju nespecifično, ovaj pregled ne može se koristiti za diferencijalnu dijagnozu potencijalno spondilotičnog ili inflamatornog procesa od neoplastičnog, zbog čega je bolesnicima sa bolom u leđima poželjno inicijalno načiniti MRI pregled⁸. Međutim, u inicijalnoj proceni postojanja metastatske bolesti kod bolesnika bez simptoma bolesti, kad laboratorijski ili klinički podaci ukazuju na prisustvo metastatskih promena, scintigrafija skeleta ima prednost kao prvi pregled²⁶. Morfološke karakteristike u smislu izgleda, oblika lezije, njenog intenziteta signala i lokalizacije na MRI nalazu često pružaju dovoljno podataka za razlikovanje benignog od metastatskog procesa, i bez upotrebe dodatnog kontrastnog MR snimanja²⁷, na šta direktno upućuju i rezultati našeg istraživanja. I pored svoje superiornosti u detekciji metastatske bolesti kostiju, pri čemu je veća specifičnost MRI zasnovana na činjenici da je paleta abnormalnosti na kostima koje bi mogle dati MR sliku sličnu metastatskim promenama unekoliko sužena, dok sa druge strane, velika prostorna rezolucija MRI omogućuje detekciju i veoma malih lezija aksijalnog skeleta²⁸, MRI pokazuje svoje nedostatke u dijagnostikovanju metastatske infiltracije unutar transverzalnih i spinoznih prosesusa kičmenih pršljeneva na sagitalnim tomogramima²⁹. Osteolitičke metastaze i metastaze unutar kostne srži mogu se videti samo na MRI pre pojave odgovora osteoblasta^{17, 30}. Ovakav stav potvrđili su i rezultati našeg ispitivanja. Ispitanici iz grupe sa nalazom pozitivnog MRI, a negativnim nalazom scintigrafije skeleta, imali su ili mikrometastatsku diseminaciju u kostnu srž ili agresivne oblike neoplastičnog procesa koji usled brzog rasta nije izazvao lokalni odgovor osteoblasta. To je dodatno potvrđeno na osnovu daljeg praćenja toka bolesti. Difuzne metastaze u torakolumbalnom segmentu kičme skoro redovno

su uočljive pomoću MRI, dok, s druge strane, lako mogu biti previđene scintigrafijom skeleta, pogotovo kada postoji uniformna i simetrična slika³¹. Kod takvih bolesnika primena jednofotonske emisione kompjuterizovane tomografske studije (SPECT) može promeniti poziciju scintigrafije skeleta i povećati senzitivnost metode³², što je i pokazivano u pojedinih studijama kroz veoma mala odstupanja u korelaciji MRI nalaza i nalaza načinjenih SPECT scintigrafijom³³, čak i bez hibridne SPECT-kompjuterizovane tomografske fuzije^{34, 35}.

Scintigrafija skeleta i MRI su visokokomplementarne dijagnostičke metode, a njihova zasnovanost na različitim principima dejstva omogućuje dodatno međusobno dopunjavanje³⁶. Ipak, kako kliničko ispitivanje bolesnika sa metastazama u skeletu zahteva multimodalno dijagnostičko snimanje kojim se može detektovati lezija, dati uvid u njenu ekstenziju i lokalizaciju i eventualno usmeriti biopsiju, multidisciplinarna dijagnostička kooperacija koja, pored novih difuzionih MRI tehnika³⁷, odnedavno uključuje i hibridne sisteme – kombinaciju pozitronske emisione tomografije (PET) i kompjuterizovane tomografije (CT) (PET-CT)^{38, 39}, kao i 18F-fluoridnu PET^{40, 41}, postaje neophodna u optimizaciji skrininga, kliničkog lečenja i praćenja bolesnika sa metastazama u kostima.

Zaključak

Scintigrafija skeleta i MRI mogu se smatrati komplementarnim dijagnostičkim modalitetima za otkrivanje metastaza u kostima, s obzirom na činjenicu da je utvrđen visok stepen povezanosti njihovih nalaza u celini, što omogućava njihovo međusobno nadopunjavanje u klinikoj primeni.

LITERATURA

- Cook GJR, Fogelman I. Radioisotope and PET imaging of bone metastases. In: Jasmin C, Capanna R, Coleman RE, Coia LR, Sallant G editors. Textbook of bone metastases. Hoboken, NJ: Wiley and Sons; 2005. p. 77–90.
- Cook GJR, Fogelman I. Diagnostic nuclear medicine. In: Rubens RD, Mundy GR editors. Cancer and the skeleton. London (UK): Martin Dunitz, Ltd; 2000. p. 92–111.
- Ryan PJ, Fogelman I. The bone scan: where are we now? Sem Nucl Med 1995; 25: 76–91.
- Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2004; 22(14): 2942–53.
- Resnick D, Nirayama G. Skeletal metastasis. In: Resnick D, Nirayama G, editors. Diagnosis of Bone and Joint Disorders. Philadelphia: PA Saunders; 1995. p. 3991–4064.
- Jacobson AF. Bone scanning in metastatic disease. In: Collier BD, Fogelman I, Rosenthal L editors. Skeletal nuclear medicine. St Louis: Mosby; 1996: p. 86–123.
- Ghanem N, Uhl M, Brink I, Schäfer O, Kelly T, Moser E, et al. Diagnostic value of MRI in comparison to scintigraphy, PET, MS-CT and PET/CT for the detection of metastases of bone. Eur J Radiol 2005; 55(1): 41–55.
- Cascini G, Falcone C, Greco C, Bertucci B, Cipullo S, Tamburini O. Whole-body magnetic resonance imaging for detecting bone metastases: comparison with bone scintigraphy. Radiol Med 2008; 113(8): 1157–70.
- Yilmaz MH, Ozguroglu M, Mert D, Turna H, Demir G, Adaletli I, et al. Diagnostic value of magnetic resonance imaging and scintigraphy in patients with metastatic breast cancer of the axial skeleton: a comparative study. Med Oncol 2008; 25(3): 257–63.
- Scutellari PN, Addonizio G, Righi R, Giganti M. Diagnostic imaging of bone metastases Radiol Med 2000; 100(6): 429–35. (Italian)
- Jacobson AF, Stomper PC, Cronin EB, Kaplan WD. Bone scans with one or two new abnormalities in cancer patients with no known metastasis: reliability of interpretation of initial correlative radiographs. Radiology 1990; 174: 503–7.
- Cook GJ, Fogelman I. The role of nuclear medicine in monitoring treatment in skeletal malignancy. Semin Nucl Med 2001; 31(3): 206–11.
- Gosfield E, Alavi A, Kneeland B. Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases J Nucl Med 1993; 34(12): 2191–8.
- Haubold-Reuter BG, Duewell S, Schilcher BR, Marincek B, Schulteß GKV. The value of bone scintigraphy and fast spin-echo magnetic resonance imaging in staging of patients with malignant solid tumours: a prospective study. Eur J Nucl Med 1993; 29: 1063–9.
- Scutellari PN, Antinolfi G, Galeotti R, Giganti M. Metastatic bone disease. Strategies for imaging. Minerva Med 2003; 94 (2): 77–90.

16. Petren-Mallmin M, Andreasson I, Nyman R, Hemmingsson A. Detection of breast cancer metastases in the cervical spine. *Acta Radiol* 1993; 34: 543–8.
17. Taoka T, Mayr NA, Lee HJ, Yuh WT, Simonson TM, Rezai K, et al. Factors influencing visualization of vertebral metastases on MR imaging versus bone scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176: 1525–30.
18. Pomeranz SJ, Pretorius HT, Ramsingh PS. Bone scintigraphy and multimodality imaging in bone neoplasia: strategies for imaging in the new health care climate. *Semin Nucl Med* 1994; 24: 188–207.
19. Sadik M, Suurküla M, Höglund P, Järund A, Edenbrandt L. Improved classifications of planar whole-body bone scans using a computer-assisted diagnosis system: a multicenter, multiple-reader, multiple-case study. *J Nucl Med* 2009; 50(3): 368–75.
20. Wu PS, Chiu NT, Lee BF, Yao WJ, Chen W, Helen H. Clinical significance of solitary rib hot spots on bone scans in patients with extraskeletal cancer: correlation with other clinical manifestations. *Clin Nucl Med* 2002; 27: 567–71.
21. Colletti PM, Dang HT, Deseran MW, Kerr RM, Boswell WD, Ralls PW. Spinal MR imaging in suspected metastases: correlation with skeletal scintigraphy. *Magn Reson Imaging* 1991; 9: 349–55.
22. Trail ZC, Talbot D, Golding S, Gleeson FV. Magnetic resonance imaging versus radionuclide scintigraphy in screening for bone metastases. *Clin Radiol* 1999; 54: 448–51.
23. Lauenstein TC, Freudenberg LS, Goebde SC, Ruehm SG, Goyen M, Bosk S, et al. Whole-body MRI using a rolling table platform for the detection of bone metastases. *Eur Radiol* 2002; 12(8): 2091–9.
24. Engelhard K, Hollenbach HP, Wohlfart K, Von Imhoff E, Fellner FA. Comparison of whole-body MRI with automatic moving table technique and bone scintigraphy for screening for bone metastases in patients with breast cancer. *Eur Radiol*. 2003; 5: 318–41.
25. Nakanishi K, Kobayashi M, Takahashi S, Nakata S, Kyakuno M, Nakaguchi K, et al. Whole body MRI for detecting metastatic bone tumor: comparison with bone scintigrams. *Magn Reson Med Sci* 2005; 4(1): 11–7.
26. Gomez P, Manoharan M, Kim SS, Solloway MS. Radionuclide bone scintigraphy in patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy: when is it indicated? *BJU International* 2004; 94: 299–302.
27. Ohmann-Knafo S, Kirschbaum M, Fenzl G, Pickuth D. Diagnostic value of whole-body MRI and bone scintigraphy in the detection of osseous metastases in patients with breast cancer—a prospective double-blinded study at two hospital centers. *Rofo* 2009; 181(3): 255–63.
28. Schmidt GP, Reiser MF, Baur-Melnyk A. Whole-body imaging of the musculoskeletal system: the value of MR imaging. *Skeletal Radiol* 2007; 36(12): 1109–19.
29. Kattapuram SV, Khurana JS, Scott JA, el-Khoury GY. Negative scintigraphy with positive magnetic resonance imaging in bone metastases. *Skeletal Radiol* 1990; 19: 113–6.
30. Brown B, Lalor A, Greenspan A, Stadahnik R. Negative bone scintigraphy with diffuse osteoblastic breast carcinoma metastases. *Clin Nucl Med* 1994; 19: 194–6.
31. Cesani F, Chaljub G, Briscoe E. Assessment of spinal metastases by bone scintigraphy and magnetic resonance imaging. *J Nucl Med* 1995; 36: 26.
32. Sarelli G, Maffioli L, Maccauro M, De Deckere E, Bombardieri E. Bone scintigraphy and the added value of SPECT (single photon emission tomography) in detecting skeletal lesions. *Q J Nucl Med* 2001; 45(1): 27–37.
33. Kosuda S, Kaji T, Yokoyama H, Yokokawa T, Katayama M, Iriye T, et al. Does bone SPECT actually have lower sensitivity for detecting vertebral metastases than MRI? *J Nucl Med* 1996; 37: 975–8.
34. Strobel K, Burger C, Seifert B, Husarik DB, Soyka JD, Hany TF. Characterization of focal bone lesions in the axial skeleton: performance of planar bone scintigraphy compared with SPECT and SPECT fused with CT. *Am J Roentgenol* 2007; 188(5): 467–74.
35. Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, Beer A, Krause BJ, Herrmann K, et al. SPECT/CT. *J Nucl Med* 2008; 49(8): 1305–19.
36. Ketelsen D, Röthke M, Aschoff P, Merseburger AS, Lichy MP, Reimold M, et al. Detection of bone metastasis of prostate cancer – comparison of whole-body MRI and bone scintigraphy. *Rofo* 2008; 180(8): 746–52. (German)
37. Nakanishi K, Kobayashi M, Nakaguchi K, Kyakuno M, Hashimoto N, Onishi H, et al. Whole-body MRI for detecting metastatic bone tumor: diagnostic value of diffusion-weighted images. *Magn Reson Med Sci* 2007; 6(3): 147–55.
38. Schmidt GP, Schoenberg SO, Schmid R, Stahl R, Tiling R, Becker CR, et al. Screening for bone metastases: whole-body MRI using a 32-channel system versus dual-modality PET-CT. *Eur Radiol* 2007; 17(4): 939–49.
39. Schmidt GP, Kramer H, Reiser MF, Glaser C. Whole-body magnetic resonance imaging and positron emission tomography-computed tomography in oncology. *Top Magn Reson Imaging* 2007; 18(3): 193–202.
40. Even-Sapir E, Metser U, Flusser G, Zuriel L, Kollender Y, Lerman H, et al. Assessment of malignant skeletal disease: initial experience with 18F-fluoride PET/CT and comparison between 18F-fluoride PET and 18F-fluoride PET/CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 272–8.
41. Grant FD, Fahy FH, Packard AB, Davis RT, Alavi A, Treves ST. Skeletal PET with 18F-fluoride: applying new technology to an old tracer. *J Nucl Med* 2008; 49(1): 68–78.

Primljen 04. III 2009.
Revidiran 13. V 2009.
Prihvaćen 16. VII 2009.



Expression of CD34 in cirrhotic liver – reliance to dedifferentiation

Ekspresija CD34 u ciroznoj jetri – zavisnost od dediferencijacije

Jasmina Gligorijević*, Biljana Djordjević*, Aleksandar Petrović†,
Aleksandra Radičević*, Simonida Stojanović*

School of Medicine, *Department of Pathology, †Department of Histology, Niš, Serbia

Abstract

Background/Aim. The vascular supply of dysplastic nodules (DN) is altered compared with surrounding cirrhotic nodules. Dysplastic nodules contain unpaired arteries which are isolated arteries unaccompanied by biliary ducts. In addition, capillarization or neovascularization is evident on CD34 and CD31 staining. The investigation of angiogenic profile of regenerative, dysplastic and nodules of hepatocellular carcinoma aimed at assessing whether vascular profile is in reliance to the process of dedifferentiation of hepatocytes during the course of cirrhosis. **Methods.** Thirty four liver nodules from surgical biopsies of 12 patients previously undiagnosed to have cirrhosis, were classified as regenerative, dysplastic and small hepatocellular carcinomas (HCC). The investigation included 8 large regenerative nodules (LRN), 11 low grade dysplastic nodules (LGDN), 12 high grade dysplastic nodules (HGDN) and 3 early HCC. Serial sections of the nodules and surrounding cirrhotic liver tissue were immunostained against CD34. The vascular counting method was performed. The results were analysed using SPSS computer statistical program. **Results.** The number of capillary units showed significant differences among nodular types, with the largest number of capillaries in hepatocellular carcinoma as well as strong reliance to dedifferentiation. **Conclusion.** There is a significant correlation of sinusoidal capillarization to dedifferentiation of the liver tissue during the course of cirrhosis. From diagnostic view, capillary counting may be helpful to distinguish dysplastic from nondysplastic nodules. The appearance of dysplastic nodules in nonselected surgical biopsies is frequent enough to challenge caution during the follow-up of cirrhotic patients.

Key words:

liver cirrhosis; carcinoma, hepatocellular; antigens, cd34; diagnosis; cell dedifferentiation.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Vaskularizacija displastičnih čvorica izmenjena je u poređenju sa okolnim cirotičnim čvoricima. Displastični čvorici imaju neuparene arterije koje su izolovane i koje ne prate žučni kanali. Osim toga, očigledna je kapilarizacija ili neovaskularizacija pri CD34 i CD31 obojenju. Cilj rada bio je istraživanje angiogenog profila regenerativnih, displastičnih i nodula hepatocelularnog karcinoma radi utvrđivanja međuzavisnosti vaskularnog profila i stepena dediferencijacije hepatocita u toku procesa ciroze u jetri. **Metode.** Analizirana su trideset četiri nodula dobijena putem 12 hirurških biopsija jetre osoba kod kojih nije prethodno dijagnostikovana ciroza. Noduli su klasifikovani u regenerativne, displastične i nodule hepatocelularnog karcinoma. Analizom je obuhvaćeno osam velikih regenerativnih nodula, 11 nodula niskog gradusa, 12 nodula visokog gradusa displazije i tri nodula ranog hepatocelularnog karcinoma. Serijski preseci nodula i okolnog ciroznog jetrinog tkiva obojeni su imuno-histohemijskom metodom za prikazivanje CD34. Za analizu vaskularnih jedinica primenjen je specifični metod vaskularnog brojanja, a rezultati su statistički analizirani uz upotrebu SPSS kompjuterskog statističkog programa. **Rezultati.** Broj kapilarnih struktura bio je značajno različit između nodularnih tipova i kod najvećeg broja nodula hepatocelularnog karcinoma, ujedno sa značajnom korelacijom prema stepenu dediferencijacije hepatocita. **Zaključak.** Postoji snažna korelacija između sinusoidne kapilarizacije i dediferencijacije tkiva jetre u toku ciroze. Sa stanovišta dijagnostike, brojanje kapilara je od koristi u razlikovanju nedisplaznih od displaznih nodula. Prisustvo displaznih nodula u neselektovanim hirurškim biopsijama dovoljno je često da zahteva pažnju pri praćenju bolesnika sa cirozom jetre.

Ključne reči:

jetra, ciroza; karcinom, hepatocelularni; antigeni, cd34; dijagnoza; čelija, dediferencijacija.

Introduction

Space occupying, non malignant liver lesions arising in cirrhosis are currently classified into: large regenerative

(LRN), low-grade dysplastic nodules (LGDN) and high-grade dysplastic nodules (HGDN), as recommended by international group of experts¹. Dysplastic nodules (DN) are evident on gross examination of hepatic spacements as distinct nodular

Correspondence to: Jasmina Gligorijević, School of Medicine, Department of Pathology, Novoprojektovana bb, 18 000 Niš, Serbia.
Phone: +381 18 42 34 092. E-mail: jasminag@eunet.rs

lesions that differ from surrounding hepatic parenchyma in terms of size, color, texture or degree of bulging at the cut surface². Dysplastic nodules are characterized by a number of cytoarchitectural and angioarchitectural abnormalities^{3–6}. Still, there are a lot of uncertainties in imaging diagnostic procedures that are not precise enough to qualify DN^{7–9}. Morphological differentiation between an early stage of well-differentiated hepatocellular carcinomas (HCC) and DN is often difficult and diagnostic confusion concerning those lesions is a controversial issue. Based on clinical and pathological details of early HCC, the pathway for human hepatocarcinogenesis has been well-established during the last decade⁶. It is evident that many HCC develop through a progressive pathway from premalignant lesions to HCC in cirrhotic liver. As HCC show tendency to increasing incidence, the pathologists are, and will be, frequently faced with nodular lesions and small HCC. Diagnostic uncertainty between well-differentiated HCC in the early stage and DN, in particular HGDN, do exist.

The vascular supply of DN is altered compared with surrounding cirrhotic nodules. Dysplastic nodules contain unpaired arteries which are isolated arteries unaccompanied by bile ducts^{10,11}. In addition, capillarization or neovascularization is evident on CD34 and CD31 staining^{12–14}.

We analysed nodular lesions for CD34 expression in surgical biopsies of liver cirrhosis to: 1) compare capillarization of the hyperplastic and dysplastic nodules; 2) investigate the incidence of these changes in nonselected surgical liver biopsies and 3) demonstrate if vascular count can make the distinction between premalignant and nonmalignant lesions.

Methods

Thirty four liver nodules from surgical biopsies of 12 patients, 7 women and 5 men, mean age 52.33 years, were analysed. The biopsies were taken during the laparoscopic surgery for: acute cholecystitis (7 patients), obstructive jaundice (2 cases), acute hemorrhagic gastric ulcer (1 case), splenectomy after trauma (1 case) and liver carcinoma (1 case). None of patients was previously diagnosed as cirrhotic.

All of examined lesions were detected grossly as expansive growths in surrounding nodular background and measured 0.2–1.2 cm. Microscopically, they were classified as LRNs (those without architectural differences in comparison to adjacent cirrhotic nodules), as LGDN (showing normal architecture and large cell changes) or as HGDN (containing uneven foci of architectural abnormalities, nuclear crowding and small cell changes).

Serial sections of each nodule and surrounding cirrhotic liver and associated HCC – three cases, were immunostained with monoclonal antibody against CD34, a specific and sensitive marker to detect capillary units.

The assessment of capillary units was performed in all dysplastic, large regenerative, and malignant nodules according to the method proposed for vascular counting¹⁵ as follows: 3 mostly vascularized areas were identified by low magnification ($\times 40$) and those "hot spots" were marked by coloured pen to avoid topographical confusion. Vessel counting was performed under the high magnification ($\times 200$)

within every "hot spot" area; this was performed to avoid topographical bias owing to a random evaluation¹⁴. Mean values of CD34 positive units were calculated for each single lesion and after that, mean value (\pm SD) was calculated for each nodule type. The results were statistically analysed using SPSS computer statistical program.

Results

The study included 8 LRN, 11 LGDN, 12 HGDN and 3 nodules of well-differentiated HCC. The distribution of different types of nodules is presented in Table 1. HGDN were more frequently associated to HCC (58.33%) than LGDN (36.36%) or LRN (8.33%).

Table 1
The distribution of different types of nodules

Patients	LRN	LGDN	HGDN	HCC
1			1	
2				1
3		1		
4			1	
5	2	1		
6	2	1		
7	2	2		
8	1			
9	1	1		
10		1	3	1
11		2	2	1
12	1		2	1

LRN – large regenerative nodules; LGDN – low grade dysplastic nodules; HGDN – high-grade dysplastic nodules; HCC – hepatocellular carcinomas

Immunohistochemical expression of *de novo* formed capillary units is illustrated in Figure 1. Sinusoidal capillari-

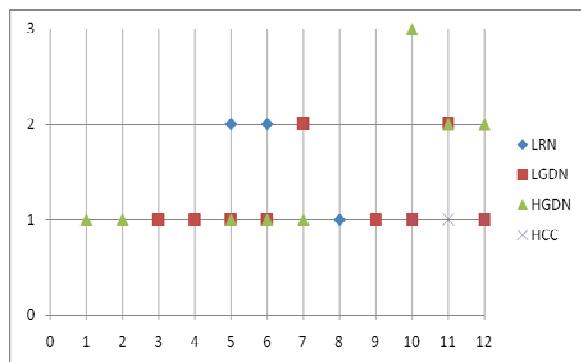
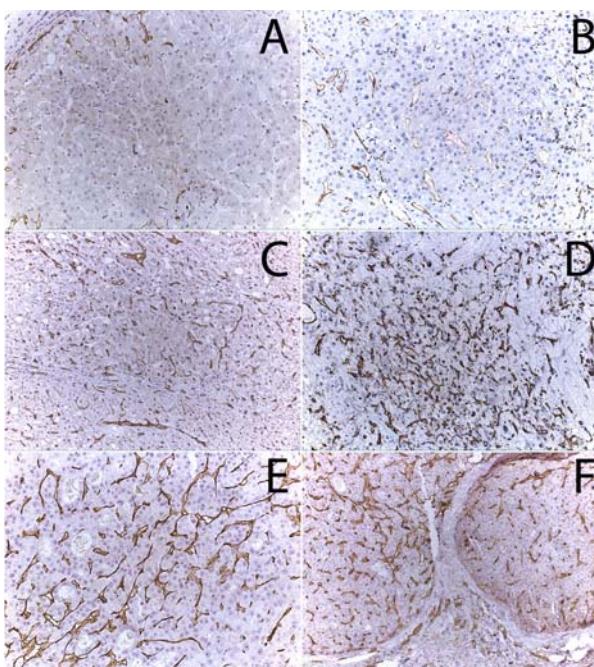


Fig. 1 – Semiquantitative assessment of CD34 positive units in cirrhotic liver

LRN – large regenerative nodules; LGDN – low grade dysplastic nodules; HGDN – high-grade dysplastic nodules; HCC – hepatocellular carcinomas

zation and CD34 positive forms were at the periphery of the LRN and LGDN and were more centrally located in HGDN, while randomly in HCC (Figure 2). The number of capillaries was not significantly different among specific nodular types, but the greatest one was in HGDN (Table 2).

The Tacmann's test for comparison of mean values showed statistical significant differences among tested groups ($p < 0.001$) and it confirmed the results of Anne's

**Fig. 2 – Immunostaining for CD34**

A – CD34 (APAP ×200)

B – large regenerative module – LRN (APAP ×200)

C – low-grade dysplastic nodule – LGDN (APAP ×200)

D – high-grade dysplastic nodule – HGDN (APAP ×200)

E – hepatocellular carcinoma – HCC (APAP ×200)

F – hepatocellular carcinoma – HCC (in the left nodule)

*Notice: Increasing number of vascular units through HGDN and HCC

Table 2
The number of capillaries in dependence of nodular types

Types of nodules	N	CD34 positive capillary units	
		$\bar{x} \pm SD$	95% CI
LRN	24	14.33 ± 4.43	12.46 – 16.20
LGDN	33	20.73 ± 4.67	19.07 – 22.38
HGDN	36	35.42 ± 6.04	33.37 – 37.46
HCC	9	56.78 ± 6.51	51.77 – 61.79

LRN – large regenerative nodules; LGDN – low grade dysplastic nodules; HGDN – high-grade dysplastic nodules; HCC – hepatocellular carcinomas; CI – confidence interval; N – number of tested “hot spots”

analysis ($F = 184.75$; $p < 0.001$). There is a statistically significant difference in vascular units number among the tested groups ($p < 0.001$) with the greatest number of CD34 positive units in HCC and the smallest ones in LRN (Table 2).

Discussion

We investigated the sinusoidal capillarization in reliance to dedifferentiation in the cirrhotic liver. Nodules were classified according to standardized nomenclature¹ dividing them into hyperplastic (LRN) and dysplastic (low and high-grade). Biological and clinical significance of those nodules is not elucidated. Previous investigations had shown the progression from cirrhosis to HCC to be followed by a shift of vascular supply mainly from venous to arterial type^{10–14}. It is obvious that HCC are highly vascularized tumors. The process of neovascularization runs in

parallel to the process of dedifferentiation⁶. Putting these facts in connection to the appearance of morphologically different nodules in cirrhosis and the process of dedifferentiation, it was accepted that abnormal vascularization can be of diagnostic help to recognize those lesions with potential to neoplastic transformation^{10, 11, 15, 17}. A functional and biological background for these morphological entities is necessary as it was demonstrated that a number of entirely benign looking LGDN are monoclonal growths, as are some HGDN and HCC¹⁸. It is clear that clonality type together with morphological and biological characteristics are sufficient in concluding about the nature of nodules in cirrhosis.

Previous investigations of unpaired arteries and sinusoidal capillarization demonstrated an increased number of both structures in hyperplastic and dysplastic nodules.

In this study, we investigated the CD34 positive units in hyperplastic and dysplastic nodules of cirrhotic liver as well as in three small, well-differentiated HCC. The analysis was performed on surgical liver biopsies taken during laparoscopic surgery in previously undiagnosed cirrhotic patients. The incidence of small HCC was 25% and morphologically specific nodules, other than cirrhotic, were found in 13.02% of all the analysed nodules. We found that incidence important as it reflected a native status in the moment of diagnosis, remaining on silent course of both cirrhosis and HCC, although the number of cases included in the study was small.

It was previously shown that there was no difference in angiogenic profile among cirrhotic nodules, LRN and LGDN^{5, 10, 11, 16}. The results of investigations of unpaired arteries and sinusoidal capillarisation by Rancoll et al.¹⁶ suggest that the extent of capillarization but not the arterIALIZATION is increasingly upregulated in HGDN and fully malignant lesions. Contrary to other investigators^{11, 16–18} we found significant differences in CD34 positive units among all tested types of nodules in cirrhotic liver, as well as in HCC. This discrepancy could be the result of different selection of LGDN. We adopted very strict histomorphologic criteria and only nodules with a large cell change and expansive growth measuring 0.2–1.2 cm were included as LGDN. We must be very careful in conclusion about diagnostic value of the results. It is necessary to undertake more investigations to establish a cut-off value of vascular units in premalignant and malignant LN.

Finally, we showed the differences between LRN and DN on the basis of vascular profile. As mentioned previously, some of them are in fact monoclonal. Undoubtedly, only the molecular characterization of individual hepatocellular nodules will contribute to determine which nodules are dysplastic or neoplastic^{19–21}. A correlation of basic biological analysis with morphophenotypic features is expected to provide a helpful information of clinical significance.

There is a huge attempt in following cirrhotic patients and tracing the processes of mild- to high-grade dysplastic, or carcinoma. Despite technological advances, imaging cir-

rhotic patients remain a challenging issue because nonmalignant DN mimic a small HCC. Through progression from regenerative nodules to LGDN, HGDN and HCC, it is possible to visualize new arterial vessels. It is neovascularity that allows HCC to be diagnosed and is a key for imaging cirrhotic patients^{22,23}. The analysis of neovascularization in biopsies in combination to imaging results will help in following patients in risk for developing HCC and for early detection and treatment of carcinoma.

Conclusion

There is a strong correlation of sinusoidal capillarization with dedifferentiation of the liver tissue during the course of cirrhosis. From diagnostic view, capillary counting may be helpful to distinguish dysplastic from nondysplastic nodules. The appearance of dysplastic nodules in nonselected surgical biopsies is frequent enough to challenge caution during the follow-up of cirrhotic patients.

R E F E R E N C E S

- Wanless I, Callea F, Craig JR, Crawford JM, Desmet VJ, Farber E et al. Terminology of nodular lesions of the liver: recommendation of the World Congress of Gastroenterology Working Party. *Hepatology* 1995; 22: 983–93.
- Party IW. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congress of gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: S177–81.
- Ferrell L, Wright T, Lake J, Roberts J, Asher N. Incidence and diagnostic features of dysplastic nodules vs small hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver. *Hepatology* 1992; 16: 1372–81.
- Bottino A, Nogueira C, Pannain V. Analysis of morphological variables and arterialization in the differential diagnosis of hepatocarcinoma explanted cirrhotic livers. *Diagn Pathol* 2007; 2: 51.
- Morise Z, Sugioka A, Mizoguchi Y, Kato R, Tanahashi Y. Stepwise carcinogenesis of hepatocellular carcinoma in a nodule surrounded by hyperplastic and hypervasculat liver tissue. *Can J Surg* 2009; 52(1): E5–E7.
- Kojiro M, Roskams T. Early hepatocellular carcinoma and dysplastic nodules. *Sem Liver Dis* 2005; 25(2): 133–42.
- Borzio M, Borzio F, Croce A, Sala M, Salmi A, Leandro G, et al. Ultrasonography-detected macroregenerative nodules in cirrhosis: a prospective study. *Gastroenterology* 1997; 112: 656–62.
- Erler BS, Hsu L, Truong HM, Petrovic LM, Kim SS, Hub MH, et al. Image analysis and diagnostic classification of hepatocellular carcinoma using neural network s and multivariate discriminant functions. *Lab Inves* 1994; 71: 446–51.
- Kokudo N, Bandai Y, Imanishi H, Minagawa M, Uedera Y, Haribara Y, et al. Management of new hepatic nodules detected by intraoperative ultrasonography during hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Surgery* 1996; 119: 634–40.
- Terada T, Nakamura Y. Arterial elements and perisinusoidal cells in borderline hepatocellular nodules and small hepatocellular carcinomas. *Histopathology* 1995; 27: 333–9.
- Park YN, Yang CP, Fernandez GJ, Cubukcu O, Thung SN, Theise ND. Neoangiogenesis and sinusoidal "capillarisation" in dysplastic nodules of the liver. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 656–62.
- Messerini L, Novelli L, Comin CE. Microvessel density and clinicopathological characteristics in hepatitis C virus and hepatitis B virus related hepatocellular carcinoma. *J Clin Path* 2004; 57(8): 867–71.
- Kimura H, Nakajima T, Kagawa K. Angiogenesis in hepatocellular carcinoma as evaluated by CD34 immunohistochemistry. *Liver* 1998; 18: 14–9.
- Nakashima Y, Nakashima O, Hsia CC. Vascularization of small hepatocellular carcinomas: correlation with differentiation. *Liver* 1999; 19:12–8.
- Bossi P, Viale G, Lee AKC, Alfano RM, Coggi G, Bosari S. Angiogenesis in colorectal tumors: microvessel quantitation in adenomas and carcinomas with clinicopathological correlations. *Cancer Res* 1995; 55: 5049–53.
- Roncalli M, Roz E, Coggi G. The vascular profile of regenerative and dysplastic nodules of the cirrhotic liver: implication for diagnosis and classification. *Hepatology* 1999; 30(5): 1174–8.
- Matsui O, Kadoya M, Kameyama T. Benign and malignant nodules in cirrhotic liver: distinction based on blood supply. *Radiology* 1991; 178: 493–7.
- Paradis V, Laurendeau I, Vidard M, Bedossa P. Clonal analysis of macronodules in cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 953–8.
- Lee JS, Thorgerisson SS. Genetic profiling of human hepatocellular carcinoma. *Sem Liv Dis* 2005; 25(2): 125–7.
- Yamada TY, De Souza AT, Finkelstein S, Jirtle RL. Loss of the gene encoding mannose 6-phosphatase/insulin-like growth factor II receptor is an early event in liver carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1997; 94: 1051–5.
- Roberts LR, Gores GJ. Hepatocellular carcinoma: molecular pathways and new therapeutic targets. *Sem Liv Dis* 2005; 25(2): 212–25.
- Kondo F. Histological features of early hepatocellular carcinomas and their developmental process: for daily practical clinical application: hepatocellular carcinoma. *Hepatol Int* 2009; 3(1): 283–93.
- Lencioni R, Cioni D, Crocetti L. Magnetic resonance imaging of liver tumors. *J Hepatol* 2004; 40: 162–71.

Received on April 6, 2009.

Revised on December 3, 2009.

Accepted on December 16, 2009.



Endoskopska dakriocistorinostomija

Endoscopic dacryocystorhinostomy

Milanko Milojević*, Siniša Avramović†, Bratislav Kostić‡, Jelena Sotirović*, Aleksandar Perić*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za otorinolaringologiju,

†Klinika za oftalmologiju, ‡Institut za vazduhoplovnu medicinu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Epifora svojim intenzitetom može značajno otežati dnevne aktivnosti bolesnika, ali i dovesti do poremećaja refrakcije oka. U najvećem broju slučajeva uzrok je nepoznat, a ređe nastaje nakon hirurških zahvata na nosu, frakturna srednje trećine lica, u sklopu Wegener-ove granulomatoze, sarkoideze i malignih procesa. Cilj rada bio je da se proceni efikasnost endonasalnog pristupa primenom endoskopske hirurške tehnike uz pomoć konvencionalnih instrumenta u rešavanju opstrukcija nazolakrimalnog sistema. **Metode.** Retrospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 12 bolesnica operisanih u Klinici za otorinolaringologiju i Klinici za oftalmologiju Vojnomedicinske akademije u periodu od septembra 2007. do aprila 2009. god. Preoperativno, rađena je dijagnostička endoskopija nosa u cilju otkrivanja udruženih patoloških stanja i anatomske anomalije koje mogu onemogućavati hirurški pristup, a kompjuterizovana tomografija paranasalnih šupljina samo kod sumnje na postojanje pridružene patologije nosa. Sve bolesnice operisane su endonasalnim pristupom primenom ednoskopske hirurške tehnike uz učeće otorinolaringologa i oftalmologa. Period praćenja bio je od 2 do 20 meseci. **Rezultati.** Studijom bilo je obuhvaćeno 12 bolesnica starosti 34–83 godine. Epifora je bila dominantan simptom i glavna tegoba svih bolesnica. Kod dve bolesnice nađena je devijacija nosnog septuma, a kod jedne konha buloza na istoj strani kao i hronični dakriocistitis. Svim bolesnicama urađena je endonasalna dakriocistorinostomija (DCR) uz primenu endoskopske hirurške tehnike konvencionalnim instrumentima. Istovremeno sa DCR urađena je septoplastika kod dve i lateralna lamektomija kod jedne bolesnice. Intraoperativno, nije bilo komplikacija, kao ni u neposrednom postoperativnom toku. Potreba za reoperacijom ukazala se kod dve bolesnice. **Zaključak.** Metodom endoskopske DCR, uz timski rad otorinolaringologa i oftalmologa, sa uspehom se rešavaju opstrukcije nazolakrimalnog sistema uz minimalnu hiruršku traumu i brz postoperativni tok.

Ključne reči:

suzni aparat, bolesti; dijagnostika; tomografija; paranasalni sinus; endoskopija; hirurgija, otorinolaringološka, procedure.

Abstract

Background/Aim. Intensive epiphora (lacrimal apparatus disease) can make difficult daily routine and cause ocular refraction disturbances. In most cases etiology is unknown, rarely occurs after nose surgical procedures, face fractures, in Wegener granulomatosis, sarcoidosis and malignancies. The aim of this study was to evaluate efficacy of endonasal endoscopic surgical procedure with the conventional surgical instruments in treatment of nasolacrimal obstructions.

Methods. This retrospective study included 12 female patients with endonasal endoscopic surgical procedure from Otorhinological and Ophtalmological Departments of Military Medical Academy, Belgrade from September 2007 to April 2009. Preoperative nasal endoscopy was performed in order to reveal concomitant pathological conditions and anatomic anomalies which could make surgical procedure impossible. Computerized tomography was performed only in suspect nose diseases. Surgical endonasal endoscopic procedure was performed by otorhinolaryngologist and ophtalmologist in all patients. The patients had regular controls from 2 to 20 months. **Results.** A total of 12 female patients, age 34–83 years, were included in our study. Epiphora was a dominant symptom in all patients. In two patients deviation of nasal septum was found, and in other one concha bulosa at the same side as chronic dacryocystitis. All patients were subjected to endonasal dacryocystorhinostomy (DCR) by endoscopic surgical technique using conventional instruments. Concomitantly with DCR septoplastics in two patients and lateral lamictetomy in one patient were performed. There were no complications intraoperatively as well as in the immediate postoperative course. In two patients the need for reoperation occurred. **Conclusion.** Endoscopic DCR is minimally invasive and efficacious procedure for nasolacrimal obstructions performed by otorhinolaryngologist and ophtalmologist. Postoperative recovery is very fast.

Key words:

lacrimal apparatus diseases; diagnosis; tomography; paranasal sinuses; endoscopy; otorhinolaryngologic surgical procedures.

Uvod

Opstrukcija nazolakrimalnog sistema čest je problem kod odrasle populacije, zahvata 10% starijih od 40 godina i 35–40% starijih od 90 godina¹. U najvećem broju slučajeva uzrok rekurentnih dakriocistitisa je idiopatski. Ređe nastaje nakon hirurških intervencija u nosu. Moguće su povrede suzne kesice i nazolakrimalnog kanala pri izvođenju lateralne osteotomije u toku rinoplastike i ekstenzivne uncinektomije tokom endoskopske hirurgije nosa. Vidaju se i nakon preloma srednje trećine lica, u sklopu Wegener-ove granulomatoze, sarkoidoze i maligniteta glave. U retke uzroke opstrukcije nazolakrimalnog sistema ubraja se i lakrimolitija^{1,2}. Epifora je dominantan simptom i svojim intenzitetom može značajno remetiti dnevne aktivnosti bolesnika, ali i dovesti do refrakcionih poremećaja oka³.

Lečenje opstrukcija nazolakrimalnog sistema je hirurško. Prvi opis dakriocistorinostomije (DCR) potiče od Caldwell-a 1893. god, koji je opisao endonazalni pristup tako što je uklanjan prednji pol donje nosne školjke i sledio put nazolakrimalnog kanala od Hesnerove valvule do lakrimalne kesice⁴. Metoda nije prihvaćena jer u to vreme raspoloživi instrumenti činili su je veoma teškom za izvođenje. Tek više od deset godina kasnije, 1904, Toti⁵ je opisao spoljašnji pristup koji je u modifikovanom obliku bio dominantan sve do 1989. god. kada su objavljeni prvi rezultati lečenja primenom endoskopske tehnike^{3,6}.

Visok procenat uspešnosti (82–93%) najveća je prednost spoljašnjeg pristupa, ali on sa sobom nosi i mogućnost oštećenja lakrimalne pumpe zbog ekstenzivnije disekcije u predelu medijalnog kantusa. To su dokazali postoperativni rezultati scintigrafiјe koji su, kada se upoređuju samo uspešne operacije, bolji u grupi bolesnika operisanih endoskopskim pristupom³. U najvećem broju slučajeva, kod spoljašnjeg pristupa ožiljak je slabo uočljiv, ali su mogući kozmetički problemi, kao i potreba za tamponadom nosa zbog krvarenja. Postoperativni tok traje duže, pa se bolesnici kasnije vraćaju svakodnevnim obavezama. Endonazalni pristup ima sličan procenat uspešnosti kao i spoljašnja DCR (80–90%), ali i prednosti kraćeg operativnog postupka, manjeg krvarenja, manje intraoperativne traume i bržeg postoperativnog oporavka. Laser asisitirana DCR moguća je uz primenu Ho:YAG lasera i diodnog lasera koji dobro evaporišu i meko i koštano tkivo, a imaju i dobar hemostatski učinak. Laser tipa Nd:YAG nije našao širu primenu zbog slabijeg hemostatskog učinka⁷.

Cilj rada bio je da se prikaže efikasnost endonazalnog pristupa uz primenu endoskopske hirurške tehnike upotrebom konvencionalnih instrumenata u rešavanju opstrukcija nazolakrimalnog kanala. Ova operativna tehnika po našim saznanjima, prvi put je urađena u našoj zemlji.

Metode

Retrospektivna studija obuhvatila je 12 bolesnica operisanih u Klinici za otorinolaringologiju i Klinici za oftalmologiju Vojnomedicinske akademije u periodu od septembra 2007. do aprila 2009. godine. Dijagnozu bolesti postavlja je

oftalmolog koji je odredivao, nakon ispiranja fiziološkim rastvorom kroz donji kanalikulus, da li se radi o distalnoj ili proksimalnoj opstrukciji. Kod svih bolesnica sprovedeno je višemesečno konzervativno lečenje pre odluke o hirurškoj intervenciji. Preoperativna priprema podrazumevala je dijagnostičku endoskopiju u cilju pronalaženja pridružene patologije nosa i otkrivanja anatomskih anomalija od značaja za hiruršku proceduru. Svim bolesnicama uzet je bris srednjeg nosnog hodnika na bakteriološku kulturu, a kompjuterizovana tomografija (KT) rađena je samo u slučajevima pozitivnog nalaza u toku dijagnostičke endoskopije.

Hirurška procedura započinjala je anemizacijom sluznice nosa neurotupferima natopljenim rastvorom adrenalina 1 : 1 000 koji su plasirani u srednji nosni hodnik u trajanju 6–8 min. Pod kontrolom endoskopa od 30° identifikovan je lakrimalni greben i infiltrirana okolna sluznica rastvorom adrenalina 1:100 000. Formiran je mukoperiostalni flap, ogođen koštani lakrimalni kanal, a lakrimalna kost koja čini medijalni zid lakrimalne jame odstranjivana je kao i frontalni nastavak maksile koji su zbog svoje čvrstine zahtevali upotrebu freze. Potom je vertikalno resecirana suzna kesica u obliku slova H, tako da je formiran anteriorni i posteriorni flap koji je potom doveden u kontinuitet sa ranije formiranim mukoperiostalnim endonazalnim flapom. Silikonski stent bio je fiksiran u vestibulumu nosa Marlen koncom 3–0 i odstranjen posle 3–6 meseci. Preko ranjavih površina sluznica postavljena je gel-pena u cilju prevencije ožiljaka i formiranja granulacija. Sve bolesnice postoperativno su lecene amoksicilinom u trajanju od pet dana, kada je rađen endoskopski pregled, odstranjivane kruste iz srednjeg nosnog hodnika i vršeno ispiranje fiziološkim rastvorom.

Bolesnice su postoperativno praćene od 2 do 20 meseci. Uspeh operativnog lečenja procenjivan je na osnovu odsustva simptoma, endoskopskog nalaza u srednjem nosnom hodniku i potrebe za revizionim hirurškim intervencijama.

Rezultati

Operisano je ukupno 12 bolesnica, starosti od 34 do 83 godine (prosечно 58 godina). Kod 10 bolesnica indikacija za operativno lečenje je bio rekurentni dakriocistitis, a kod po jedne bolesnice piokela suzne kesice i trauma suzne kesice nastala u toku rinoplastike.

Kod svih 12 bolesnica dijagnostikovana je distalna opstrukcija nazolakrimalnog kanala i to sedam na levoj i pet na desnoj strani.

Dominantan simptom kod svih bolesnica bila je epifora. Pored epifore jedna bolesnica imala je glavobolje, a jedna purulentnu sekreciju iz donjeg kanalikulusa, a dve bolesnice otežano disanje na nos. Nijedna bolesnica nije navela pojавu krvi iz kanalikulusa.

Dijagnostičkom endoskopijom, kao pridružena patologija kod dve bolesnice nadena je devijacija nosnog septuma u regiji 3 koja je onemogućavala uvid u srednji nosni hodnik. Kod jedne bolesnice uočena je voluminozna srednja nosna školjka na KT i potvrđena je sumnja na buloznu konku.

Kod sedam bolesnica bris iz srednjeg nosnog hodnika na bakteriološku kulturu bio je sterilan, a *Staphylococcus au-*

reus izolovan je kod pet bolesnica. Kod ostalih bolesnica rutinski nije rađena KT.

Svim bolesnicama urađena je endonazalna DCR uz primenu endoskopske hirurške tehnike konvencionalnim instrumentima. Istovremeno sa DCR urađena je septoplastika kod dve i lateralna laminektomija kod jedne bolesnice (tabela 1).

Diskusija

Rekurentni dakriocistitis najčešća je indikacija za izvođenje DCR. U najvećem broju slučajeva etiologija je idiopatska, a najčešće oboljava ženska populacija u zreloj dobi. Verovatni uzrok tome su nešto uži suzni putevi i slabljenje funkcije vaskularnog pleksusa posle menopauze^{1, 6, 8, 9}. En-

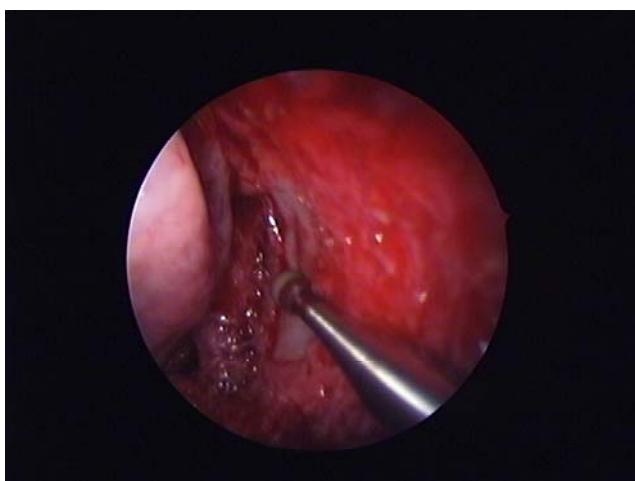
Preoperativni nalazi i učinjeni operativni postupci kod bolesnica sa dakriocistitism

Tabela 1

Starost bolesnika (godine)	Simptomi	Preoperativni endoskopski nalaz	Bakteriološki nalaz	Hirurška procedura	Period praćenja (meseci)
56	Epifora	Uredan	<i>Staphylococcus aureus</i>	Dakricistorinostomija levo	20
64	Epifora	Uredan	Uredan	Dakricistorinostomija levo	12
83	Epifora i supuracija iz kanalikulusa	Uredan	Uredan	Dakricistorinostomija desno	11
60	Epifora	Uredan	<i>Staphylococcus aureus</i>	Dakricistorinostomija desno	18
57	Epifora i teško disanje na nos	Devijacija nosne pregrade	Uredan	Dakricistorinostomija levo i septoplastika	7
63	Epifora	Uredan	Uredan	Dakricistorinostomija levo	4
73	Epifora	Uredan	<i>Staphylococcus aureus</i>	Dakricistorinostomija desno	6
55	Epifora i glavobolja	Uredan	Uredan	Dakricistorinostomija levo	7
61	Epifora i otežano disanje na nos	Voluminozna srednja nosna školjka	Uredan	Dakricistorinostomija desno i lateralna laminektomija	5
34	Epifora	Devijacija nosne pregrade	Uredan	Dakricistorinostomija desno i septoplastika	2
68	Epifora	Uredan	<i>Staphylococcus aureus</i>	Dakricistorinostomija levo	9
55	Epifora	Uredan	<i>Staphylococcus aureus</i>	Dakricistorinostomija levo	14

Postoperativno, bolesnice su praćene od 2 do 20 meseči. Intraoperativno, nije bilo komplikacija, kao ni u neposrednom postoperativnom toku. Kod dve bolesnice, nakon odstranjivanja silikonskog stenta, šest meseci posle operacije došlo je do ponovne pojave epifore (slike 1 i 2).

donazalni pristup, koji je prvobitno i opisan pre spoljašnjeg, nije prihvacen zbog nemogućnosti dobre vizuelizacije lakrimalne kese i neodgovarajućeg instrumentarijuma⁴. To je postalo moguće 80-ih godina XX veka u vreme procvata endoskopske hirurgije, kada je ponovo aktuelizovan endonazalni



Sl. 1 – Formirani mukoperiostalni režanj i ogoljeni lakrimarni greben



Sl. 2 – Položaj silikonskog stenta u kanalikulusu

pristup. Najveći broj autora ističe da je endonazalna DCR efikasna i bezbedna hirurška tehnika u rešavanju opstrukcija nazolakrimalnog sistema. Više studija bavilo se upoređivanjem endonazalnog i spoljašnjeg pristupa i svi se slažu da obe metode imaju dobre postoperativne rezultate u dugom vremenskom periodu. Osnovni uzrok neuspeha kod spoljašnjeg pristupa je zapaljenje donjeg i zajedničkog suznog kanala izazvano adeno i herpes virusima i posledična stenoza. Redi uzrok je sekundarna opstrukcija u sklopu maligniteta i sarkoidoze, pa je to i razlog što se preporučuje rutinska biopsija suzne kesice, što može odrediti dalje lečenje^{6,9,10}.

Naši rezultati u saglasnosti su sa takvim podacima. Naime, u seriji od 12 bolesnica kod dve postoje indikacija za ponovnom operacijom. Kod jedne bolesnice, šest meseci nakon operacije dijagnostikovan je granulom na mestu rinostomije, koji je onemogućavao oticanje suza kroz formiranu rinostomu. Smatramo da je do toga došlo zbog nedovoljne, visoko urađene rinostomije i nemogućnosti da se resecerana suzna kesica doveđe u kontinuitet sa formiranim superiornim i inferiornim flapom endonazalne sluznice. Kod druge bolesnice endoskopskim pregledom nosa nije bilo vidljivih patoloških promena na mestu rinostomije, a do ponovne pojave epifore došlo je mesec dana nakon odstranjivanja stenta. Jedna bolesnica navela je dve epizode epistakse u periodu nakon odstranjivanja stenta, ali kako postoji podatak i o ranijim epistaksama ne može se sa sigurnošću tvrditi da je hemoragija uzrok neuspeha operacije, već je verovatni uzrok pneumatizacija *ager nasi* koji je viđen na uradenom KT pregledu sinusa. Kao razlozi neuspeha navode se i formiranje priraslica na mestu spajanja dve ranjave površine sluznice nosa, migracija stenta, ukoliko je pod većom tenzijom i tzv. *sump syndrom* kod isuviše visoko urađene rinostomije koja ima za posledicu nakupljanje mukusa u suznoj kesici¹.

Da bi se izbegle ovakve komplikacije pokušalo se sa plasiranjem balon-katetra na mesto stenoze, ali su rezultati ove tehnike različiti. Lee i sar.⁸ govore o 23% uspešnosti u seriji od 81 operisanog bolesnika u periodu praćenja od dve godine. Bakri i sar.¹⁰ navode uspeh kod 70% bolesnika od 100 operisanih, u periodu praćenja 5–48 meseci, a najveća studija uključuje 430 urađenih DCR kod 350 bolesnika sa

uspehom od 48% posle jedne godine praćenja i 37% posle pet godina. Mali procenat uspešnosti u odnosu na endonazalni i spoljašnji pristup i velika različitost u rezultatima razlog su manje zastupljenosti ove metode. Iz istih razloga pokušalo se i sa primenom citostatika. Lee i sar.⁸ primenili su mitomicin C (MMC) u koncentraciji od 0,2 mg/mL tokom 30 min (spoljašnji pristup) i dobili statistički značajnu razliku u odnosu na kontrolnu, konvencionalnu grupu (95,5% : 70,5%), ali se ona može pripisati slabijem uspehu kod kontrolne grupe. Primena 5-fluorouracila (5-FU) u toku endonazalnog pristupa u koncentraciji od 0,5 mg/mL, u trajanju od 5 min, dala je prednost njegovoj primeni u odnosu na placebo (76% : 63%), ali posle devet meseci praćenja nije bilo razlike^{8,10,12–14}.

Veliku popularnost devedestih godina XX veka doživila je laser – asistirana DCR zbog mogućnosti rada u uslovima lokalne anestezije i manjeg krvarenja, nego kod endonazalnog, a naročito spoljašnjeg pristupa i jednodnevнog zadržavanja u bolnici. Najveći nedostatak predstavlja nemogućnost evaporizacije čvrste kosti frontalnog nastavka maksile, a time i kompletnе eksploracije suzne kesice što je po većini autora jedan od bitnih preduslova za uspeh operativnog lečenja^{3,6,11,15}.

Zaključak

Endonazalni pristup rešavanja opstrukcija nazolakrimalnog sistema izaziva malu operativnu traumu i obezbeđuje precizan hirurški rad i kratko vreme trajanja operacije. Prema našim rezultatima i iskustvima drugih autora smatramo da je ovakav pristup, primenom endoskopske hirurške tehnike konvencionalnim instrumentima, uspešna metoda u rešavanju distalnih opstrukcija nazolakrimalnog sistema. Prednost endonazalnog pristupa je i mogućnost rešavanja pridružene patologije nosa, a idelani kandidati su mlađi bolesnici tamnije puti, zbog boljeg kozmetskog efekta.

Timski rad otorinolaringologa i oftalmologa osnov je uspeha u dijagnostici i hirurškom lečenju distalnih opstrukcija nazolakrimalnog sistema.

LITERATURA

1. Fried MA, Jones LM. Dacryocystorhinostomy. In: Gleeson M, editor. Scott-Brown's otorhinolaryngology, head and neck surgery. 7th ed. London: Edward Arnold Ltd, 2008. p. 928–65.
2. Metson RB. Dacryocystorhinostomy. In: Levine HH, Clemente MP, editors. Sinus surgery: endoscopic and microscopic approaches. New York: Thieme; 2005. p. 312–5.
3. Tsirbas A, Wormald PJ. Endonasal dacryocystorhinostomy with mucosal flap. Am J Ophthalmology 2003; 135(1): 76–83.
4. Caldwell GW. The new operation for the nasal duct, with preservation of canaliculi, and with an incidental description of a new lacrimal robe. Am J Ophthalmology 1893; 10: 189–93.
5. Toti A. Nuovo Metodo conservatore dicura radicale delle suppurazioni croniche del sacco lacrimale (dacricistorhinostomia). Clin Moderna (Firenze) 1904; 10: 385. (Italian)
6. Wormald PJ, Tsirbas A. Investigation and endoscopic treatment for functional and anatomic obstruction of the nasolacrimal duct system. Clinical Otolaryngology 2004; 29: 352–6.
7. Massaro BM, Gornering RS, Harris GJ. Endonasal laser dacryocystorhinostomy: a new approach to nasolacrimal duct obstruction. Arch Ophthalmol 1990; 108: 1172–6.
8. Lee JM, Sung HY, Han YM, Chung GH, Sohn MH, Kim CS, et al. Balloon dacryocystoplasty: results in the management of complete and partial obstructions of the nasolacrimal system. Radiology 1994; 192: 503–8.
9. Harkainen J, Grenman R, Puukka P, Seppa H. Prospective randomized comparison of external dacryocystorhinostomy and endonasal laser dacryocystorhinostomy. Ophthalmology 1998; 105: 1106–13.
10. Bakri K, Jones NS, Downes R, Sadiq SA. Intraoperative 5-fluorouracil in endonasal laser dacryocystorhinostomy. Otolaryngol Head and Neck Surgery 2003; 129: 233–5.

11. Mettson R. Endoscopic surgery for lacrimal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 1991; 104: 473–7.
12. Linberg JV, McCormick SA. Primary acquired nasolacrimal duct obstruction. A clinicopathologic report and biopsy technique. *Ophthalmology* 1986; 93(8): 1055–63.
13. Hughes SM. The history of lacrimal surgery. *Adv Ophthalmic Plast Reconstruct Surg* 1986; 5: 139–68.
14. McLean CJ, Rose GE. Postherpetic lacrimal obstruction. *Ophthalmology* 2000; 107: 496–9.
15. Kuchar A, Novak SP, Pieb MF, Steinkogler FJ. Endoscopic laser recanalisation of presecal canicular obstruction. *Br J Ophthalmol* 1999; 83: 443–7.

Primljen 26. V 2009.
Prihvaćen 8. VI 2009.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 **Београд, Србија**

Тел/факс: +381 11 2669689

vmaini1@eunet.rs

vmavsp@hotmail.com

Позив на рекламирање у 2010. години

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

Часопис „Војносанитетски преглед“, званични орган лекара и фармацеута Војске Србије, научно-стручног је карактера и објављује радове из свих области медицине, стоматологије и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. Штампа се на српском и енглеском језику. Часопис излази непрекидно од 1944. године до сада. Једини је часопис у земљи који излази месечно (12 бројева), наоко 100 страна А4 формата, а повремено се објављују и тематски додаци (суплементи). Путем размене или претплате ВСП се шаље у 23 земље света. Радове објављене у ВСП-у индексирају: *Science Citation Index Expanded (SCIE)*, *Journal Citation Reports/Science Edition*, *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE)*, *EBSCO* (преко ове базе ВСП је *on line* доступан од 2002. године у *pdf* формату) и *Biomedicina Serbia*.

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

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

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



Akcesorne kosti stopala – radiološka analiza učestalosti

Accessory bones of the feet – radiological analysis of frequency

Vladica Vasiljević*, Ljubo Marković*, Jasenka Vasić-Vilić*,
Djura Mihajlović†, Bojan Nikolić*, Saša Milošević‡

Vojnomedicinska akademija, *Institut za radiologiju, †Institut za nuklearnu medicinu,
Beograd, Srbija; ‡Zdravstveni centar Valjevo, Odeljenje za radiologiju, Valjevo, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Akcesorne kosti najčešće nalazimo na stopalima i one predstavljaju anatomske varijacije. Nastaju izostankom spajanja svih centara okoštavanja u jedinstvenu kost. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi njihova učestalost i medicinski značaj. **Metode.** Kod 270 bolesnika, reumatoloških (180) i traumatoloških (90), starosti od 20 do 80 godina, urađene su anteroposteriorne i lateralne radiografije (RTG) stopala. Analizirani su prisustvo i distribucija akcessornih kostiju u odnosu na ukupan broj i pol bolesnika. Dobijeni podaci su prikazani brojčano i procentualno. **Rezultati.** Ukupno su nađene 62 (22,96%) akcesorne kosti, od toga 29 (10,74%) kod žena, a 33 (12,22%) kod muškaraca. Najčešće zastupljene akcesorne kosti su redom bile: *os tibiale externum* kod 50,00%, *os peroneum* kod 29,03%, *os trigonum* kod 11,29%, *os vaselianum* kod 9,68% bolesnika. **Zaključak.** Akcesorne kosti nađene su kod 23% reumatoloških i traumatoloških bolesnika. Njihov značaj ogleda se u diferencijalnoj dijagnozi u odnosu na degenerativne promene, avulzivne frakture, povrede mišićnih tetiva i druge povrede koje mogu izazvati sindrom bolnog stopala, kao i u sudsko-medicinskim razmatranjima.

Ključne reči:

stopalo, kosti; stopalo, urođeni deformiteti;
radiografija; dijagnoza; dijagnoza, diferencijalna.

Abstract

Background/Aim. Accessory bones are most commonly found on the feet and they represent an anatomic variant. They occur when there is a failure in the formation of a unique bone from separated centre of ossification. The aim of this study was to establish their frequency and medical significance. **Methods.** Anteroposterior and lateral foot radiography was performed in 270 patients aged of 20–80 years with a history of trauma (180) and rheumatology disease (90). The presence and distribution of accessory bones was analysed in relation to the total number of patients and their gender. The results are expressed in numeric values and in terms of percentage. **Results.** Accessory bones were identified in 62 (22.96%) patients: 29 (10.74%) of them were found in female patients and 33 (12.22%) in males. The most common accessory bones were as follows: *os tibiale externum* 50%, *os peroneum* 29.03%, *os trigonum* 11.29%, *os vaselianum* 9.68%. **Conclusion.** Accessory bones found in 23% of patients with trauma and some of rheumatological diseases. Their significance is demonstrated in the differential diagnosis among degenerative diseases, avulsion fractures, muscle and tendon trauma and other types of injuries which can cause painful affection of the foot, as well as in forensic practice.

Key words:

foot bones; foot deformities, congenital; radiography;
diagnosis; diagnosis, differential.

Uvod

Akcesorne kosti su prekobrojne kosti koje se najčešće mogu naći na stopalima. Predstavljaju urođenu varijaciju i nastaju nespajanjem centara okoštavanja. Ukoliko ne postoji povreda ili degenerativne promene, one su klinički bez simptoma¹.

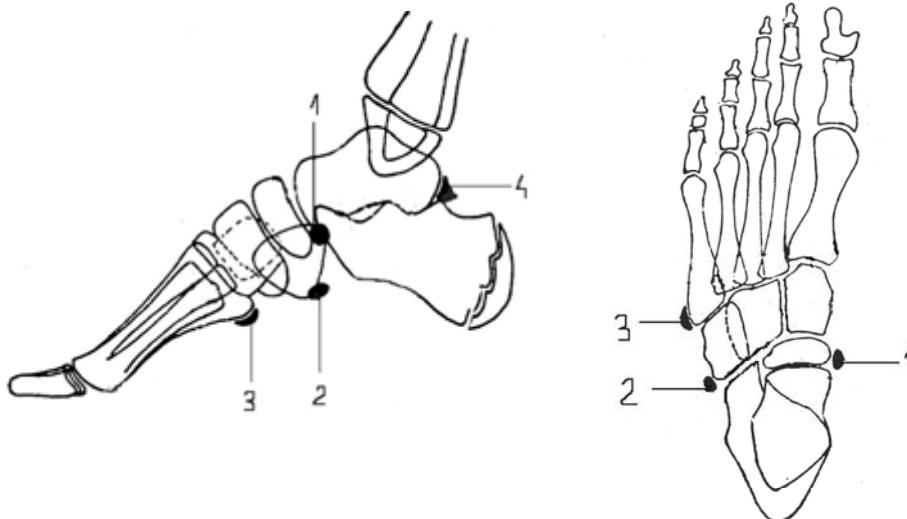
Akcesorne kosti treba razlikovati od sezamoidnih kosti. Sezamoidne kosti nalaze se na mestima pripoja tetiva mišića. Njihova funkcija je da smanjuju trenje tetive o kost. One predstavljaju normalan anatomski nalaz.

Najčešća akcesorna kost stopala je *os trigonum*. Nastaje iz posebnog osifikacionog centra. Nespojnjem sa lateralnim tuberkulom zadnjeg nastavka talusa gradi fibrokartilaginoznu sinhondrozu. Ako dode do spajanja nastaje Stieda nastavak talusa. Postaje vidljiva između 8. i 13. godine života. Uzrokuje Sindrom *os trigonum* koji je posledica ponovljenih mikrotrauma ili forsirane plantarne fleksije stopala². Manifestuje se bolom i otokom zadnjeg dela skočnog zglobova. Diferencijalna dijagnoza je frakturna zadnjeg nastavka talusa (Šepardov prelom).

Os tibiale externum nalazi se sa medijalne strane stopala uz navikularnu kost u distalnom delu tetive *m. tibialis posterior*. Postoji nekoliko tipova ove akcesorne kosti. Radiološki postaje vidljiva između 10. i 12. godine. Može uzrokovati disfunkciju tetive i deformitet po tipu ravnog stopala^{3,4}. Diferencijalna dijagnoza ove kosti je avulzivna frakturna navikularne kosti. Jedan od tipova ove kosti nastaje fuzijom akcesorne kosti sa navikularnom – „navikularni rog“^{5,6}. Ovaj tip akcesorne kosti može biti uzrok bolova i zahteva hirurško odstranjenje.

Os peroneum se nalazi uz ivicu kuboidne kosti na plantarnolateralnoj strani u blizini tetive *m. peroneus longus*.

ka bila je između 20 i 80 godina. Kod bolesnika urađene su radiografije (RTG) stopala ili skočnih zglobova u anteroposteriornoj (AP) i lateralnoj (L) projekciji. Po potrebi, rađene su i radiografije u kosim projekcijama. Bilo je 124 (45,93%) žena i 146 (54,07%) muškaraca. Pregledani bolesnici sa nalazom iste akcesorne kosti na oba stopala kategorisani su kao i oni sa nalazom na jednom stopalu. Bolesnici su bili upućeni na pregled od strane ortopeda, reumatologa i fizijatra u cilju postavljanja dijagnoze, odnosno kontrole njihove osnovne bolesti. Kriterijum za identifikaciju ovih kostiju bio je postojanje radiološki vidljive, jasno ocrteane senke koštane strukture na tipičnom mestu (slika 1).



Sl. 1 – Tipična mesta na kojima se pojavljuju akcesorne kosti:
1) *os tibiale externum*, 2) *os peroneum*, 3) *os vesalianum*, 4) *os trigonum tali*

sa. Prelom ove kosti nastaje direktno povredom ili forsiranom dorzofleksijom stopala. Ovu kost prati disfunkcija tetive *m. peroneus longus*⁷. Diferencijalno dijagnostički, dolaze u obzir *os vesalianum* (sredina spoljne ivice kuboidne kosti) i avulzivna frakturna baze V metatarzalne kosti.

Os vesalianum je lokalizovana na bazi V metatarzalne kosti, uz tetivu *m. peroneus brevis*⁸. Njeno prisustvo može prouzrokovati bolni sindrom. Diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir osifikacija u tetivi, avulzivna frakturna baza V metatarzalne kosti ili perzistentna apofiza iste.

Ređe se javljaju: *os supratalare*, *os supranavikulare*, *procesus uncinatus*, *os intercuneiforme*, *pars peronea metatarsalia*, *cuboides secundarium*, *os talotibiale*, *os subcalcis*, *os sustentaculum*, *os intermetatarsorum* i *os subfibulare*.

Cilj ovog rada bio je da se radiološki utvrdi učestalost i značaj akcesornih kostiju stopala, kao i njihovih anatomskih varijacija kod reumatoloških i traumatoških bolesnika.

Metode

U periodu od oktobra 2006. do marta 2007. godine u Institutu za radiologiju Vojnomedicinske akademije u Beogradu i Zdravstvenog centra u Valjevu obrađeno je 270 bolesnika (180 reumatoloških, 90 sa povredom). Starost bolesni-

Radiografije su urađene na digitalnom rendgen aparatu marke Shimadzu, sa *bucky* rešetkom, kondicijama od 40 kV, 5 mAs i fokus-film distancicom 110 cm.

Svi dobijeni podaci obradeni su i prikazani procentualno.

Rezultati

Od ukupnog broja bolesnika (270) akcesorne kosti nađene su kod 62 (22,96%) i to kod 29 (10,74%) žena i kod 33 (12,22%) muškaraca. Učestalost radiološki dijagnostikovanih pojedinih akcesornih kostiju i njihova distribucija po polu prikazana je u tabeli broj 1. Radiološki izgled akcesornih kostiju stopala prikazan je na slici broj 2.

Diskusija

Postoji veoma mali broj studija koje se bave učestalošću akcesornih kostiju kod bolesnika. Razlog za to je, verovatno, mali broj bolesnika sa akcesornim kostima koji imaju kliničke simptome. Ipak one mogu prouzrokovati bolne syndrome zbog direktnе povrede, degenerativnih promena ili formiranja deformiteta koji smetaju nošenju obuće^{9,10}. Kod odraslih simptome uglavnom izazivaju *os trigonum* i *os tibiale externum*.

Tabela 1
Distribucija nađenih akcesornih kostiju kod ispitivanih bolesnika prema polu

Bolesnici	Akcesorne kosti	Muškarci	Žene	Ukupno
		n (%)	n (%)	n (%)
Sa nađenim akcesornim kostima	<i>Os trigonum</i>	5 (1,85)	2 (0,74)	7 (2,59)
	<i>Os peroneum</i>	9 (3,33)	9 (3,33)	18 (6,67)
	<i>Os tibiale externum</i>	18 (6,67)	13 (4,81)	31 (11,48)
	<i>Os vesalianum</i>	1 (0,37)	5 (1,85)	6 (2,22)
Ukupno		33 (12,22)	29 (10,74)	62 (22,96)
Bez nađenih akcesornih kostiju		113 (41,85)	95 (35,19)	208 (77,04)
Ukupno		146 (54,07)	124 (45,93)	270 (100,00)



Sl. 2 – Radiološki prikaz akcesornih kostiju stopala

a. *Os trigonum*
 c. *Os peroneum*

b. *Os tibiale externum*
 d. *Os vesalianum*

Procenat od 22,96% akcesornih kostiju koliko ih je nađeno u ovoj studiji saglasan je sa rezultatima drugih autora prema kojima se njihov procenat kreće od 18 do 36,3%^{11, 12}.

U studiji rađenoj u Institutu za anatomijsku u Beogradu pominje se procenat od 24,4% nađenih akcesornih kostiju od čega: *os trigonum* 6%, *os tibiale externum* 9,2%, *os peroneum* 8,5% i *os vesalianum* 0,77%¹¹.

U istraživanju koje su sproveli Cilli i sar.¹² navodi se nešto manji procenat od 18,3%, i to: *os trigonum* 23,5%, *os peroneum* 31,8%, *os vesalianum* 5,9% i *os naviculare* 28,3%. Ove vrednosti se odnose na 85 nađenih akcesornih kostiju u seriji od 464 radiografija, s tim što su svi bolesnici bili muškog pola.

Shands i Wentz¹³ ispitivanjem 850 rendgenograma kod dece do 16. godine starosti našli su ukupno 59 (7%) akcesornih kostiju. S obzirom na to da akcesorne kosti postaju uglavnom vidljive tek posle osme godine života, kod dece do četvrte godine nije nađena nijedna akcesorna kost. Ovo objašnjava nizak procenat nađenih akcesornih kostiju.

Do sada najveća studija ove vrste urađena je u Japanu. Ona je obuhvatila 3 460 radiografija stopala. Akcesorna kost koja je najčešće uočena bila je *os tibiale externum* (21,3%), zatim *os trigonum* (12,7%) i *os peroneum* (9%)¹⁴.

U našoj studiji akcesorne kosti pronašli smo kod 22,96% bolesnika, odnosno kod skoro četvrtine pregledanih bolesnika. Najčešća kost bila je *os tibiale externum*, zatim *os peroneum*, *os trigonum* i *os vesalianum*.

Vrlo često spontani bol u stopalu može ukazivati na akcesornu kost. U cilju postavljanja pravilne dijagnoze i rešavanja mogućih diferencijalno dijagnostičkih problema potrebno je znati: lokalizaciju, učestalost javljanja, oblik i konture kosti. Neophodno je uraditi uporednu radiografiju oba stopala¹⁵. Preporuka je da u nejasnim slučajevima treba uraditi scintigrafiju, ultrazvučni pregled, i kompjuterizovanu tomografiju ili magnetnu rezonancu¹⁶. Međutim tipični radiografski snimci su sasvim dovoljni za adekvatnu dijagnostiku. Potrebno je uraditi anteroposteriorne i lateralne projekcije, a po potrebi i kose.

Terapija bolnih sindroma stopala uzrokovanih akcesornim kostima obuhvata nehirurške metode: nesteriodne antiinflamacijske lekove (NSAIL), imobilizaciju, fizikalnu terapiju. Hirurška ekstirpacija reda se primenjuje i treba je koristiti tek kada se iscrpe nehirurške metode lečenja¹⁷. Ona je dala dobre rezultate u lečenju tegoba vezanih za *os tibiale externum*⁶.

Zaključak

Akcesorne kosti stopala, pored relativne brojnosti, obično su slučajni radiološki nalaz. Predstavljaju anatomska varijacije i kao takve uglavnom su asimptomatske. Njihov značaj ogleda se u diferencijalnoj dijagnozi u odnosu na degenerativne promene, avulzivne frakture, povrede mišićnih tetiva i druge povrede koje mogu izazvati sindrom bolnog stopala. Bitan je i njihov sudska-medicinski značaj, diferencijalno dijagnostički u odnosu na prelom. Radiografija je suverena metoda u njihovoj dijagnostici.

LITERATURA

1. Kalantar BN, Seeger LL, Chow K, Motamed K. Accessory ossicles and sesamoid bones: spectrum of pathology and imaging evaluation. *Appl Radiol* 2007; 36(10): 28–37.
2. Blake RL, Lallas PJ, Ferguson H. The os trigonum syndrome. A literature review. *J Am Podiatr Med Assoc* 1992; 82(3): 154–61.
3. Kiter E, Günal I, Karatosun V, Korman E. The relationship between the tibialis posterior tendon and the accessory navicular. *Ann Anat* 2000; 182(1): 65–8.
4. Kiter E, Erdag N, Karatosun V, Günal I. Tibialis posterior tendon abnormalities in feet with accessory navicular bone and flatfoot. *Acta Orthop Scand* 1999; 70(6): 618–21.
5. Sella EJ, Lawson JP, Ogden JA. The accessory navicular synchondrosis. *Clin Orthop Relat Res* 1986; (209): 280–5.
6. Chen YJ, Hsu RW, Liang SC. Degeneration of the accessory navicular synchondrosis presenting as rupture of the posterior tibial tendon. *J Bone Joint Surg Am* 1997; 79(12): 1791–8.
7. Peterson JJ, Banerji LW. Os peroneal fracture with associated peroneus longus tendinopathy. *Am J Roentgenol* 2001; 177(1): 257–8.
8. Boya H, Özcan O, Tandoğan R, Günal I, Araç S. Os vesalianum pedis. *J Am Podiatr Med Assoc* 2005; 95(6): 583–5.
9. Coskun N, Yuksel M, Cevener M, Arican RY, Ozdemir H, Bircan O, et al. Incidence of accessory ossicles and sesamoid bones in the feet: a radiographic study of the Turkish subjects. *Surg Radiol Anat* 2009; 31(1): 19–24.
10. Mellado JM, Ramos A, Salvadó E, Camins A, Danís M, Saurí A. Accessory ossicles and sesamoid bones of the ankle and foot: imaging findings, clinical significance and differential diagnosis. *Eur Radiol* 2003; 13(Suppl 6): L164–77.
11. Bogdanović D, Ilić A, Mrvaljević D. Roentgenographic study of some accessory bones of the foot. Belgrade: Anatomski institut Medicinskog fakulteta; 1976. (Serbian)
12. Cilli F, Akçaoglu M. The incidence of accessory bones of the foot and their clinical significance. *Acta Orthop Traumatol Turc* 2005; 39(3): 243–6. (Turkish)
13. Shands AR Jr, Wentz JF. Congenital anomalies, accessory bones, and osteochondritis in the feet of 850 children. *Surg Clin North Am* 1953; 37: 1643–66.
14. Tsuruta T, Shiokawa Y, Kato A, Matsumoto T, Yamazoe Y, Oike T, et al. Radiological study of the accessory skeletal elements in the foot and ankle (author's transl). *Nippon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 1981; 55(4): 357–70. (Japanese)
15. Kruse RW, Chen J. Accessory bones of the foot: clinical significance. *Mil Med* 1995; 160(9): 464–7.
16. Mosel LD, Kat E, Voyvodic F. Imaging of the symptomatic type II accessory navicular bone. *Australas Radiol* 2004; 48(2): 267–71.
17. Requejo SM, Kulig K, Thordarson DB. Management of foot pain associated with accessory bones of the foot: two clinical case reports. *J Orthop Sports Phys Ther* 2000; 30(10): 580–91.

Primljen 3. VI 2009.
Revidiran 24. VII 2009.
Prihvaćen 4. VIII 2009.



Uticaj aerozagadenja na broj hospitalizacija zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti u Nišu

Influence of air pollution on hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases in Niš, Serbia

Zoran Milošević*, Dragan Bogdanović†, Sladjana Jović*, Aleksandra Stanković*, Suzana Milutinović†, Nataša Rančić†

*Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu; †Institut za javno zdravlje, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Studije koje ispituju posledice kratkotrajnog izlaganja aerozagadenju na zdravlje procenjuju uticaj prosečnih dnevnih koncentracija polutanata na broj negativnih zdravstvenih događaja, kao što su mortalitet, broj hospitalnih prijema ili broj poseta sistemu zdravstvene zaštite. Cilj istraživanja bio je da se ispita povezanost između dnevnih koncentracija čađi i sumpor-dioksida u spoljašnjem vazduhu i broja hospitalizacija zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti u Nišu za period 2001–2005. godine. **Metode.** Sprovedena je analiza vremenskih serija korišćenjem zasebnih regresionih modela za svaki od polutanata i grupu bolesti, prema starosnim grupama i populaciji u celini. Vršena je kontrola uticaja kopolutanta, meteoroloških faktora i cikličnih oscilacija broja hospitalizacija. **Rezultati.** Svako povišenje koncentracija čađi od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ uzrokovalo je značajan porast broja hospitalizacija od kardiovaskularnih bolesti, kod mlađih od 19 godina za 3,14% ($< 0,01$), u starosnoj grupi 19–64 godine za 1,85% ($< 0,001$) i u ukupnoj populaciji za 0,84% ($< 0,05$), a od respiratornih bolesti u starosnoj grupi 19–64 godine za 1,77% ($< 0,05$) i u celokupnoj populaciji za 0,91% ($< 0,05$). Efekat na broj hospitalizacija od respiratornih bolesti kod mlađih od 19 godina, kao i od kardiovaskularnih i respiratornih bolesti kod osoba ≥ 65 godina nije bio statistički značajan. **Zaključak.** Koncentracije polutanata u spoljašnjem vazduhu urbanog područja Niša u većini dana analiziranog perioda bile su ispod zakonom propisanih graničnih vrednosti, ali je pokazano da i ovaj nivo aerozagadenja značajno utiče na broj hospitalnih prijema od kardiovaskularnih i respiratornih bolesti.

Ključne reči:

vazduh, zagađenje; prašina; sumpor dioksid; kardiovaskularne bolesti; respiratorični trakt, bolesti; hospitalizacija; srbija.

Abstract

Background/Aim. In studies that investigate the health effects of short-term air pollution exposure, population-wide changes in acute outcomes such as mortality, hospital admissions and healthcare visits are linked to short-term variations in ambient pollutant concentrations. The aim of this study was to estimate the association between daily outdoor black smoke and sulphur dioxide levels and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases in Niš, within a period 2001–2005. **Methods.** A time series analysis was performed using separated regression models for each pollutant and disease group, by age groups and population as a whole. The effects of copollutant, meteorological factors and cyclic oscillations in hospitalization numbers were controlled. **Results.** A significant increase in hospital admissions was associated with a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in the concentration of black smoke, for cardiovascular diseases: 3.14% (< 0.01) in children and youth under 19 years of age, 1.85% (< 0.001) in 19–64 age group, and 0.84% (< 0.05) in all ages, and for respiratory diseases: 1.77% (< 0.05) in 19–64 age group, and 0.91% (< 0.05) in all ages. The effects on hospitalizations for respiratory diseases in children and youth under 19 years of age, and for cardiovascular and respiratory diseases in the elderly were not statistically significant. The increase of sulphur dioxide level was associated with the increased number of hospitalizations, for both cardiovascular and respiratory diseases in all age groups, but the influence was not statistically significant. **Conclusion.** Outdoor pollutants concentrations in urban area of Niš were below regulated limit values during most of the investigated period days but it is shown that even such a level of pollution has a significant effect on hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases.

Key words:

air pollution; soot; sulfur dioxide; cardiovascular diseases; respiratory tract diseases; hospitalization; serbia.

Uvod

Prepostavljeni biološki mehanizmi uticaja aerozagadjenja na bolesti kardiovaskularnog i respiratornog sistema uključuju direktnе efekte na kardiovaskularni sistem, krv i plućne receptore, kao i indirektnе efekte izražene kroz plućni oksidativni stres i zapaljenske odgovore. Direktni efekti mogu nastati dejstvom agenasa koji lako prolaze kroz plućni epitel u cirkulaciju, kao što su gasovi i čestice (*particulate matter - PM*)¹. Direktni efekti, pod odgovarajućim uslovima mogu doprineti nestabilnosti vaskularnih plakova ili inicirati srčane aritmije. Ovi efekti aerozagadjenja predstavljaju verovatno objašnjenje za nastajanje brzih (tokom nekoliko sati) kardiovaskularnih odgovora, kao što je povećanje broja akutnih infarkta miokarda. Manje akutni (do nekoliko dana) i hronični indirektni efekti mogu nastati zbog plućnog oksidativnog stresa ili inflamacije koji su indukovani inhaliranim polutanima. Ovo, posledično, može doprineti sistemskom zapaljenjskom stanju, koje u obrnutom smeru može aktivirati hemostatske mehanizme i ubrzati aterosklerozu^{2,3}.

U epidemiološkim studijama koje analiziraju posledice kratkotrajnog izlaganja aerozagadjenju na zdravlje ljudi široko su rasprostranjene kratkotrajne ishodne pojave u populaciji, kao što su stopa dnevнog mortaliteta^{4,5}, broj hospitalnih prijema^{6,7}, broj poseta zbog korišćenja zdravstvene zaštite^{8,9}, i pogoršanje simptoma respiratornih i kardiovaskularnih bolesti¹⁰, koji se povezuju sa kratkotrajnim varijacijama koncentracija polutanata u spoljašnjem vazduhu. One najčešće procenjuju uticaj varijacija polutanata na broj negativnih zdravstvenih događaja iz dana u dan, korišćenjem regresijskih modela za analizu vremenskih serija podataka. Isto stvarnovništvo predstavlja i eksperimentalnu i kontrolnu grupu, zbog čega individualne karakteristike kod studija vremenskih serija ne utiču značajno na rezultate jer se ne menjaju u kratkim vremenskim intervalima u istoj populaciji. Za razliku od kohortnih, kod studija vremenskih serija može se vršiti kontrola faktora koji utiču na negativne zdravstvene ishode, a čiji intenzitet pokazuje značajne varijacije u periodu za koji se podaci analiziraju. Do sada su kao najznačajniji od ovih faktora prepoznati: drugi polutanti, meteorološki uslovi (temperatura, pritisak i vlažnost vazduha), sezonske zarazne bolesti (influenca i druge) i dani u nedelji. Ovi pridruženi faktori se, pored koncentracija zagađujućih materija u vazduhu i broja negativnih zdravstvenih ishoda, uključuju u regresione modele, a njihovom maksimalnom kontrolom se postiže optimizacija rezultata o akutnom uticaju aerozagadjenja na zdravlje¹¹.

Cilj ovog istraživanja bio je da se ispita povezanost između prosečnih dnevnih koncentracija polutanata u spoljašnjem vazduhu i broja hospitalnih prijema zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti u Nišu.

Metode

Podaci o broju dnevno hospitalizovanih osoba u periodu od 2001. do 2005. godine preuzeti su iz elektronske baze podataka Centra za biostatistiku i medicinsku informatiku Instituta za javno zdravlje Niš. U Nišu je prema popisu iz

2002. godine živelo 250 000 stanovnika, od čega 171 000 na urbanom području površine od 32 km². U studiju su bili uključeni samo bolesnici sa kardiovaskularnim i respiratornim bolestima sa ovog područja.

Formirane su vremenske serije podataka za broj osoba hospitalizovanih zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti i to ukupno i po starosnim grupama od 0 do 18 godina, 19 do 64 godine i stare 65 i više godina.

Podaci o prosečnim dnevnim koncentracijama sumpor-dioksida i čadi preuzeti su od Centra za higijenu i zaštitu životne sredine Instituta za javno zdravlje Niš. U serijama su primenjene prosečne dnevne koncentracije sa dva merna mesta na kojima su merenja sprovodena tokom celokupnog perioda ispitivanja. Količina čadi u vazduhu određivana je merenjem zatamnjenošći mrlje nastale filtriranjem vazduha kroz beli filter papir refraktometrijskom metodom. Koncentracije sumpor-dioksida merene su TSMF pararozanilinskom metodom koja se zasniva na reakciji sumpor-dioksida iz vazduha koji je apsorbovan u rastvor natrijum-tetrahlormerkurata i stvaranju kompleksa dihlorulfitomerkurata. Dodavanjem r-rozalinhidrochlorida i formaldehida stvara se boja crvenovijet, čiji se intenzitet određuje spektrofotometrijski.

Dnevne vrednosti za prosečnu, minimalnu i maksimalnu temperaturu, relativnu vlažnost vazduha, tačku rose, atmosferski pritisak, brzinu vetra, količinu i vrstu padavina, kao i za procenat oblačnosti za isti period preuzeti su od Republičkog hidrometeorološkog zavoda.

Formirani su generalizovani linearni modeli za vremenske serije prema Poizonovom tipu rasporeda verovatnoća za procenu uticaja oba polutanta na broj hospitalnih prijema od kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, po starosnim grupama i ukupno za celokupnu populaciju urbanog područja grada Niša. Modeli su sadržavali broj hospitalizovanih osoba, kao zavisno promenljivu, a koncentracije zagađujućih materija i vrednosti svih prepostavljenih pridruženih faktora, kao nezavisno promenljive. Kao kontinuirane, nezavisno promenljive, u modele uvedeni su svi meteorološki faktori i koncentracije drugog polutanta. Kao indikator faktori, odnosno kontrastne nezavisno promenljive, u modele su uključeni dani u nedelji i sezona (svaka godina bila je podeljena na zimsku – od 22. septembra do 21. marta i letnju sezonu – od 22. marta do 21. septembra). Za kontrolu efekata dugotrajnih vremenskih trendova u kretanju broja hospitalnih prijema u modele je uvedeno kalendarsko vreme (dan vremenske serije), kao posebna nezavisna kontinuirana varijabla.

U sledećem koraku u svakom od modela definisani su odgovarajući periodi kašnjenja dejstva polutanata i meteoroloških faktora, odnosno određivano je da li na broj hospitalnih prijema u jednom danu najveći uticaj imaju vrednosti navedenih faktora iz tog istog dana ili iz nekog od prethodnih dana. Testiran je uticaj uvođenja perioda kašnjenja dejstva do sedam dana pre hospitalizacije, kako pojedinačne dnevne vrednosti, tako i prosečne vrednosti za nekoliko uzastopnih dana (distribuirani periodi).

Zatim je izvršen izbor vrste regresionsih linija za odražavanje uticaja meteoroloških faktora i dana vremenske serije, a primenjivane su polinomne krive prvog do osmog stepena i prirodne kubne krive sa dve do osam kontrolnih tačaka

ka. Za približno određivanje uticaja polutanata na broj hospitalacija korišćene su prave regresione linije.

Formiranje konačnih modela vršeno je metodom korak po korak unazad, odnosno isključivani su svi oni faktori koji nisu doprineli optimizaciji modela, osim koncentracija polutanta čiji se uticaj procenjuje, a koje su tretirane kao bezuslovna nezavisno promenljiva.

Svi postupci u procesu optimizacije modela, odnosno izbor značajnih pridruženih faktora, adekvatnih perioda odloženog dejstva i vrste regresionih linija vršeni su na osnovu vrednosti Akaikeovog informacionog kriterijuma (AIC).

Kao primer jednog od 16 konačnih modela može poslužiti model za procenu uticaja čadi na broj hospitalnih prijema zbog respiratornih bolesti osoba starih 65 i više godina:

$$\ln(\text{broj hospitalnih prijema}) = a + \text{čađ}_{\text{lag}} = 0 - 1 + s (\text{prosečna temperatura}_{\text{lag}} = 5, \text{kt} = 2) + s (\text{relativna vlažnost}_{\text{lag}} = 5, \text{kt} = 6) + s (\text{atmosferski pritisak}_{\text{lag}} = 1, \text{kt} = 5) + p (\text{ukupne padavine}_{\text{lag}} = 2, \text{ss} = 3) + p (\text{oblačnost}_{\text{lag}} = 5, \text{ss} = 7) + s (\text{veter}_{\text{lag}} = 1, \text{kt} = 3) + s (\text{kalendarско vreme}, \text{kt} = 35) + i (\text{dan u nedelji}),$$

gde su: \ln - logaritam za osnovu prirodnog broja e; a - konstanta regresije (intercept); lag - period odloženog delovanja, lag = 0 je vrednost faktora na sam dan hospitalizacija, lag = 1 je vrednost za dan koji je predhodio hospitalizacija, lag = 0-1 je prosečna vrednost na sam dan hospitalizacija i dana koji im je predhodio, itd.; ss - stepen slobode kod polinomnih kriva; kt - broj kontrolnih tačaka kod prirodnih kubnih kriva; s - prirodna kubna kriva; p - polinomna kriva, a i - indikator faktor.

Korišćenjem konačnih modela izračunati su koeficijenti regresije i granice njihovih 95% intervala poverenja (IP), a eksponencijalni tih vrednosti predstavljaju aproksimativni relativni rizik – unakrsni odnos (*odds ratio* – OR) za procenu uticaja nivoa polutanata na broj hospitalnih prijema.

Rezultati

Broj hospitalnih prijema bolesnika sa urbanog područja grada Niša, kod kojih je kao osnovni uzrok hospitalizacije navedeno neko od kardiovaskularnih oboljenja u periodu od 2001. do 2005. godine iznosio je 22 756 (tabela 1). Prosečan broj osoba koje su primane na hospitalno lečenje u toku dana iznosio je $12,46 \pm 6,26$ od kojih $0,13 \pm 0,37$ starih do 18 godina, $6,38 \pm 3,96$ iz starosne grupe od 19 do 64 godine i $5,95 \pm 3,30$ starih 65 i više godina. Od respiratornih bolesti u istom periodu hospitalizovano je 15 415 bolesnika. Prosečno, dnevno je hospitalizovano $8,44 \pm 5,50$ osoba, od kojih $2,82 \pm 2,48$ starih do 18 godina, $3,35 \pm 2,84$ iz starosne grupe od 19 do 64 godine i $2,28 \pm 2,05$ starih 65 i više godina.

U toku 1 826 dana posmatranog perioda prosečna dnevna koncentracija čadi u spoljašnjem vazduhu iznosila je $19,35 \pm 21,21 \mu\text{g}/\text{m}^3$, maksimalno izmerena vrednost bila je $225,00 \mu\text{g}/\text{m}^3$, a u 50% dana vremenske serije nivo polutanta kretao se od $9,50$ do $26,50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (tabela 2). U 156 (8,54%) dana ispitivanog perioda prosečna dnevna koncentracija čadi prelazila je $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ koliko iznosi propisana granična vrednost za urbana područja. Prosečna koncentracija sumpor-

Tabela 1
Broj hospitalnih prijema zbog kardiovaskularnih i respiratornih oboljenja

Grupa bolesti prema starosnim grupama	$\bar{x} \pm \text{SD}$	Min	Max	Ukupno
Kardiovaskularne bolesti, ukupno	$12,46 \pm 6,26$	0	38	22756
0 - 18 godina	$0,13 \pm 0,37$	0	3	237
19 - 64 godine	$6,38 \pm 3,96$	0	22	11648
65 i više godina	$5,95 \pm 3,30$	0	20	10871
Respiratore bolesti, ukupno	$8,44 \pm 5,50$	0	39	15415
0 - 18 godina	$2,82 \pm 2,48$	0	21	5141
19 - 64 godine	$3,35 \pm 2,84$	0	25	6119
65 i više godina	$2,28 \pm 2,05$	0	16	4155

Tabela 2
Dnevne vrednosti koncentracija polutanata u spoljašnjem vazduhu i meteoroloških faktora

Faktor	\bar{x}	SD	Min	Kvartili			Max
				I	II	III	
Čađ	22,8	21,8	0,0	9,5	17,0	26,5	225,0
Sumpor-dioksid	14,7	12,6	0,0	6,0	11,5	19,0	107,0
Prosečna temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	12,1	8,9	-11,6	5,0	12,8	19,4	30,5
Maksimalna temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	18,3	10,4	-8,2	10,4	19,5	26,6	40,5
Minimalna temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	7,0	7,7	-18,2	0,6	7,7	13,5	23,5
Relativna vlažnost vazduha (%)	70,3	13,1	26,0	61,0	71,0	80,0	108,0
Tačka rose ($^{\circ}\text{C}$)	6,3	7,4	-15,3	0,4	7,0	12,8	20,4
Atmosferski pritisak (mBar)	993,8	6,7	966,2	989,6	993,3	997,9	1014,8
Promene atmosferskog pritiska (mBar)	3,0	2,0	0,1	1,6	2,5	3,9	15,9
Ukupne padavine (mm)	1,9	4,6	0,0	0,0	0,0	1,3	53,0
Kišne padavine (mm)	1,5	4,3	0,0	0,0	0,0	0,2	52,6
Snežne padavine (mm)	0,4	2,0	0,0	0,0	0,0	0,0	37,4
Oblačnost (% površine neba)	56,7	32,6	0,0	30,0	60,0	87,0	100,0
Brzina vetra (m/s)	1,6	1,2	0,0	0,8	1,4	2,3	7,6

dioksida iznosila je $14,69 \pm 12,57 \mu\text{g}/\text{m}^3$, maksimalna vrednost bila je $107,00 \mu\text{g}/\text{m}^3$, a nivo se kretao od 6,00 do 19,00 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ u 50% dana analiziranog perioda. Ni u jednom danu nivo sumpor-dioksida nije dostigao propisanu graničnu vrednost od $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Uz optimalnu kontrolu efekata pridruženih faktora rezultati istraživanja pokazuju da je svako povišenje koncentracija čadi u vazduhu od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na urbanom području grada Niša statistički značajno uticalo na porast broja hospitalnih prijema.

više godina nije bio statistički značajan ($\text{OR} = 1,0044$; 95% IP: 0,9938–1,0151).

Svako povišenje koncentracija čadi od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ značajno je uticalo i na porast broja hospitalnih prijema zbog respiratornih bolesti i to u starosnoj grupi od 19 do 64 godine za 1,77% (0,40–3,15%) i u celokupnoj populaciji za 0,91% (0,09–1,75%). Efekat na broj hospitalnih prijema zbog respiratornih bolesti kod osoba mlađih od 19 godina, kao i kod osoba starih 65 i više godina nije bio statistički značajan (slika 1).

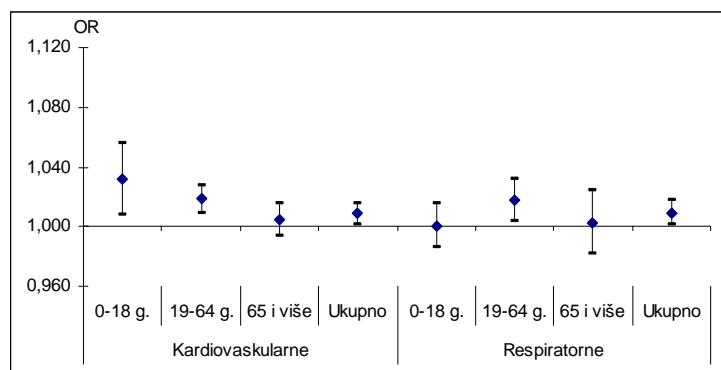
Tabela 3
Uticaj povišenja koncentracija čadi od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na broj hospitalnih prijema prema starosnim grupama

Grupa bolesti prema starosnim grupama	OR	Granice 95% IP za OR donja gornja	p
Kardiovaskularne bolesti ukupno	1,0084	1,0017 1,0152	< 0,05
0 - 18 godina	1,0314	1,0081 1,0552	< 0,01
19 - 64 godine	1,0185	1,0093 1,0277	< 0,001
65 i više godina	1,0044	0,9938 1,0151	> 0,05
Respiratorne bolesti ukupno	1,0091	1,0009 1,0175	< 0,05
0 - 18 godina	1,0006	0,9860 1,0154	> 0,05
19 - 64 godine	1,0177	1,0040 1,0315	< 0,05
65 i više godina	1,0026	0,9818 1,0239	> 0,05

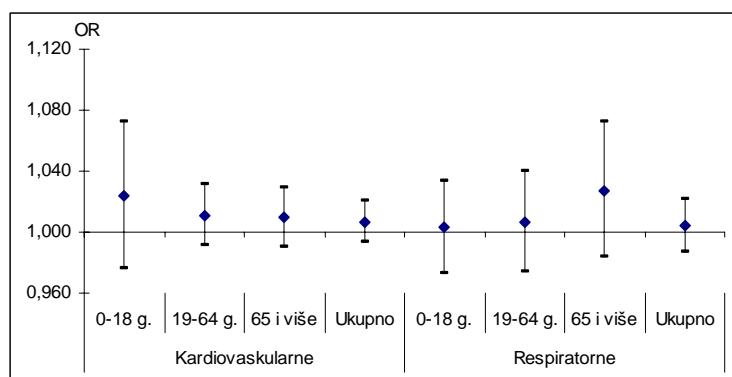
IP – interval poverenja; OR – odds ratio

talnih prijema zbog kardiovaskularnih bolesti (tabela 3) kod osoba mlađih od 19 godina za 3,14% (0,81–5,52%), u starosnoj grupi od 19 do 64 godine za 1,85% (0,93–2,77%) i u ukupnoj populaciji za 0,84% (0,17–1,52%). Uticaj na broj hospitalnih prijema zbog ovih bolesti kod osoba starih 65 i

Regresioni modeli pokazali su da povišenje koncentracija sumpor-dioksida od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ uzrokuje porast broja hospitalnih prijema u svim starosnim grupama, kako zbog kardiovaskularnih, tako i zbog respiratornih bolesti (tabela 4), ali ovaj uticaj ni u jednom slučaju nije bio statistički značajan (slika 2).



Sl. 1 – Vrednosti odds ratio (OR) sa 95% intervala poverenja (IP) za broj hospitalnih prijema usled povišenja koncentracija čadi od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$



Sl. 2 – Vrednosti odds ratio (OR) sa 95% intervala poverenja (IP) za broj hospitalnih prijema usled povišenja koncentracije sumpor-dioksida od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Tabela 4
Uticaj povišenja koncentracija sumpor-dioksida od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ na broj hospitalnih prijema prema starosnim grupama

Grupa bolesti prema starosnim grupama	OR	Granice 95% IP za OR donja	gornja	p
Kardiovaskularne bolesti, ukupno	1,0069	0,9930	1,0210	> 0,05
0 - 18 godina	1,0233	0,9760	1,0728	> 0,05
19 - 64 godine	1,0112	0,9915	1,0312	> 0,05
65 i više godina	1,0098	0,9904	1,0296	> 0,05
Respiratorne bolesti, ukupno	1,0039	0,9865	1,0216	> 0,05
0 - 18 godina	1,0030	0,9732	1,0337	> 0,05
19 - 64 godine	1,0066	0,9740	1,0403	> 0,05
65 i više godina	1,0271	0,9835	1,0725	> 0,05

IP – interval poverenja; OR – odds ratio

Diskusija

Koncentracije polutanata u spoljašnjem vazduhu urbanog područja Niša u većini dana ispitivanog perioda bile su ispod zakonom propisanih graničnih vrednosti od $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ za čad i $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$ za sumpor-dioksid. Međutim, analiza vremenske serije uz maksimalan nivo kontrole svih prepoznatih pridruženih faktora, pokazuje da su prosečne dnevne koncentracije čadi značajno uticale na broj hospitalnih prijema od kardiovaskularnih bolesti kod osoba mlađih od 19 godina, u starosnoj grupi od 19 do 64 godine i u ukupnoj populaciji. Koncentracije čadi značajno su uticale i na porast broja hospitalnih prijema zbog respiratornih bolesti u starosnoj grupi od 19 do 64 godine i u celokupnoj populaciji. Efekat na broj hospitalnih prijema zbog ovih bolesti kod osoba mlađih od 19 godina nije bio statistički značajan. Nasuprot očekivanjima, uticaj koncentracija čadi na hospitalizacije zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti kod osoba starih 65 i više godina nije bio statistički značajan. Ovakav rezultat donekle se može objasniti modelom ponašanja starih osoba, koji se potpuno razlikuje od mlađe populacije (slabija pokretljivost, većina vremena provodi se u zatvorenom stambenom prostoru).

Povišenje koncentracija sumpor-dioksida uzrokovalo je porast broja hospitalnih prijema zbog kardiovaskularnih i respiratornih bolesti, ali ovaj uticaj nije bio statistički značajan, kako u celokupnoj populaciji, tako i prema starosnim grupama.

Većina studija, ali ne i sve^{12,13}, potvrđile su pozitivnu korelaciju između polutanata u vazduhu i negativnih zdravstvenih ishoda. Propusti u kontroli efekata pridruženih faktora pri proceni uticaja aerozagađenja na zdravlje mogu dovesti do pogrešnih rezultata i zaključaka¹⁴. U ovom ispitivanju kontrolisani su efekti svih potencijalnih pridruženih faktora navedenih u postojećoj literaturi pri proceni uticaja čestica i sumpor-dioksida na zdravlje, i to: starosti, pridruženog polutanata, 12 meteoroloških faktora, dugotrajnih vremenskih trendova u kretanju broja hospitalizacija, dana u nedelji i grejne sezone. Uticaj starosti izloženih osoba pri analizi delovanja aerozagađenja na broj hospitalnih prijema kontrolisan je podelom bolesnika po starosnim grupama, odnosno formiranjem zasebnih modela za svaku od njih.

Larije i sar.¹⁵ ispitivali su uticaj čestica na broj hospitalnih prijema od svih kardiovaskularnih bolesti u osam gra-

dova Francuske (PSAS program) u periodu od 1998. do 2003. godine. Svako povišenje koncentracija čestica u vazduhu od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ značajno je uticalo na porast broja hospitalizacija usled kardiovaskularnih bolesti za 0,8% (0,2–1,5%), što je rezultat potpuno identičan, kao u prikazanom istraživanju.

U APHEA-2 projektu ispitivan je uticaj povišenja koncentracija čadi na broj hospitalnih prijema od kardiovaskularnih bolesti u osam gradova Evrope. Prosečan porast broja hospitalnih prijema povezan sa povišenjem koncentracija čadi od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ iznosio je 1,1% (0,4–1,8%) u celokupnoj populaciji, a kod starijih od 64 godine 1,3% (0,4–2,2%)¹⁶.

Studija uticaja aerozagađenja na broj prvih hospitalnih prijema od svih respiratornih bolesti kod dece mlađe od 3 godine, sprovedena u Vankuveru za period od 1995. do 1999. godine, pokazala je da svako povišenje prosečnih koncentracija čestica u vazduhu od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sa periodom odloženog dejstva od tri dana, utiče na porast broja hospitalizacija, ali ne značajno (OR=1,12; 95% IP: 0,98 do 1,28)¹⁷.

Vong i sar.¹⁸ analizirali su uticaj koncentracija čadi, sumpor dioksida, ozona i azot-dioksida na broj hospitalnih prijema od respiratornih bolesti kod osoba starih 65 i više godina i kardiovaskularnih bolesti kod celokupne populacije u Hong Kongu i Londonu, dva grada sa sličnim nivoima aerozagađenja, ali velikim razlikama u klimatskim uslovima i životnim navikama stanovnika. Kontrolisani su efekti dugotrajnih trendova u kretanju broja hospitalizacija, prosečne dnevne temperature, relativne vlažnosti vazduha i dana u nedelji. Svako povišenje koncentracija čadi od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ uzrokovalo je značajan porast broja hospitalizacija od kardiovaskularnih bolesti kod celokupne populacije u oba grada, u Hong Kongu za 0,7% (0,3–1,1%), a u Londonu za 0,8% (0,3–1,4%). Uticaj ovog polutanta na hospitalizacije od respiratornih bolesti kod starijih od 64 godine bio je značajan u Hong Kongu (OR = 1,010; 95% IP: 1,005–1,015), a u Londonu statistička značajnost nije potvrđena (OR = 1,004; 95% IP: 0,997–1,012). Povišenja koncentracija sumpor-dioksida u vazduhu od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ uzrokovala su značajan porast hospitalizacija od kardiovaskularnih bolesti u celokupnoj populaciji, u Hong Kongu za 2,1% (1,3–2,8%), a u Londonu za 1,6% (1,0–2,2%). Uticaj ovog polutanta na hospitalizacije od respiratornih bolesti kod starijih od 64 godine, takođe, bio je značajan samo u Hong Kongu (OR = 1,018; 95% IP: 1,009–1,026), a ne i u Londonu (OR = 1,002; 95% IP: 0,994–1,011).

U APHEA-1 projektu ispitivan je uticaj sumpor dioksida, čestica (merenih kao koncentracije čadi ili ukupno prisutnih čestica), ozona i azot-dioksida na broj hospitalnih prijema od svih respiratornih bolesti kod osoba starih od 15 do 64 godine, kao i kod starijih od 64 godine u pet gradova Evrope¹⁹. Utvrđen je značajan uticaj koncentracija čestica i ozona na broj hospitalizacija, dok značajni efekti sumpor-dioksida i azot-dioksida nisu potvrđeni.

Istraživači APHEA-2 projekta posebno su analizirali uticaj sumpor-dioksida i na broj hospitalnih prijema zbog astme u starosnim grupama 0-14 i 15-64 godine, kao i od hronične opstruktivne bolesti pluća, astme i svih respiratornih bolesti kod starijih od 64 godine u osam velikih gradova Evrope²⁰. Statistički značajan uticaj povišenja koncentracija polutanata od $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ potvrđen je samo na povećanom broju hospitalizacija usled pogoršanja astme kod dece i to za 1,3% (0,4–2,2%), dok u starijim grupama sumpor-dioksid nije značajno uticao na hospitalizacije zbog respiratornih bolesti.

Razlike u načinu kontrole efekata pridruženih faktora, pored drugih razloga kao što su varijabilnost sastava smeše polutanata kombinovana sa kretanjem pojedinaca kroz brojna mikrookruženja u toku dana, razvijenost zdravstvene službe, meteorološke prilike, geografski položaj, karakteristike i ve-

ličina populacije, dovode do heterogenih rezultata studija. Individualni nivo izloženosti procenjuje se na osnovu prosečnih vrednosti koncentracija polutanata izmerenih na najviše nekoliko mernih mesta u gradovima. Problemi kojima se u sadašnjem trenutku poklanja posebna pažnja su: određivanje svojstava čestica koje najviše utiču na povećanje rizika po zdravlje, dalja karakterizacija efekata aerozagadenja na opštu populaciju i osetljive podgrupe, izvori emisije, taloženje i dalja sudbina polutanata u respiratornom traktu, kombinovani efekti polutanata i biološki mehanizmi dejstva²¹. Intenzivno praćenje kvaliteta vazduha kroz mrežu mernih stanica i uvođenje jedinstvene statističke metodologije pri analizi podataka omogućili bi bolje razumevanje uticaja aerozagadenja na zdravlje²².

Zaključak

Koncentracije polutanata u spoljašnjem vazduhu urbanog područja Niša u većini dana analiziranog perioda bile su ispod zakonom propisanih graničnih vrednosti, ali je pokazano da i ovaj nivo aerozagadenja značajno utiče na broj hospitalnih prijema od kardiovaskularnih i respiratornih bolesti.

LITERATURA

- Nemmar A, Hoet P, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts M, et al. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 2002; 105: 411–4.
- Kelly F. Oxidative stress: its role in air pollution and adverse health effects. *Occup Environ Med* 2003; 60: 612–6.
- Godleski J, Clarke R, Coull B, Saldiva P, Jiang N, Lawrence J, et al. Composition of inhaled urban air particles determines acute pulmonary responses. *Ann Occup Hyg* 2002; 46(suppl 1): 419–24.
- Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, et al. Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109(21): 2655–71.
- Bogdanović D, Nikić D, Milošević Z, Stanković A. Black smoke air pollution and daily non-accidental mortality in Niš, Serbia. *CEJ Med* 2006; 1(3): 292–7.
- Linn W, Szlagachic Y, Gong H, Kinney P, Berhane K. Air pollution and daily hospital admissions in metropolitan Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 427–34.
- Nikić D, Bogdanović D, Stanković A, Nikolić M, Milošević Z. Impact of air pollution on the rate of hospital admission of children with respiratory diseases. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(11): 814–9. (Serbian)
- Delfino R, Murphy-Moulton A, Burnett R, Brook J, Becklake M. Effects of air pollution on emergency room visits for respiratory illnesses in Montreal, Quebec. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 568–76.
- Milutinović S, Nikić D, Stosić L, Stanković A, Bogdanović D. Short-term association between air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Niš, Serbia. *Cent Eur J Public Health* 2009; 17(1): 8–13.
- Schwartz J, Dockery D, Neas L, Wypij D, Ware J, Spengler J, et al. Acute effects of summer air pollution on respiratory symptom reporting in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1234–42.
- Samet J, Dominici F, Zeger S, Schwartz J, Dockery D. The national morbidity, mortality, and air pollution study part I: methods and methodological issues. Cambridge, MA: Health Effects Institute; 2000.
- Sullivan J, Ishikawa N, Sheppard L, Siscovick D, Checkoway H, Kaufman J. Exposure to ambient fine particulate matter and primary cardiac arrest in persons with and without clinically recognized heart disease. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 501–9.
- Checkoway H, Levy D, Sheppard L, Kaufman J, Koenig J, Siscovick D. A case-crossover analysis of particulate matter air pollution and out-of-hospital primary cardiac arrest. *Epidemiology* 2001; 12: 193–9.
- Bell M, Samet M, Dominici F. Time-series studies of particulate matter. Baltimore: Johns Hopkins University, Dept. of Biostatistics Working Papers, Paper 10 [cited 2003 November 18]. Available from: www.bepress.com/jhubiostat/
- Larrieu S, Jusot J, Blanchard M, Prouvost H, Declercq C, Fabre P, et al. Short term effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular diseases in eight French cities: the PSAS program. *Sci Total Environ* 2007; 387(1–3): 105–12.
- Le Tertre A, Medina S, Samoli E, Forsberg B, Michelozzi P, Boumghar A, et al. Short-term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56(10): 773–9.
- Yang Q, Chen Y, Krewski D, Shi Y, Burnett R, McGrail K. Association between particulate air pollution and first hospital admission for childhood respiratory illness in Vancouver, Canada. *Arch Environ Health* 2004; 59(1): 14–21.
- Wong C, Atkinson R, Anderson H, Hedley A, Ma S, Chan P, et al. A tale of two cities: effects of air pollution on hospital admissions in Hong Kong and London compared. *Environ Health Perspect* 2002; 110(1): 67–77.
- Spix C, Anderson H, Schwartz J, Vigotti M, LeTertre A, Vonk J, et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. *Air pollution and*

- health: a european approach. Arch Environ Health 1998; 53(1): 54–64.
20. Sunyer J, Atkinson R, Ballester F, Le Tertre A, Ayres J, Forastiere F, et al. Respiratory effects of sulphur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the APHEA 2 study. Occup Environ Med 2003; 60(8): 122–8.
21. *Health Effects Institute (HEI)*. Understanding the health effects of components of the particulate matter mix: progress and next steps. Cambridge, MA: HEI; 2002.
22. Watson J, Chow J, Bowen J, Lowenthal D, Hering S, Ouchida P, et al. Air quality measurements from the Fresno Supersite. J Air Waste Manag Assoc. 2000; 50: 1321–34.

Primljen 14. VIII 2009.
Revidiran 25. XI 2009.
Prihvaćen 8. XII 2009.



Uticaj resorptivne membrane humanog porekla na regeneraciju koštanog tkiva – patohistološka studija

Histopathological evaluation of bone regeneration using human resorbable demineralized membrane

Zoran Tatić*, Novak Stamatović*, Marija Bubalo*, Snežana Jančić†,
Alek Račić‡, Nikola Miković§, Natalija Tatić¶, Mia Rakić||

*Vojnomedicinska akademija, Klinika za maksilofacialnu, oralnu hirurgiju i implantologiju, Beograd, Srbija; †Medicinski fakultet, Kragujevac, Srbija; ‡Klinički centar Srbije, Centar za opekatine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Beograd, Srbija; §Stomatološki fakultet, §Klinika za maksilofacialnu hirurgiju, ¶Klinika za parodontologiju i oralnu medicinu, Beograd, Srbija; ||Visoka zdravstvena škola strukovnih studija, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Popunjavanje koštanih defekata zamenicima kosti je terapija izbora, ali prorastanje vezivnog tkiva iz mukoperiotalnog režnja može kompromitovati sam proces zarastanja zamenika kosti sa zidovima koštanih defekata. U cilju rešavanja ovog problema indikovana je primena membrane kao barijere. Cilj ove studije bio je da se prikaže patohistološki izgled koštane regeneracije i značaj resorptivne demineralizovane membrane humanog porekla (RHDM), debljine 200 mikrona, u regeneraciji kosti kod mandibularnih defekata u eksperimentu rađenom na psima. **Metode.** Eksperiment je vršen na šest pasa kojima je sa desne strane donje vilice, po podizanju mukoperiotalnog režnja, pravljen koštan defekt. U jedan defekt stavljanja je humana deproteinizovana kost (HDK), a između nje i mekotkivnog dela stavljanja je RHDM debljine 200 mikrona. U drugi defekt, koji je služio kao kontrola, stavljen je samo HDK, bez RHDM. Dva psa žrtvovana su dva meseca nakon hirurške intervencije, dva posle četiri meseca, a preostala dva šest meseci nakon hirurške intervencije. Nakon žrtvovanja uzimani su isečci za patohistološku analizu. **Rezultati.** Kod svih šest pasa kod kojih je u koštan defekt ugrađena HDK i RHDM stepen koštane regeneracije bio je daleko veći u odnosu na kontrolne defekte bez RHDM. **Zaključak.** Membrana, kao pokrivač koštanog defekta, podesna je i poboljšava koštanu regeneraciju. Koštani defekti prekriveni RHDM pokazali su značajno bolje koštano zarastanje, mada koštana regeneracija nije bila potpuna ni šest meseci nakon njene ugradnje.

Ključne reči:

kost, regeneracija; kost, zamenici; implantati, stomatološki; biokompatibilni materijali; membrane, veštačke; životinje, laboratorijske; histološke tehnike.

Abstract

Background/Aim. Filling a bone defect with bone substitution materials is a therapy of choice, but the infiltration of connective tissue from the mucoperiosteal flap may compromise a healing of bone substitutions with bony wall defects. Application of membrane as a barrier is indicated as a solution to this problem. The aim of this study was to show a pathohistological view of bone regeneration and the significance of human resorbable demineralized membrane (HRDM), 200 μ thick in bone regeneration regarding mandibular defects in an experiment on dogs. **Methods.** The experiment was performed on six dogs. Bone defects were created in all six dogs on the right side of the mandible after the elevation of the mucoperiosteal flap. One defect was filled with human deproteinised bone (HDB), and in between HDB and soft tissue RHDM of 200 μ thick was placed. In the second defect, used as a control one, only HDB without RHDM was placed. Two dogs were sacrificed two months after the surgery, another two dogs four months after the surgery and the last two dogs six months after the surgery. After that, samples of bone tissue were taken for histopathological analysis. **Results.** In all the six dogs with defects treated with HDB and RHDM the level of bone regeneration was much higher in comparison with the control defects without RHDM. **Conclusion.** Membrane, as a cover of bony defect, is useful and benefits bone regeneration. Bony defects covered with RHDM show better bony healing despite the fact that bone regeneration was not fully complete for as long as six months after the RHDM implantation.

Key words:

bone regeneration; bone substitutes; dental implants; biocompatible materials; membranes artificial; animals; laboratory; histological techniques.

Uvod

Enosalni dentalni implantati kao svoju osnovnu potporu imaju kost koja im obezbeđuje stabilnost. Defekt koštanog tika u oblasti oralne implantologije povlači za sobom kraći vek implantatno nošenih protetskih nadoknada, kao i nemogućnost implantatnog zbrinjavanja^{1, 2}. U rešavanju ovog problema primena zamenika kosti našla je značajno mesto^{3, 4}. Čvrsti zamenici kosti su implantatni i transplantacioni materijali humanog, životinskog ili sintetičkog porekla koji mehanički popunjavaju defekte kosti, a zahvaljujući svojim osteokonduktivnim, osteoinduktivnim i osteogenetskim karakteristikama omogućavaju bolje zarastanje⁵. Cilj primene membrane kao barijere je sprečavanje prorastanja vezivnog tkiva iz mukoperiostalnog režnja, koje može kompromitovati sam proces srastanja zamenika kosti sa zidovima koštanih defekata. Razdvajanjem kosti od mekog tkiva, primenom membrane, stvara se prostor u koji urasta novostvorenna kost^{6, 1}.

Membrane imaju za cilj sprečavanje prožimanja epitelnih ćelija u aplikovan čvrst zamenik kosti, bolju fiksaciju postavljenih zamenika kosti, kao i očuvanje krvnog ugruška formiranog u koštanim defektima alveolarne kosti⁷⁻⁹.

Resorptivna humana demineralizovana membrana (RHDM), zahvaljujući svojoj morfologiji, predstavlja mehaničku barijeru za proliferaciju fibroblasta iz mukoperiostalnog režnja, a njena organska struktura ima osteoinduktivni karakter na kost domaćina¹⁰⁻¹².

Cilj ove studije bio je da se patohistološki prikaže izgled koštane regeneracije i značaj RHDM debljine 200 mikrona u regeneraciji kosti kod mandibularnih defekata u eksperimentu na psima.

Metode

Eksperiment je vršen na šest odraslih pasa rase nemački ovčar. Masa pasa bila je veća od 25 kg. Protokol ove studije odobrio je Etički komitet VMA. Sve hirurške procedure radene su u disociativnoj anesteziji (0,3 mg/kg ketamin-hlorida intramuskularno – *im*). Petnaest minuta pre davanja anestezije izvršena je premedikacija (0,003 mg/kg Combelan®-a intravenski – *iv* i 0,1 mg/kg atropina *iv*).

Kod svih šest pasa sa desne strane donje vilice u bifurkacijama drugog i trećeg premolara, po podizanju mukoperiostalnog režnja, pravljen je koštan defekt odgovarajućom frezom za kost što je predstavljalo prvu fazu eksperimenta.

U jedan defekt stavljana je humana deproteinizovana kost (HDK), a između nje i mekotkivnog dela stavljana je RHDM. U drugi defekt, koji je služio kao kontrola, stavljana je samo HDK bez RHDM.

Na kraju svake hirurške procedure, a potom još dva puta, davani su analgetici *im* da bi se smanjili postoperativni bolovi. Do kraja eksperimenta psi su bili na kašastoj hrani. Dva meseca posle hirurške intervencije žrtvovana su dva psa kojima je ugrađena HDK i RHDM debljine 200 mikrona u jedan defekt (Ia) i samo HDK bez RHDM u drugi defekt (Ib).

Četiri meseca nakon intervencije žrtvovana su druga dva psa kojima je, takođe, u jedan defekt ugrađena HDK i

RHDM debljine 200 mikrona (IIa), a u drugi defekt, kao kontrolni, samo HDK bez RHDM (II b).

Šest meseci nakon hirurške intervencije žrtvovana su preostala dva psa kojima je, takođe, u jedan defekt ugrađena HDK i RHDM debljine 200 mikrona (IIIa), a u drugi defekt samo HDK bez RHDM (IIIb).

Žrtvovanje životinja izvedeno je *iv* primenom natrijum-pentobarbitala u dubokoj anesteziji.

Pose žrtvovanja životinja, a pre uzimanja isečaka iz mandibule za patohistološku analizu, odstranjivano je meko tkivo koje se nalazilo preko eksperimentalnih mesta. Isečci mandibule sa mesta defekata uzimani su u vidu blokova i stavljeni u 4% rastvor puferisanog formalina i slati na patohistološku analizu, gde su dalje sečeni tako što su svakim isečkom zahvatani defekti kosti vilice ispunjeni sa HDK i RHDM ili bez RHDM. Isečci su dekalcinisani i kalupljeni u parafinske kalupe, zatim sečeni mikrotomom u više isečaka debljine 5–7 mikrona i bojeni sledećim metodama: hematoksili-eozin (HE), van Giesson, von Kossa, Goldners trichrom, Masson trichrom i Toluidin plavo, a zatim analizirani svetlosnim mikroskopom marke Leitz. Patohistološki analizirani su: granica između mekotkivnih elemenata i novostvorene kosti, raspored koštanih gredica, izgled novonastalog koštanog tkiva, prisustvo osteocita u lakanama, prisustvo osteoida, osteoblastična reakcija, prisustvo osteoklasta, prisustvo mladog vezivnog tkiva između koštanih gredica, prisustvo mladih krvnih sudova fibroblasta i fibrocyta i populaciju defekata novonastalim koštanim tkivom.

Rezultati

Patohistološki nalaz isečaka mandibule pasa kod kojih je u koštan defekt ugrađena HDK i RHDM debljine 200 mikrona (Ia), posle dva meseca od hirurške intervencije (tabela 1) pokazao je neposredno ispod mekog tkiva novostvorenko štano tkivo sa tankim i kratkim koštanim gredicama, mrežasto raspoređenim. Koštane gredice bile su fibrilarnotrabekularne građe, sa osteocitima u lakanama. Bila su prisutna i ostrvca osteoida sa osteoblastičnom reakcijom i brojnim sferičnim osteocitima. Samo retko videli su se osteoklasti kao znak remodeliranja kosti. Između koštanih gredica nalazilo se umnoženo, mlado vezivno tkivo, bogato fibroblastima i novostvorenim krvnim sudovima tankog zida i dilatiranog lumena prepunjeno eritrocitima. Granica između mekotkivnih elemenata i novonastale kosti bila je jasna i nije bilo urastanja mekotkivnih elemenata u novonastalu kost (slika 1).

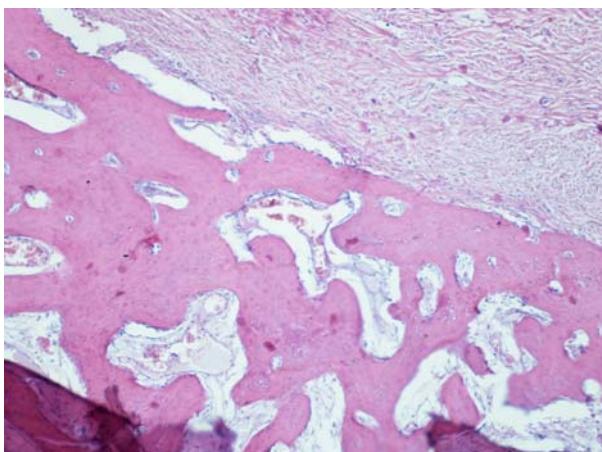
Patohistološki nalaz kod pasa koji su služili kao kontrola (bez RHDM), posle dva meseca od hirurške intervencije (Ib) pokazao je neposredno ispod mekog tkiva uzan pojas novostvorenog koštanog tkiva čije su gredice bile tanke, fibrilarnotrabekularne građe i mrežasto raspoređene sa osteocitima u njihovim lakanama. Između koštanih gredica nalazilo se umnoženo, mlado vezivno tkivo, bogato fibroblastima i mladim krvnim sudovima. Granica između novostvorenne kosti i mekotkivnih elemenata iznad nje nije bila jasna i elementi mekog tkiva i krvnih sudova urastali su u koštano tkivo, a pojedini fragmenti novostvorenne kosti videli su se kao ukopani u vezivno tkivo (slika 2). Najveći deo defekta bila je neispunjena koštanim tkivom (tabela 1).

Tabela 1

Uporedni patohistološki nalaz dva meseca nakon eksperimenta na psima kojima je u koštani defekt ugrađena HDK i RHDM sa onima kod kojih je ugrađena samo HDK

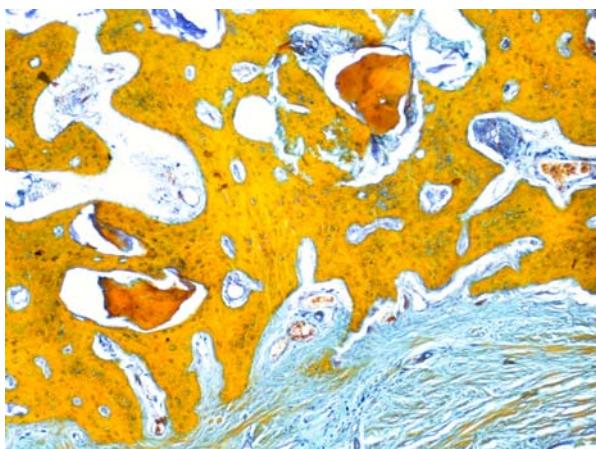
Parametri patohistološkog nalaza	Pokrivač koštanog defekta	
	HDK plus RHDM debljine 200 mikrona	samo HDK
Granica između mekotkivnih elemenata i novostvorene kosti	jasna (nema urastanja)	nejasna sa urastanjem nekog tkiva duboko u kost
Raspored koštanih gredica	mrežast	mrežast
Izgled novonastalog koštanog tkiva	fibrilarnotrabekularne građe	fibrilarnotrabekularne građe
Prisustvo osteocita u lakunama	kompletno	kompletno
Prisustvo osteoida	prisutno	nema
Osteoblastična reakcija	izražena	umereno izražena
Prisustvo osteoklasta	retko	nema
Prisustvo mladog vezivnog tkiva između koštanih gredica	izraženo	izraženo
Prisustvo mladih krvnih sudova, fibroblasta i fibrocita	izraženo	izraženo
Popunjenoš defekta novonastalim koštanim tkivom	oko jedne trećine defekta	manje od jedne trećine

HDK – humana deproteinizovaná kost; RHDM – humana demineralizovaná membrana



Sl. 1 – Jasna granica između mekotkivnih elemenata i novonastalih, mrežasto raspoređenih koštanih gredica.

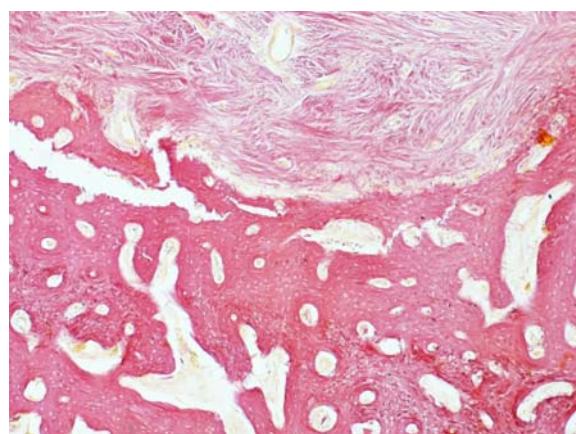
Koštane gredice fibrilarnotrabekularne grade (hematoksilin-eozin – HE $\times 400$)



Sl. 2 – Granica izmedu novonastale, mrežasto rasporedene i fibrilarnotrabekularne građe kosti i mekog tkiva iznad nje nije jasna i elementi mekog tkiva urastaju u kost (Masson trichrom $\times 400$)

Patohistološki nalaz kod pasa kod kojih je u koštani defekt bila ugrađena HDK i RHDM debljine 200 mikrona (IIa).

četiri meseca nakon hirurške intervencije pokazao je da je novostvorenna kost popunila znatan deo defekta. Koštane gredice bile su tanke i mrežasto raspoređene, najčešćim delom fibrilarnotrabekularne grude, ali su se videle i gredice sa lamelarnom gradom koja vodi do formiranja primarnog osteoma. Njihov zid sadržao je paralelno raspoređenu fibrilarnu i lamelarnu kost. Bili su prisutni i osteoklasti. Koštane lakune bile su ispunjene osteocitima, a na površini koštanih trabekula videla se izražena osteoblastična reakcija. Granica između mekog tkiva i novostvorenih kosti bila je jasna i nije bilo infiltracije mekotkivnih elemenata u novostvorenu kost. Sa spoljne strane membrane video se pločastoslojevitij epitel. Između novostvorenih koštanih trabekula nalazilo se umnoženo vezivno tkivo bogato fibroblastima i novostvorenim krvnim sudovima. Bilo je prisutno stvaranje osteoida sa brojnim sferičnim osteoblastima i osteocitima (slika 3).



Sl. 3 – Koštane gredice lamelarne građe sa izraženom osteoblastičnom reakcijom i stvaranjem primarnog osteoma.
Granica između novonastale kosti i mekog tkiva je jasna
(hematoksilin-eozin – HE $\times 250$)

Patohistološki nalaz kod pasa koji su služili kao kontrola i kod kojih nije bila ugrađena RHDK (IIb), četiri meseča nakon hirurške intervencije pokazao je da je novostvorenno koštano tkivo, u vidu tankih, mrežasto raspoređenih trabecula,

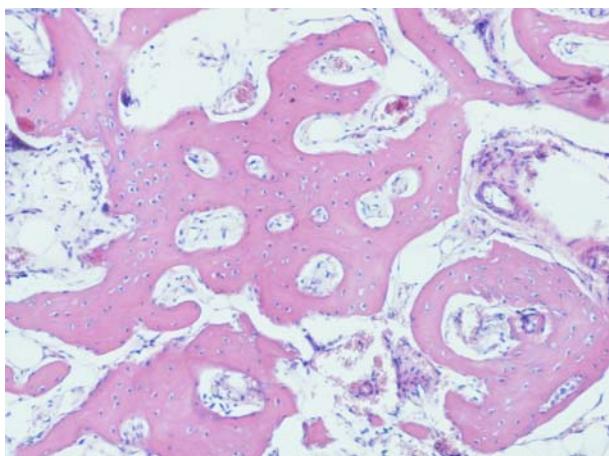
kula, znatno manje ispunjavalo koštani defekt u odnosu na pse sa ugrađenom membranom. Novostvorene koštane gredice bile su fibrilarnotrabekularne grde sa osteocitima u lakanama i osteoblastičnom reakcijom. Bili su prisutni osteoidi sa sferičnim osteocitima i osteoblastima, ali nije bilo tendencije stvaranja primarnog osteoma. Između novostvorenih koštanih gredica nalazilo se bogato umnoženo vezivno tkivo sa brojnim fibroblastima i mladim krvnim sudovima. Granica između novostvorenog koštanog tkiva i mekog tkiva bila je nejasna i postojala je proliferacija mekotkivnih elemenata sa krvnim sudovima duboko u kost, tako da su pojedini koštani fragmenti izgledali kao da su ukopani u vezivno tkivo (tabela 2, slika 4).

dom i Haversovim kanalima. Koštane luke bile su ispunjene osteocitima, a na površini trabekula videla se izražena osteoblastična reakcija. U centralnom delu bile su prisutne još i koštane gredice sa fibrilarnotrabekularnom građom i sa tendencijom stvaranja osteoma lamelarne grde. Između novostvorenih koštanih gredica nalazilo se bogato umnoženo vezivno tkivo sa brojnim fibroblastima i umnoženim krvnim sudovima. Bilo je izraženo prisustvo osteoida sa brojnim sferičnim osteocitima i osteoblastima. Najveći deo defekta bio je popunjen novostvorenom kosti, ali ne još u celini. Postojala je jasna granica između novostvorenih kosti i mekotkivnog elementa i nije bilo urastanja vezivnotkivnog elemenata u kost (slika 5).

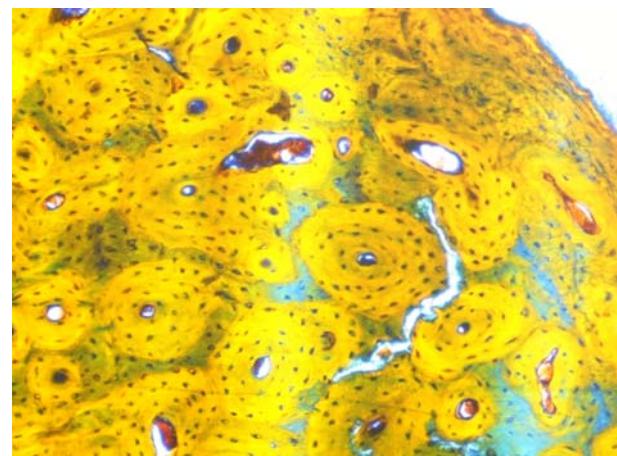
Uporedni patohistološki nalaz četiri meseca nakon eksperimenta na psima kojima je u koštani defekt ugrađena HDK i RHDM sa onima kod kojih je ugrađena samo HDK

Parametri patohistološkog nalaza	Pokrivači koštanog defekta	
	HDK plus RHDM debljine 200 mikrona	Samo HDK
Granica između mekotkivnih elemenata i novostvorenih kosti	jasna (nema urastanja)	nejasna sa urastanjem mekog tkiva duboko u kost
Raspored koštanih gredica	najvećim delom mrežast	mrežast
Izgled novonastalog koštanog tkiva	najvećim delom fibrilarnotrabekularne grde	fibrilarnotrabekularne grde
Prisustvo osteocita u lakanama	kompletno	kompletno
Prisustvo osteoida	prisutno	u manjoj količini
Osteoblastična reakcija	izražena	umereno izražena
Prisustvo osteoklasta	prisutan	u manjoj količini
Prisustvo mladog vezivnog tkiva između koštanih gredica	izraženo	izraženo
Prisustvo mladih krvnih sudova, fibroblasta i fibrocyta	prisutni	nisu prisutni
Popunjeno defekta novonastalim koštanim tkivom	oko dve trećine popunjeno	manje od dve trećine popunjeno

HDK – humana deproteinizovana kost; RHDM – humana demineralizovana membrana



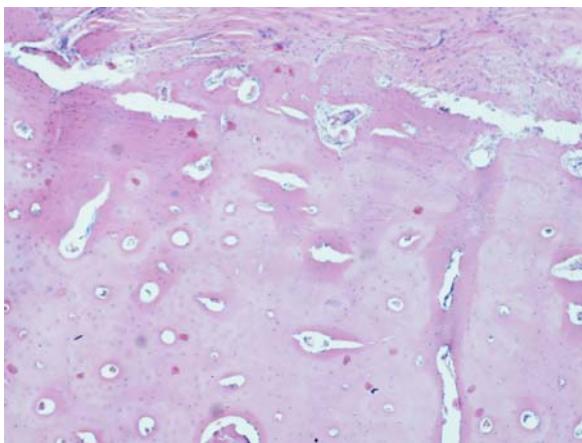
Sl. 4 – Novonastala kost, mrežasto raspoređenih gredica fibrilarnotrabekularne grde sa osteoblastičnom reakcijom. Nema stvaranja primarnog osteoma. Granica između novonastale kosti i mekog tkiva je jasna (hematoksilin-eozin – HE ×400)



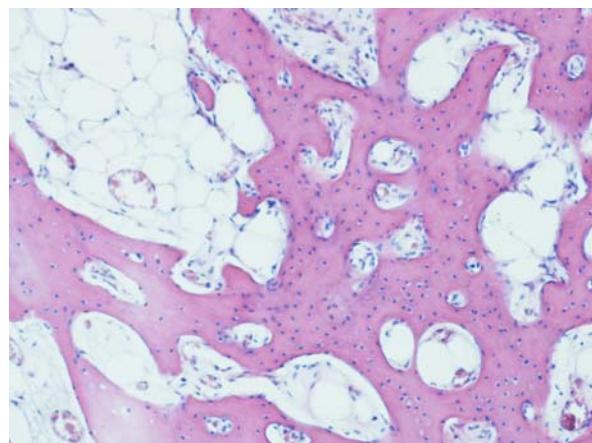
Sl. 5 – Novostvoreneno koštano tkivo je kompaktno sa vidljivom lamelarnom građom i Haversovim kanalima (Paff-Halmi ×400)

Patohistološki nalaz kod pasa kod kojih je u koštani defekt ugrađena HDK i RHDM (IIIa) šest meseci posle hirurške intervencije pokazao je da je novostvoreneno koštano tkivo bilo većim delom kompaktno sa vidljivom lamelarnom gra-

đom i Haversovim kanalima. Patohistološki nalaz kod pasa koji su služili kao kontrola i kod kojih nije bila ugrađena RHDM (IIIb), šest meseci nakon hirurške intervencije pokazao je da je prisutno znatno više novonastalog koštanog tkiva nego posle četiri meseca. Deo novostvorenih kosti bio je lamelarne grde sa tendencijom stvaranja primarnih osteoma (slika 6). Ovo se odnosi na koštano tkivo lokalizovano neposredno ispod mekog tkiva.



Sl. 6 – Koštano tkivo lamelarne grade sa tendencijom stvaranja primarnog osteoma. Granica između novostvorenog koštanog tkiva i mekog tkiva je nejasna (hematoksilin-eozin – HE ×400)



Sl. 7 – Novonastale koštane gredice prema centralnom delu su mrežasto raspoređene, fibrilarnotrabekularne grade sa izraženom osteoblastičnom reakcijom (hematoksilin-eozin – HE ×400)

Idući ka centralnom delu, novonastalo koštano tkivo bilo je u vidu tankih gredica mrežasto raspoređenih sa osteoblastičnom reakcijom, fibrilarnotrabekularne grade i prisutnim osteocitima u lakenama. Između novonastalih koštanih gredica nalazilo se bogato umnoženo vezivno tkivo sa brojnim fibroblastima i novostvorenim krvnim sudovima (slika 7). Bila su prisutna ognjišta osteoida sa sferičnim osteocitima i osteoblastima. Granica između novostvorene kosti i mekog tkiva bila je nejasna sa urastanjem mekotkivnih elemenata i krvnih sudova duboko u kost (tabela 3).

Sve šira primena dentalnih implantata zahteva i prateća eksperimentalna ispitivanja u cilju analize granice oralnog tkiva i kosti na nivou svetlosne mikroskopije⁴. Postoji potreba da se objasni reakcija tkiva na implantat putem dinamičkih ispitivanja na eksperimentalnim životinjama, u cilju pronađenja materijala koji će dati najpovoljniju reakciju u tvrdom i mekom oralnom tkivu^{20, 21}.

Uporedni patohistološki nalaz posle šest meseci od eksperimenta na psima kod kojima je u koštanu defekt ugrađena HDK i RHDM i onih kod kojih je ugrađena samo HDK

Parametri patoloških nalaza	Pokrivači koštanog defekta
Granica između mekotkivnih elemenata i novostvorene kosti	HDK plus RHDM debljine 200 mikrona jasna (nema urastanja u kost)
Raspored koštanih gredica	kompaktna stvorena kost
Izgled novonastalog koštanog tkiva	lamelarne grade sa Haversovim kanalima kompletno
Prisustvo osteocita u lakenama	Prisutno
Prisustvo osteoida	izražena
Osteoblastična reakcija	nema
Prisustvo osteoklasta	izraženo
Prisustvo mladog vezivnog tkiva između koštanih gredica	retko i samo u centralnom delu
Prisustvo mladih krvnih sudova, fibroblasta i fibrocita	najveći deo defekta popunjeno novonastalom kosti
Popunjenoš defekta novonastalim koštanim tkivom	idoći od periferije ka centru se povećava oko dve trećine defekta popunjeno sa kosti

HDK – humana deproteinizovana kost; RHDM – humana demineralizovana membrana

Diskusija

Popunjavajne koštanih defekata zamenicima kosti je terapija izbora, ali prorastanje vezivnog tkiva iz mukoperiotalnog režnja može kompromitovati sam proces srastanja zamenika kosti sa zidovima koštanih defekata. U cilju rešavanja ovog problema indikovana je primena membrane kao barijere^{6, 13–15}. Vođena tkivna regeneracija je metod koji se zasniva na principu razdvajanja kosti od mekog tkiva primenom membrane, čime se stvara prostor u koji urasta novostvorenna kost^{16–19}.

U našem eksperimentu upotrebljavali smo RHDM debljine 200 mikrona koja je predstavljala mehaničku barijeru za proliferaciju fibroblasta iz mukoperiotalnog režnja i delovala osteoinduktivno na kost domaćina. Membrana, kao barijera, bila je upotrebljena kao prevencija invazije ćelija od mukoze na defekt kosti. Membrana, kao pokrivač koštanog defekta, stvara podesnu okolinu za brzu koštanu regeneraciju. Ona kao fizička potpora mekom tkivu iznad defekta služi kao prevencija kolapsa prostora neophodnog za formiranje kosti¹. Očuvanje prostora ispod membrane omogućava nje-govo popunjavanje krvnim sudovima u koje mogu migrirati

osteogene ćelije i zaštititi granulaciono tkivo i vaskularnu mrežu za vreme organizacije hematoma¹. Takođe, prisustvo membrane isključuje prisustvo neosteogenih ćelija porekлом od pokrovnog mekog tkiva i omogućava lokalno nakupljanje faktora rasta i drugih promotornih supstanci^{6, 13, 22}.

U našoj studiji, barijerne membrane bile su stavljenе preko svežeg koštanog defekta u bliskom odnosu oko koštane površine, zatvarajući prostor između kosti i membrane. Naša studija potvrdila je zapažanja ranijih istraživanja da su mesta koštanog defekta iznad kojih je stavljenа membrana pokazivala znatno bolje koštano zarastanje u odnosu na kontrolna mesta koja nisu bila prekrivena membranom i koja su pokazivala nekompletну koštano regeneraciju i prisustvo mekotkivnih elemenata u koštanom defektu^{6, 7, 13, 17-19, 23}.

U ovoj studiji detaljno su opisani patohistološki nalazi koštane regeneracije, kako kod pasa kod kojih je stavljen RHDM debljine 200 mikrona, tako i kod kontrolne grupe kod kojih nije stavlјana RHDM.

Kod pasa kojima je iznad defekta ugrađena membrana, a žrtvovani su dva meseca posle ugradnje, u patohistološkoj analizi videlo se novostvorenko štano tkivo sa kratkim i tankim koštanim gredicama, fibrilarnotrabekularne grade, mrežasto raspoređenim sa osteocitima u njihovim lakanama. Bila su prisutna ostrvca osteoida sa osteoblastičnom reakcijom i brojnim sferičnim osteocitima. Osteoklasti, kao znak remodeliranja kosti, bili su retko prisutni. Između novonastalih koštanih gredica nalazilo se umnoženo mlado vezivno tkivo, bogato fibroblastima i novostvorenim krvnim sudovima. Granica između novonastale kosti i mekotkivnih elemenata iznad kosti bila je jasna bez urastanja mekotkivnih elemenata u koštano tkivo.

Kod pasa kod kojih nije bila ugrađena membrana iznad koštanog defekta, a koji su takođe, žrtvovani dva meseca posle hirurške intervencije, patohistološka slika pokazala je znatno manju količinu novonastalog koštano tkiva ispod mekog tkiva. Novonastale koštane gredice bile su tanke, fibrilarnotrabekularne grade i mrežasto raspoređene. Između gredica nalazilo se umnoženo mlado vezivno tkivo bogato fibroblastima i novostvorenim krvnim sudovima. Granica između novonastale kosti i mekotkivnih elemenata iznad njе nije bila jasna i elementi mekog tkiva bili su duboko urasli u koštano tkivo. Najveći deo koštanog defekta nije bio ispunjen koštanim tkivom i to znatno manje nego kod pasa kod kojih je bila ugrađena membrana, a žrtvovani su u istom vremenskom periodu.

Kod pasa sa ugrađenom membranom iznad defekta, žrtvovanim četiri meseca posle ugradnje, patohistološka slika bila je daleko veća popunjenost defekta novonastalim koštanim tkivom u odnosu na pse žrtvovane posle dva meseca. Pored novonastalih koštanih gredica sa fibrilarnotrabekularnom gradom i mrežasto raspoređenih, bilo je i koštanih gredica sa lamelarnom gradom sve do formiranja primarnog osteoma sa izraženom osteoblastičnom reakcijom i prisutnom većom količinom osteoida. Granica između novostvorenne kosti i mekog tkiva iznad njе bila je jasna i nije bilo urastanja mekotkivnih elemenata u novostvorenu kost.

Patohistološki nalaz kod pasa kojima nije bila ugrađena membrana iznad defekta, a žrtvovani su posle četiri meseca od hirurške intervencije, ukazao je na znatno manju popu-

njenost defekta novostvorenim koštanim tkivom u odnosu na grupu sa ugrađenom membranom i žrtvovanom u istom vremenskom periodu. Novostvorenne koštane gredice bile su uglavnom fibrilarnotrabekularne grade sa osteoblastičnom reakcijom. Bila su prisutna ostrvca osteoida sa sferičnim osteocitima i osteoblastima, ali bez tendencije stvaranja primarnog osteoma. Između koštanih gredica nalazilo se umnoženo mlado vezivno tkivo bogato fibroblastima i novostvorenim krvnim sudovima. Granica između novostvorenog koštanog tkiva i mekog tkiva iznad njega bila je nejasna sa proliferacijom mekotkivnih elemenata duboko u kost.

Kod pasa sa ugrađenom membranom iznad defekta žrtvovanim šest meseci posle hirurške intervencije patohistološki utvrđeno je da je defekt skoro u potpunosti bio ispunjen novostvorenom kompaktnom kosti sa vidljivom lamelarnom gradom i Haversovim kanalima. Bilo je malo koštanih gredica fibrilarnotrabekularne grade sa osteoblastičnom reakcijom i tendencijom stvaranja osteoma sa lamelarnom gradom. U prisutnom osteoidu video se veći broj sferičnih osteocita i osteoblasta. Postojala je jasna granica između novostvorenne kosti i mekotkivnih elemenata iznad nje i nije bilo urastanja vezivnotkivnih elemenata u kost. Koštana regeneracija nije bila sasvim kompletna ni posle šest meseci nakon hirurške intervencije, ali je veći deo kosti bio lamelarne grade.

U grupi pasa žrtvovanih posle šest meseci, kod kojih nije bila ugrađena membrana iznad defekta, patohistološkom analizom nađena je znatno veća popunjenost defekta novostvorenom kosti u odnosu na grupu žrtvovanu posle četiri meseca, ali znatno manja popunjenost defekta koštanim tkivom u odnosu na grupu kod koje je iznad defekta ugrađena membrana, a psi su žrtvovani, takođe, posle šest meseci. Novonastala kost bila je lamelarne grade sa tendencijom stvaranja primarnih osteoma. Ovo se odnosi na novostvorenko štano tkivo neposredno ispod mekog tkiva. Idući ka centru novostvorenog koštano tkivo bilo je fibrilarnotrabekularne grade raspoređeno mrežasto sa izraženom osteoblastičnom reakcijom. Između novonastalih koštanih gredica bilo je bogato mlado vezivno tkivo sa brojnim fibroblastima, novonastalim krvnim sudovima i ognjištima osteoida sa sferičnim osteocitima i osteoblastima. Granica između novonastale kosti i mekog tkiva iznad njе bila je nejasna sa brojnim urastanjem mekotkivnih elemenata duboko u kost. Koštana regeneracija bila je nekompletna i posle šest meseci, a znatno manji deo defekta bio je popunjeno novostvorenom kosti u odnosu na slučajevе sa ugrađenom membranom i žrtvovanim životnjama u istom vremenskom periodu.

Patohistološkim posmatranjem regeneracije kosti kod eksperimentalnih pasa žrtvovanih u različitim vremenskim intervalima od ugradnje RHDM debljine 200 mikrona iznad koštanog defekta, moglo su se razlikovati tri kategorije koštanog tkiva: mrežasta kost, fibrilarnotrabekularna i lamelarna kost.

Zaključak

Ova studija potvrđuje ranije izveštaje da postavljanje barijerne membrane između alveolarnog koštanog defekta i mekotkivnog mukoperiostalnog režnja potpomaže koštanu regeneraciju.

Koštani defekti perkriveni barijernom membranom pokazivali su znatno bolje koštano zarastanje, mada koštana regeneracija nije bila kompletna ni posle šest meseci od njene ugradnje iznad defekta.

Kontrolni defekti kosti bez ugradnje barijerne membrane pokazali su nekompletno koštano zarastanje sa perzistirajućim defektom.

LITERATURA

1. Kokoric V. Vascularization of bone substitution. Belgrade: Zaduzbina Andrejevic; 2002. (Serbian)
2. Cochran DL, Jones A, Heijl L, Mellonig JT, Schodfield J, King GN. Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. *J Periodontol* 2003; 74(9): 1269–81.
3. Artzi Z, Givrol N, Rohrer MD, Nemcovsky CE, Prasad HS, Tal H. Qualitative and quantitative expression of bovine bone mineral in experimental bone defects. Part 1: Description of a dog model and histological observations. *J Periodontol* 2003; 74: 1143–52.
4. Plenk HJR, Chyphylk L, Lederer J. Unique bone substitution of TCP-granulate (Cerasorb®) during degradation in human sinus floor elevations. *European Cells and Materials* 2007; 14(Suppl 1): 24.
5. Aranza MG, Sanohara M, Hayacibara R, Cardapolli G, Lindhe Y. Lateral ridge augmentation by the use of grafts comprised of autologous bone or a biomaterial. An experiment in the dog. *J Clin Periodontology* 2003; 29: 1122–31.
6. Schenk RK, Buer D, Hardwick WR, Dahlén CH. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994; 9: 13–29.
7. Buser D, Dula K, Lang NP, Nyman S. Long-term stability of osseointegrated implants in bone regenerated with the membrane technique. *Clin Oral Impl Res* 1996; 7: 175–83.
8. Friedmann A, Strielzel FP, Maretzki B, Pitaru S, Bemimoklin JP. Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane compared to a standard barrier membrane tool to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Impl Res* 2002; 13: 587–94.
9. Hämerle CH, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontology* 2003; 33: 36–53.
10. Mases O, Pitaru S, Artzi Z, Nemcovsky CE. Healing of dehiscence type defects in implants placed together with different barrier membranes: a comparative clinical study. *Clin Oral Impl Res* 2005; 16: 210–19.
11. Jensen CS, Pinholt EM, Hjarting-Hansen E, Melsen F, Ruyter E. Tissue reaction and material characteristics of four bone substituents. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1996; 11: 55–65.
12. Drury GI, Yukna RA. Histological evaluation of combining tetracycline and allogenic freeze-dried bone on bone regeneration in experimental defects in baboons. *J Periodontal* 1991; 62: 652–8.
13. Haris RJ. A clinical evaluation of on allograft comginet with a bioabsorbable membrane versus an alloplast/allograft composite graft combined with a bioabsorbable membrane. 100 consecutively treated cases. *J Periodontol* 1998; 69: 536–46.
14. McClain P, Schallhorn R. Long-term assessment of combined osseous composite grafting, root conditioning and guided tissue regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1993; 13: 9–27.
15. Mellonig JT. Bone allografts in periodontal therapy. *Clin Orthop* 1996; 324: 116–25.
16. Stahl SS, Froum S. Histologic healing response in human vertical lesions following the use of osseous allografts and barrier membranes. *J Clin Periodontal* 1991; 18: 149–52.
17. Mellado JR, Salkin LM, Freedman AL, Stein MD. A comparative study of ePTFE periodontal membranes with and without decalcified freeze-dried bone allografts for regeneration of interproximal intraosseous defects. *J Periodontal* 1995; 66: 751–5.
18. Hämerle CH, Jung RE, Yaman D, Lang N. Ridge augmentation by applying bioresorbable membranes and deproteinized bovine bone mineral: a report of twelve consecutive cases. *Clin Oral Impl Res* 2008; 19: 19–25.
19. Antoun H, Silbon JM, Martinez H, Misikó P. A prospective randomized study comparing two techniques of bone augmentation: onlay graft alone or associated with a membrane. *Bio-clinical Oral Impl Res* 2001; 12: 632–9.
20. Karing T, Nyman S, Gottlow J, Laurell L. Development of the biological concept of guided tissue regeneration – animal and human studies. *J Periodontal* 2000; 1: 26–35.
21. Caplanis N, Lee MB, Zimmerman GJ, Sehing KA, Wikesjö UME. Effects of allogenic freeze-dried demineralized bone matrix on guided tissue regeneration in dogs. *J Periodontal* 1998; 69: 851–6.
22. Becker W, Urist MR, Tucker LM, Becker BE, Ochsenbein C. Human demineralized freeze-dried bone: inadequate induced bone formation in athymic mice. A preliminary report. *J Periodontal* 1995; 66: 822–8.
23. Block MS, Finger I, Lytle R. Human mineralized bone in extraction sites before implant placement. Preliminary Results. *JADA* 2002; 133: 1631–8.

Primljen 7. IX 2009.
Revidiran 23. IX 2009.
Prihvaćen 5. X 2009.



Fetalni cerebralno-umbilikalni dopler odnos u predviđanju fetalnog distresa kod trudnica sa preeklampsijom

Fetal cerebral-umbilical doppler ratio in prediction of fetal distress in patients with preeclampsia

Aleksandar Jurišić*, Žaklina Jurišić†, Vladimir Pažin*, Mladenko Vasiljević*,
Svetlana Janković-Ražnatović*, Svetlana Dragojević-Dikić*

*Ginekološko akušerska klinika „Narodni front“, Beograd, Srbija;

†Specijalistička ginekološka ordinacija „Jurišić“, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Primenom kolor dopler ultrasonografije mogu se na neinvazivani način posmatrati, potvrditi i kvantifikovati patofiziološki procesi u fetoplacentnoj cirkulaciji kod bolesnika sa preeklampsijom u trudnoći. Mapiranjem krvnih sudova i spektralnom analizom dobijenih talasa brzine protoka u njima moguće je ispitati vaskularnu rezistenciju u krvnim sudovima fetusa. Cilj ove studije bio je da se utvrdi dijagnostički značaj hemodinamskih merenja u predikciji fetalnog distresa ispitivanjem vaskularne rezistencije umbilikalne arterije i srednje cerebralne arterije kod fetusa i određivanjem odnosa između indeksa rezistencije u ova dva posmatrana krvna suda kod trudnica sa preeklampsijom. **Metode.** Prospektivnim ispitivanjem 400 trudnica sa normalnom nekomplikovanom trudnoćom utvrđeni su standardi za ispitivane hemodinamske parametre u medialnoj cerebralnoj i u umbilikalnoj arteriji kod fetusa od 15. do 40. nedelje trudnoće. Ispitivana grupa rizičnih trudnoća imala je 70 trudnica sa preeklampsijom. Cerebralno-umbilikalni (C/U) odnos određivan je matematički nakon sprovedenih hemodinamskih ispitivanja i on predstavlja količnik pulsatilnih indeksa (PI) *a. cerebri mediae* i *a. umbilicalis*. Ishod trudnoće analiziran je određivanjem Apgar skora u 5. minuti i merenjem fetalnog pH na rođenju. **Rezultati.** Odnos C/U u trećem trimestru normalne trudnoće ima relativno konstantne vrednosti između 1,8 i 1,9. Srednje vrednosti C/U odnosa u ispitivanoj grupi značajno su niže u odnosu na vrednosti ovog parametra u normalnoj trudnoći (ANOVA, $p < 0,05$). Srednja vrednost Apgar skora u 5. minutu u ispitivanoj grupi iznosila je $6,35 \pm 1,58$, a fetalni pH bio je $7,16 \pm 0,15$. Primenom testa linearne regresije dobijena je statistički visokoznačajna povezanost (linearna korelacija $r = 0,49$, $p < 0,01$) između fetalnog pH na rođenju i C/U odnosa kod fetusa iz rizične grupe bolesnika sa preeklampsijom. **Zaključak.** Vrednosti C/U odnosa pokazuju statistički visokoznačajnu korelaciju sa fetalnim pH dobijenim na rođenju kod bolesnika sa preeklampsijom. Fetalni C/U odnos dobijen spektralnom semikvantitativnom analizom vaskularne rezistencije u medialnoj cerebralnoj i umbilikalnoj arteriji predstavlja pouzdan parametar za procenu fetalne kondicije. Veoma niske vrednosti C/U odnosa kod fetusa iz trudnoća sa preeklampsijom ukazuju da kod njih nastupa poremećaj u acidobaznoj ravnoteži, kao i da dolazi do pojave fetalnog distresa koji je praćen i povećanim neonatalnim mortalitetom.

Ključne reči:

trudnoća; preeklampsija; umbilikalne arterije; *a. cerebri media*; ultrasonografija, dopler, pulsna; fetalni distres.

Abstract

Background/Aim. The use of color Doppler ultrasonography provides noninvasive observation, confirmation and quantification of pathophysiological processes in fetoplacental circulation in pregnant patients. By blood vessel mapping and the obtained waves spectral analysis it is possible to evaluate vascular resistency of the fetus blood vessels. The aim of the study was to evaluate cerebral-umbilical pulsatility index ratio in fetal circulation in prediction of fetal distress in patients with preeclampsia. **Methods.** By measurement of pulsatility indices in medial cerebral and umbilical arteries in 400 patients with uncomplicated pregnancy, normal values were calculated for fetuses from 15–40 weeks. In our study group 70 patients with preeclampsia were included. Cerebral-umbilical (C/U) ratio was calculated after pulsatility indices in medial cerebral artery and umbilical artery determining by the spectral Doppler analysis of flow velocity waveforms in these vessels. Fetal outcome was analyzed by measurement of the Apgar score at the 5th minute and fetal pH at birth. **Results.** The mean C/U ratio values in the third trimester of normal pregnancy were between 1.8 and 1.9. The mean C/U ratio values in the patients complicated with preeclampsia were significantly lower comparing to normal pregnancies (ANOVA, $p < 0.05$). The mean 5th minute Apgar score in the study group was 6.35 ± 1.58 , and the mean fetal pH at birth was 7.16 ± 0.15 . Linear regression test showed a highly significant correlation between low C/U ratio and fetal pH at birth in patients with preeclampsia ($r = 0.49$, $p < 0.01$). **Conclusion.** The C/U ratio values obtained from spectral Doppler analysis in fetal vessels showed a highly significant correlation with fetal pH at birth in the patients with preeclampsia. The results of our study confirmed the reliability of C/U ratio in estimation of fetal condition in preeclamptic patients. Very low C/U ratio values in patients with preeclampsia indicate that in these fetuses fetal acidosis and fetal distress may be expected.

Key words:

pregnancy; pre-eclampsia; umbilical arteries; middle cerebral artery; ultrasonography, doppler, pulsed; fetal distress.

Uvod

Hipertenzija u trudnoći odlikuje se poremećajem u regulaciji vaskularnog tonusa u organizmu trudnice. Bolest je prvenstveno vezana za oštećenja na nivou endotela krvnih sudova pri čemu dolazi do disbalansa između humoralnih vazodilacijskih i vazokonstriktičkih faktora. U cirkulaciji se smanjuje koncentracija endotel relaksirajućeg faktora (EDRF-NO)¹⁻⁴, prostaciklina, a dolazi do povećanja koncentracije endotelina⁵, tromboksana, angiotenzina i lipidnih peroksida⁵⁻⁸ koji destrukcijom EDRF još više remete ovaj disbalans.

Sličan proces odvija se i u uteroplacentnoj i fetoplacentnoj cirkulaciji^{9, 10}, pri čemu postoji vazokonstrikcija i povećanje vaskularne rezistencije u uterusnoj arteriji. Smanjenje protoka krvi u uteroplacentnoj cirkulaciji dovodi do poremećaja i na drugim nivoima u fetoplacentnoj i fetalnoj cirkulaciji¹¹. Povećanje vaskularne rezistencije u umbilikalnoj arteriji odraz je izmenjenog vaskularnog tonusa u placentnim krvnim sudovima. Zbog smanjenja perfuzije i neadekvatne razmene kiseonika u tkivu posteljice nastupa disbalans između humoralnih faktora koji regulišu vaskularni tonus, jer se u većoj meri oslobođaju u posteljici ionako prisutni slobodni radikalni kiseonika čiji efekat je inaktivacija EDRF. Usled oštećenja endotela i trombocita povećava se koncentracija tromboksana koji pokazuje vazokonstriktički efekat i u posteljičnom tkivu¹²⁻¹⁵. Zbog neadekvatne endokrine funkcije placente prisutna je povećana sinteza endotelina koji imaju izraziti vazokonstriktički efekat na krvne sudove u posteljici¹⁶.

Izmenjena oksigenacijska funkcija posteljice odražava se i na sam plod u kome nastupa redistribucija u fetalnoj cirkulaciji u cilju očuvanja vitalnih funkcija ploda¹⁷. Nastupa dilatacija cerebralnih krvnih sudova¹⁸⁻²⁰, a u telu i ekstremitetima fetusa dolazi do vazokonstrikcije, pa se veći deo minutnog volumena srca preusmerava prema glavi. Favorizovanjem centralnog nervnog sistema u odnosu na ostale organe fetusa omogućuje se da možak i u ovim otežanim uslovima prima adekvatne količine kiseonika i nutritivnih materija. Patofiziološki proces koji omogućava nesmetanu perfuziju centralnog nervnog sistema u uslovima hipoksije dobio je naziv *brain sparing effect*.

Opisani procesi mogu se posmatrati i na neinvazivan način potvrditi i kvantifikovati primenom kolor dopler ultrasonografije^{21, 22}. Mapiranjem krvnih sudova i spektralnom analizom dobijenih talasa brzine protoka u njima moguće je ispitati vaskularnu rezistenciju u krvnim sudovima fetusa.

Cilj ove studije bio je da se ispitivanjem vaskularne rezistencije umbilikalne arterije i srednje cerebralne arterije kod fetusa i određivanjem odnosa između indeksa rezistencije u ova dva posmatrana krvna suda kod trudnica sa preeklampsijom utvrdi dijagnostički značaj hemodinamskih mera na predikciji fetalnog distresa.

Metode

Prospektivnim ispitivanjem 400 trudnica sa normalnom nekomplikovanom trudnoćom utvrđeni su standardi za ispi-

vane hemodinamske parametre u medijalnoj cerebralnoj i u umbilikalnoj arteriji kod fetusa. Ispitivana grupa rizičnih trudnica imala je 70 trudnica sa preeklampsijom koje su hospitalizovane i čiji je srednji arterijski pritisak u vreme prijema bio veći od 130 mmHg. Gestacijska starost u ispitivanoj grupi kretala se u rasponu od 27 do 38 nedelja gestacije (NG). Bolesnice su bile na standardnoj antihipertenzivnoj terapiji metildopom. U slučaju pogoršanja pritiska, primenjena je alternativna terapija magnezijum-sulfatom.

Hemodinamska ispitivanja uradena su primenom pulsne kolor dopler ultrasonografije sa transabdominalnom sondom od 3,5 MHz. Nakon mapiranja prethodno opisanih krvnih sudova primenom kolor dopler tehnike radena je spektralna analiza dobijenih talasa brzine protoka u umbilikalnoj i srednjoj cerebralnoj arteriji. Vaskularna rezistencija određivana je semikvantitativnom tehnikom merenja pulsatsilnog indeksa vaskularne rezistencije. Pulsatsilni indeks (PI) određivan je prema formuli Goslinga i Kinga²³: $PI = (V_{max} - V_{min})/V_{sred}$, gde je V_{max} – maksimalna sistolna brzina protoka krvi u krvnom sudu, V_{min} – minimalna dijastolna brzina protoka krvi, V_{sred} – srednja brzina protoka krvi u funkciji vremenskog intervala između sistole i dijastole.

Cerebralno-umbilikalni odnos (C/U) određivan je matematički nakon sprovedenih hemodinamskih ispitivanja i on predstavlja količnik PI a. cerebri mediae i PI a. umbilicalis. Za statističku analizu u korelaciji C/U odnosa sa parametrima ishoda trudnoće uzete su poslednje izmerene vrednosti pre porođaja.

Ishod trudnoće analiziran je određivanjem Apgar skora u 5. minuti i merenjem fetalnog pH na rođenju. Takođe, analiziran je i neonatalni mortalitet i zastupljenost carskog reza zbog distresa u ispitivanoj grupi.

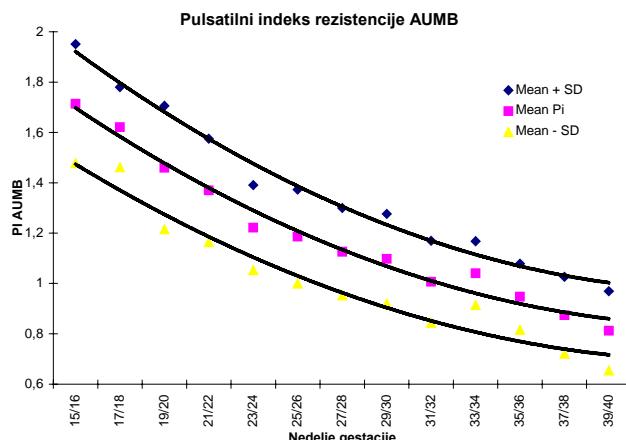
U statističkoj analizi određivani su parametri deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija), a za ispitivanje statističke značajnosti korišćeni su testovi jedno-smerne analize varijanse (ANOVA) i linearna regresija i korelacija sa statističkom značajnošću od 95%.

Rezultati

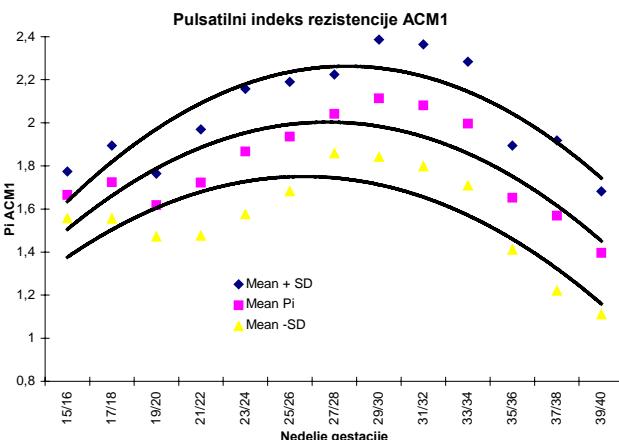
U umbilikalnoj arteriji tokom gestacije (u ispitivanom periodu u drugom i trećem trimestru) registruje se smanjenje pulsatsilnog indeksa vaskularne rezistencije što ukazuje da se otpor u nishodnoj cirkulaciji, odnosno u posteljici, progresivno smanjuje sa povećanjem gestacijske starosti. Dinamika promene vaskularne rezistencije u umbilikalnoj arteriji prikazana je na slici 1. Pored srednjih vrednosti na grafikonu su prikazane i standardne devijacije izmerenih vrednosti PI rezistencije u umbilikalnoj arteriji u dvonедeljnim intervalima.

U cerebralnoj cirkulaciji u medijalnoj cerebralnoj arteriji u normalnoj trudnoći izdvajaju se dva perioda sa niskom vaskularnom rezistencijom – od 15 do 20 NG i od 35 NG do kraja trudnoće. Normalne vrednosti prikazane su na slici 2.

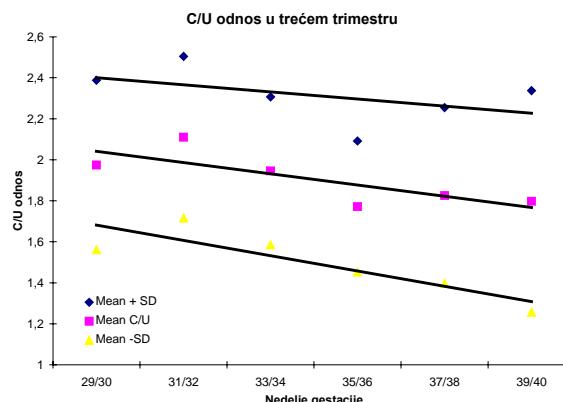
Cerebralno-umbilikalni odnos izračunat je na osnovu izmerenih pulsatsilnih indeksa vaskularne rezistencije i njegov grafički prikaz u trećem trimestru trudnoće dat je na slici 3. U trećem trimestru trudnoće srednje vrednosti C/U odnosa pokazuju relativnu konstantnost sa srednjim vrednostima iz-



Sl. 1 – Normalna trudnoća: srednje vrednosti (mean) pulsatilnog indeksa (PI) rezistencije *a. umbilicalis* (AUMB) \pm SD od 15. do 40. nedelje gestacije



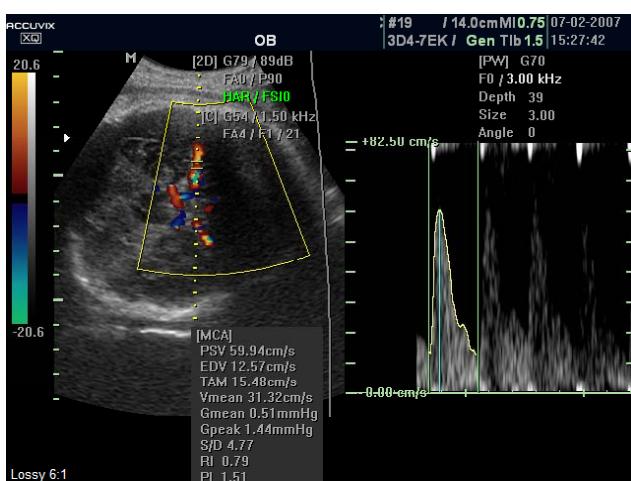
Sl. 2 – Normalna trudnoća: srednje vrednosti (mean) pulsatilnog indeksa (PI) rezistencije *a. cerebri mediae* fetusa (ACM1) \pm SD od 15. do 40. nedelje gestacije



Sl. 3 – Normalna trudnoća: srednje vrednosti (mean) cerebralno-umbilikalnog (C/U) odnosa \pm SD u trećem trimestru

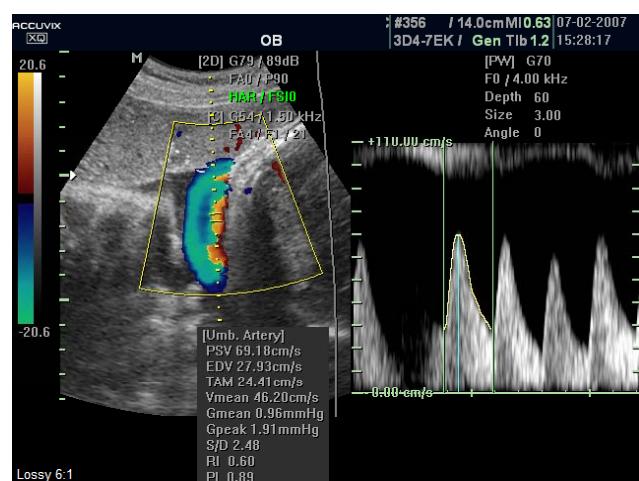
kom tećeg trimestra trudnoće. Normalni hemodinamski parametri u cerebralnoj i umbilikalnoj cirkulaciji u 37. nedelji trudnoće prikazani su na slici 4. Registrouje se sniženje vaskularne rezistencije u srednjoj cerebralnoj arteriji i, ujedno, i sniženje vaskularne rezistencije u umbilikalnoj arteriji, a izračunata vrednost C/U odnosa je 1,69.

Srednje vrednosti C/U odnosa u ispitivanoj grupi trudnica sa preeklampsijom znatno su niže u odnosu na dobijene parametre u kontrolnoj grupi normalnih trudnica (ANOVA, $p < 0,05$). U celom posmatranom intervalu od 29. do 40. nedelje trudnoće, kada su vrednosti C/U odnosa u nekomplikovanoj trudnoći konstantne, registrovano je značajno smanjenje C/U odnosa pulsatilnih indeksa fetalnih krvnih sudova u svakom ispitivanom dvonedeljnju periodu. Srednje vrednosti C/U odnosa u ispitivanom periodu kretale su se oko 1



a)

Sl. 4 – Normalne vrednosti parametara vaskularne rezistencije u: a) srednjoj cerebralnoj arteriji fetusa
b) umbilikalnoj arteriji u 37. nedelji normalne trudnoće
[izračunata vrednost cerebralno-umbilikalnog (C/U) odnosa pulsativnih indeksa iznosi 1,69]

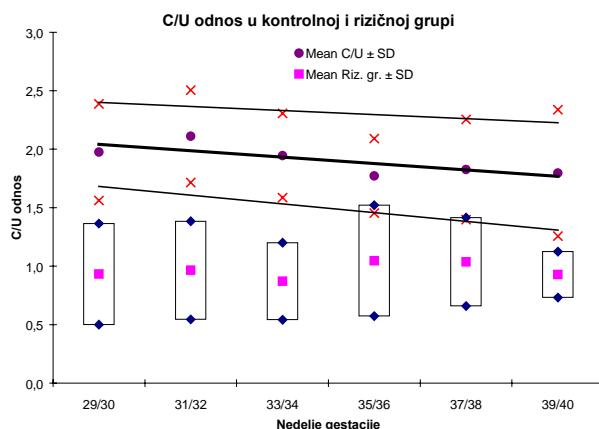


b)

među 1,8 i 1,9. Ovakva dinamika pruža mogućnost da se C/U odnos primeni za ispitivanje pojave fetalnog distresa to-

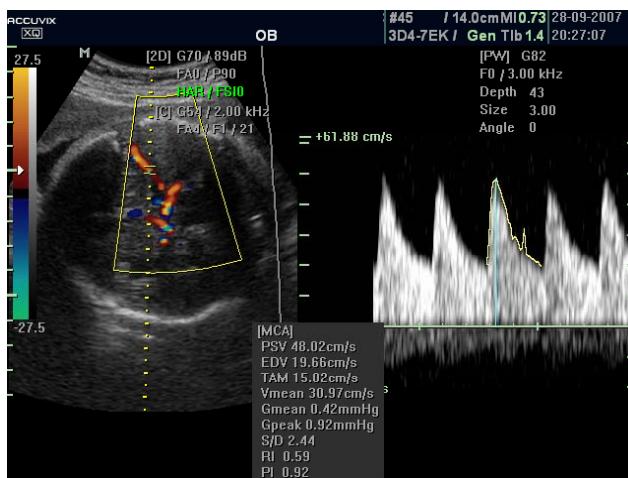
što je značajno manje u odnosu na vrednosti u normalnim nekomplikovanim trudnoćama. Izmereni parametri ukazuju

da u ispitivanoj grupi nastupa značajna redistribucija u fetalnom krvotoku sa pojavom *brain sparing* efekta u cilju sprečavanja fetalne cerebralne hipoksije. Grafički, ovaj odnos prikazan je na slici 5.



Sl. 5 – Srednje vrednosti \pm SD (mean \pm SD) cerebralno-umbilikalnog odnosa (C/U) u trećem mesecu trudnoće

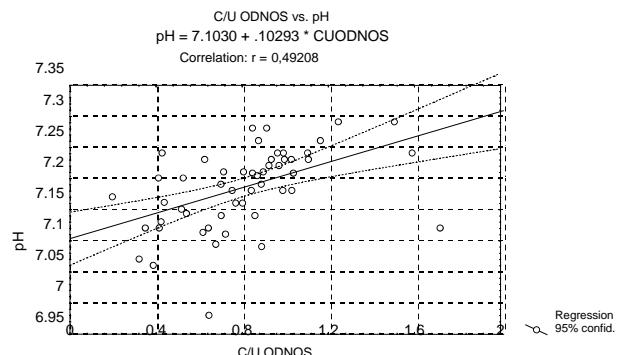
Vrednosti C/U odnosa nisu se normalizovale tokom primijene antihipertenzivne terapije. Niske vrednosti C/U odnosa kod bolesnice sa preeklampsijom kod koje je porođaj završen operativnim putem prikazane su na slici 6. U cerebralnoj cirkulaciji registrovano je smanjenje pulsatilnog indeksa vaskularne rezistencije. U umbilikalnoj arteriji bilo je prisutno povećanje vaskularne rezistencije. Izračunati C/U odnos bio je 0,42. Njegove vrednosti ukazuju da je kod fetusa bila prisutna redistribucija u krvotoku sa razvojem *brain sparing* efekta.



Sl. 6 – Vrednosti parametara vaskularne rezistencije u: a) srednjoj cerebralnoj arteriji fetusa
b) umbilikalnoj arteriji kod bolesnika sa preklampsijom u 34. nedelji trudnoće
[izračunata vrednost cerebralno-umbilikalnog (C/U) odnosa pulsatilnih indeksa iznosi 0,42]

Srednja vrednost Apgar skora u 5. minuti u ispitivanoj grupi iznosila je $6,35 \pm 1,58$, a fetalni pH na rođenju bio je $7,16 \pm 0,15$. Primenom testa linearne regresije dobijena je statistički visokoznačajna povezanost (koeficijent korelacijske $r = 0,49$, $p < 0,01$) između fetalnog pH na rođenju i C/U od-

nosa kod fetusa u rizičnoj grupi trudnica sa preeklampsijom. Grafički prikaz dat je na slici 7.

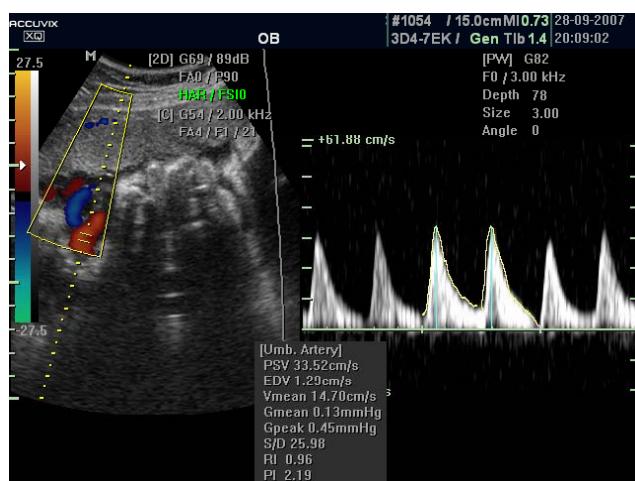


Sl. 7 – Korelacija cerebralno-umbilikalnog (C/U) odnosa i neonatalnog pH na rođenju u rizičnoj grupi

Procenat operativnog završavanja porođaja zbog pojave fetalnog distresa u ispitivanoj grupi iznosio je 90%, a perinatalni mortalitet 20%.

Diskusija

Vaskularna rezistencija u našoj studiji posmatrana je u srednjoj cerebralnoj arteriji fetusa i u umbilikalnoj arteriji. Primenom semikvantitativne dopler spektralne analize određivanjem pulsatilnog indeksa vaskularne rezistencije potvrđeno je smanjenje vaskularnog otpora u uteroplacentnoj cirkulaciji u normalnoj trudnoći sa porastom gestacijske starosti. U cerebralnoj cirkulaciji registruju se dva perioda sa nis-



kom vaskularnom rezistencijom, od 15. do 20. NG i od 36. do 40. NG. To su periodi kada su metabolička aktivnost i razvoj centralnog nervnog sistema kod fetusa najviše izraženi, pa mozak sam preko svojih regulatornih mehanizama reguliše protok krvi^{18, 19}. Cerebralno-umbilikalni odnos u trećem

trimestru normalne trudnoće pokazuje relativno konstantne vrednosti, pa je ovaj parametar pogodan za ispitivanje uzajamne veze sa posmatranim parametrima ishoda porođaja²⁴.

Ispitivanja Hecher-a i sar.²⁵, kod fetusa iz grupe rizičnih trudnoća, pokazala su da su fetalni distres i hipoksija povezani sa značajnim odstupanjima ultrazvučnih dopler parametara u fetalnoj arterijskoj i venskoj cirkulaciji. Harrington i sar.²⁶ su u svojoj studiji sa 123 rizične trudnoće komplikovane preeklampsijom, potvrdili da su dopler odnosi C/U, kao i odnos PI srednje cerebralne i PI aortne cirkulacije (MCA/AO), pokazali veća odstupanja od normalnih vrednosti nego pulsatilni indeksi u pojedinačnim krvnim sudovima – umbilikalnoj arteriji, srednjoj cerebralnoj arteriji i aorti.

U analiziranoj rizičnoj grupi registrovano je značajno smanjenje C/U odnosa u poređenju sa normalnim vrednostima za gestaciju. Ovakvo stanje ukazuje da se kod fetusa iz trudnoće sa preeklampsijom odvijaju značajne promene u smislu redistribucije krvi u fetalnoj cirkulaciji za obezbeđenje normalne oksigenacije i ishrane mozga. Vrednosti C/U odnosa pokazuju statistički visokoznačajnu korelaciju sa fetalnim pH dobijenim na rođenju. Dopler ispitivanja Ozerena i sar.²⁷ kod bolesnika sa preeklampsijom pokazala su da su i dopler indeksi umbilikalne arterije i C/U odnos odlični prediktori zastoja u rastu ploda i lošeg perinatalnog ishoda kod preeklampsije. Yalti i sar.²⁸, takođe, pokazali su da je kod bolesnika sa preeklampsijom, koje su imale vrednosti C/U odnosa manje od 1 procenat carskog reza bio značajno veći. Takođe, bio je povećan i perinatalni morbiditet i nizak Apgar skor u petom minutu nakon rođenja. U ovoj grupi bio je i niži fetalni pH na rođenju.

U svim ispitivanim dvonedeljnim intervalima tokom poslednjeg trimestra trudnoće, srednje vrednosti C/U odnosa kod fetusa u grupi bolesnika sa preeklampsijom kretale su se oko 1. Niske vrednosti C/U odnosa u direktnoj su korelacija sa niskim vrednostima fetalnog pH na rođenju. Posledica toga je i niska vrednost Apgar skora u petom minutu koja je u našoj celoj ispitivanoj grupi bila 6,35. Ebrashy i sar.²⁹ pokazali su da su vrednosti C/U odnosa manje od 1 kod fetusa sa preeklampsijom i zastojem u rastu povezani sa acidozom kod 79% slučajeva. Njihovi rezultati takođe ukazuju da postoji veoma dobra povezanost između C/U odnosa i lošeg neonatalnog ishoda kod bolesnika sa preeklampsijom, kao i da vrednosti C/U odnosa manje od 1 mogu biti veoma korisne za identifikaciju neonata sa rizikom od povećanja morbiditeta i prijema na intenzivnu negu kada se radi o bolesnicama sa preeklampsijom. Yalti i sar.²⁸, takođe, u svojim istraživanjima našli su da je perinatalni ishod loš, ako su vrednosti C/U odnosa manje od 1. Analizirajući redistribuciju krvi u fetalnoj cirkulaciji prikazanu C/U odnosom i odnose između pulsatilnih indeksa cerebralne i uterusne cirkulacije, Simanaviciute i Gudmundsson³⁰ su pokazali da su oba parametra podjednako dobra u predviđanju lošeg perinatalnog ishoda, kao i da ovi parametri imaju veći značaj nego pojedinačna

merenja povećanog vaskularnog otpora u umbilikalnoj arteriji i uterusnim arterijama.

Primena uobičajene antihipertenzivne terapije metildopom kod trudnica sa preeklampsijom u studiji Guneca i sar.³¹ nije značajnije uticala na promenu vaskularne rezistencije u umbilikalnim arterijama, kao ni u cerebralnim krvnim sudovima, niti na vrednosti C/U odnosa. Jedina značajna promena registrovana je u smanjenju vaskularnog otpora u uterusnim arterijama. Souza i sar.³² pokazali su da intravenska primena magnezijum-sulfata kod bolesnika sa preeklampsijom nije dovela do značajnije promene u vrednostima C/U odnosa, kao i da je ovaj terapijski protokol uticao jedino na smanjenje vaskularne rezistencije u cerebralnoj cirkulaciji. Rytlewski i sar.³³ u randomiziranoj studiji pokazali su da nakon tronedeljne oralne primene 3 g L-arginina kao dopune standardnoj terapiji, nastupa značajno smanjenje indeksa rezistencije u umbilikalnoj cirkulaciji i povećanje indeksa rezistencije u cerebralnoj cirkulaciji fetusa kod bolesnika sa preeklampsijom. Takođe, dolazi do popravljanja C/U odnosa kod ovih bolesnika. Bolesnice sa preeklampsijom, koje su koristile L-arginin u terapiji, radele su neonatuse sa većim Apgar skorom i većom telesnom masom u poređenju sa trudnicama koje nisu bile na ovoj terapiji. S obzirom na to da L-arginin učestvuje u sintezi EDRF čije vrednosti su poremećene u preeklampsiji, prelimarna istraživanja Rytlewski i sar.³³ pokazuju kakav bi značaj imala supstitucionna terapija ovom aminokiselinom u cilju popravljanja perfuzije posteljice i opštег stanja ploda pre planiranja završavanja trudnoće kod trudnica koje imaju preeklampsiju.

Dobijeni rezultati statističke analize u našoj studiji imaju praktičan značaj jer potvrđuju da se određivanjem C/U odnosa kod trudnica sa preeklampsijom može na neinvazivn način proceniti acidobazni satatus ploda, odnosno predvideti nastanak fetalnog distresa. Hemodinamska ispitivanja u fetalnoj cerebralnoj i umbilikalnoj cirkulaciji i određivanje odnosa između pulsatilnih indeksa vaskularne rezistencije u ova dva posmatrana krvna suda pružaju nam informacije o fetalnom acidobaznom statusu, a uz primenu drugih neinvazivnih metoda procene fetalne kondicije (kardiotorografija i fetalni biofizički profil) može se izabrati optimalni period za porođaj trudnice sa preeklampsijom.

Zaključak

Fetalni C/U hemodinamski odnos, dobijen spektralnom semikvantitativnom analizom vaskularne rezistencije u medialnoj cerebralnoj i umbilikalnoj arteriji, predstavlja pouzdan parametar za procenu stanja fetusa. Veoma niske vrednosti C/U odnosa kod fetusa iz trudnoća sa preeklampsijom ukazuju da kod njih dolazi do poremećaja acidobazne ravnoteže, odnosno nastanka acidoze, kao i da dolazi do pojave fetalnog distresa koji je praćen i povećanim neonatalnim mortalitetom.

LITERATURA

1. Moncada S, Palmer RMG, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109–42.
2. López-Jaramillo P, Arenas WD, García RG, Rincón MY, López M. The role of L-arginine-nitric oxide pathway in preeclampsia. *Ther Adv Cardiovasc Dis* 2008; 2: 261–75.
3. Dikensoy E, Balat O, Pence S, Balat A, Cekmen M, Yurekli M. The changes of plasma malondialdehyde, nitric oxide, and adrenomedullin levels in patients with preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 2009; 1: 1–7.
4. Bernardi F, Constantino L, Machado L, Petronilho F, Dal-Piazziol F. Plasma nitric oxide, endothelin-1, arginase and superoxide dismutase in pre-eclamptic women. *J Obstet Gynaecol Res* 2008; 34: 957–63.
5. LaMarca BD, Alexander BT, Gilbert JS, Ryan MJ, Sedeek M, Murphy SR, et al. Pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: a central role for endothelin? *Gend Med* 2008; 5(Suppl A): S133–8.
6. Aris A, Benali S, Ouellet A, Montquin JM, Leblanc S. Potential biomarkers of preeclampsia: inverse correlation between hydrogen peroxide and nitric oxide early in maternal circulation and at term in placenta of women with preeclampsia. *Placenta* 2009; 30: 342–7.
7. Gilbert JS, Ryan MJ, LaMarca BB, Sedeek M, Murphy SR, Granger JP. Pathophysiology of hypertension during preeclampsia: linking placental ischemia with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H541–50.
8. Weiner CP, Thompson LP, Liu KZ, Herrig JE. Endothelium derived relaxing factor and indomethacin-sensitive contracting factor alter arterial contractile responses to tromboxane during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1171–81.
9. Beinder E, Mohaupt MG, Schlembach D, Fischer T, Sterzel RB, Lang N, et al. Nitric oxide synthase activity and Doppler parameters in the fetoplacental and uteroplacental circulation in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy* 1999; 18: 115–27.
10. Hull AD, White CR, Pearce WJ. Endothelium-derived relaxing factor and cyclic GMP-dependent vaso-relaxation in human chorionic plate arteries. *Placenta* 1994; 15: 365–75.
11. Myatt L, Brewer AS, Langdon G, Brockman DE. Attenuation of the vasoconstrictor effects of tromboxane and endothelin by nitric oxide in the human fetal-placental circulation. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 224–30.
12. Bowen RS, Chang Y, Gu Y, Lewis DF, Wang Y. Increased phospholipase A2 and thromboxane but not prostacyclin production by placental trophoblast cells from normal and preeclamptic pregnancies cultured under hypoxia condition. *Placenta* 2005; 26: 402–9.
13. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 70: 223–32.
14. Molnar M, Suto T, Toth T, Hertelendy F. Prolonged blockade of nitric oxide synthesis in gravid rats produces sustained hypertension, proteinuria, thrombocytopenia and intrauterine growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1458–66.
15. Diket AL, Pierre MR, Munshi UK, Voelker CA, Eloby-Childress S, Greenberg SS, et al. Nitric oxide inhibition causes intrauterine growth retardation and hind-limb disruptions in rats. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1243–50.
16. Pinto A, Sorrentino R, Sorrentino P, Guerritore T, Miranda R, Biondi A, et al. Endothelial-derived relaxing factor released by endothelial cells of human umbilical vessels and its impairment in pregnancy induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 507–13.
17. Peeters LLH, Sheldon RE, Jones MD, Makowski EL, Meschia G. Blood flow to fetal organs as a function of arterial oxygen content. *Am J Obstet Gynecol* 1979; 135: 637–42.
18. Faraci FM. Regulation of the cerebral circulation by endothelium. *Pharmacol Ther* 1992; 56: 1–22.
19. Faraci FM. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of cerebral circulation. *Neurosurgery* 1993; 33: 648–58.
20. Zeeman GG, McIntire DD, Twickler DM. Maternal and fetal artery Doppler findings in women with chronic hypertension who subsequently develop superimposed pre-eclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2003; 14(5): 318–23.
21. Trudinger BJ. Obstetric Doppler Applications. In: Fleischer AC, Romero R, Manning FA, Jeanty P, James AE, editors. *The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. East Norwalk: Appleton and Lange; 1991. pp. 173–91.
22. Fleischer AC, Rao BK, Kepple DM. Color Doppler sonography: current and potential clinical applications in obstetrics and gynecology. In: Fleischer AC, Romero R, Manning FA, Jeanty P, James AE, editors. *The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. East Norwalk: Appleton and Lange; 1991. pp. 171–2.
23. Gosling RG, King DH. Ultrasound angiology. In: Marcus AW, Adamson J, editors. *Arteries and vein*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1974. pp. 85–93.
24. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 416–20.
25. Hecher K, Campbell S, Doyle P, Harrington K, Nicolaides K. Assessment of fetal compromise by Doppler ultrasound investigation of the fetal circulation. Arterial, intracardiac, and venous blood flow velocity studies. *Circulation* 1995; 91: 121–38.
26. Harrington K, Carpenter RG, Nguyen M, Campbell S. Changes observed in Doppler studies of the fetal circulation in pregnancies complicated by pre-eclampsia or the delivery of a small-for-gestational-age baby. I. Cross-sectional analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6(1): 19–28.
27. Ozeren M, Dinc H, Ekmen U, Senekayli C, Aydemir V. Umbilical and middle cerebral artery Doppler indices in patients with preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 82(1): 11–6.
28. Yalçın S, Oral O, Gurbuz B, Özden S, Atar F. Ratio of middle cerebral to umbilical artery blood velocity in preeclamptic and hypertensive women in the prediction of poor perinatal outcome. *Indian J Med Res* 2004; 120(1): 44–50.
29. Ebrashy A, Azmy O, Ibrabim M, Waly M, Edris A. Middle cerebral/umbilical artery resistance index ratio as sensitive parameter for fetal well-being and neonatal outcome in patients with preeclampsia: case-control study. *Croat Med J* 2005; 46(5): 821–5.
30. Simanaviciute D, Gudmundsson S. Fetal middle cerebral to uterine artery pulsatility index ratios in normal and pre-eclamptic pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006; 28(6): 794–801.
31. Gunenc O, Cicik N, Gorkemli A, Acar A, Akyurek C. The effect on methyldopa treatment on uterine, umbilical and fetal middle cerebral artery blood flows in preeclamptic patients. *Arch Gynecol Obstet* 2002; 266(3): 141–4.
32. Souza AS, Amorim MM, Coelho IC, Lima MM, Noronha Neto C, Figueiredo JN. Doppler of the umbilical and fetal middle cerebral arteries after magnesium sulphate in preeclampsia. *Rev Assoc Med Bras* 2008; 45(3): 232–7.
33. Rytlewski K, Olszanecki R, Lauterbach R, Grzyb A, Basta A. Effects of oral L-arginine on the foetal and neonatal outcome in preeclampsia: a preliminary report. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 99: 146–52.

Primljen 4. XII 2009.
Revidiran 18. II 2010.
Prihvaćen 22. II 2010.



Komorbiditet depresije i dijabetesa tipa 2 – faktori rizika i klinički značaj

Comorbidity of depression and type 2 diabetes – risk factors and clinical significance

Žana Stanković*, Miroslava Jašović-Gašić†

*Klinički centar Srbije, Klinika za psihijatriju, Beograd, Srbija;

†Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Ključne reči:

dijabetes melitus, insulin-nezavisni; depresija; komorbiditet; faktori rizika; kvalitet života; antidepresivi.

Key words:

diabetes mellitus, type 2; depression; comorbidity; risk factors; quality of life; antidepressive agents.

Uvod

Epidemiološki podaci pokazuju da će se broj osoba obolelih od dijabetesa skoro udvostručiti, sa 2,8% 2000. na 4,4%, 2030. Tada se može očekivati porast ukupnog broja obolelih sa 171 milion, 2000. na 366 miliona ljudi u svetu 2030. Podaci posebno ukazuju na značajno povećanje incidencije dijabetesa tip 2 (DMT2)¹.

Dijabetes melitus je kompleksan metabolički poremećaj u čijoj je osnovi deficit funkcije insulina i/ili produkcije insulina, koja je definisana kao nivo glikemije $> 6,1 \text{ mmol/L}$. Etiološka klasifikacija dijabetesa od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO) prepoznaje više tipova ove bolesti, od kojih su najčešći dijabetes tip 1 (autoimuna bolest koja dovodi do destrukcije beta ćelija pankreasa i gubitka produkcije i sekrecije insulina) i DMT2, kome pripada 85–90% bolesnika sa ovom bolesti. DMT2 najčešće se javlja posle 40. godine života, a najveća incidencija je oko 60. godine života. DMT2 je praćen funkcionalnom nesposobnošću i smanjenjem kvaliteta života. Patogeneza DMT2 uključuje različite nivoje insulinske rezistencije, poremećaj funkcije beta ćelija pankreasa i deficit sekrecije insulina. DMT2 dovodi do disfunkcija multiplih organa ili tkiva, mikrovaskularnih (poli-neuropatija, retinopatija i nefropatija) i makrovaskularnih (kardiovaskularne bolesti) komplikacija. Istraživanja su pokazala da je DMT2 poligenski poremaćaj, na čiji nastanak i ekspresiju značajan doprinos imaju faktori sredine. Abdominalna gojaznost, povećanje indeksa telesne mase (odnos između telesne mase u kilogramima i visine tela u metrima na kvadrat) (ITM) i fizička neaktivnost su najznačajnije determinante za razvoj DMT2. Kod oko 50% osoba, DMT2 ostaje neotkriven².

Depresija je poremećaj koji je najzastupljeniji u psihijatrijskoj kazuistici. Prema procenama SZO³ preko 120 miliona ljudi u svetu u svakom trenutku boluje od depresije i to skoro dvostruko više žena nego muškaraca. Depresija je četvrti vođeci uzrok funkcionalne nesposobnosti 90-ih godina prošlog veka, a procenjuje se da će do 2020. godine biti na drugom mestu, odmah posle kardiovaskularnih bolesti⁴. Ovaj poremećaj se često javlja kao komorbidni i konkomitantni kod brojnih psihijatrijskih i somatskih bolesti, komplikujući njihov tok i ishod. Depresija je praćena visokim rizikom od samoubistva, kao i povećanjem stope morbiditeta i mortaliteta. Životna prevalencija rekurentnog depresivnog poremećaja zavisi od pola i godina života, tako da u periodu od 30. do 44. godine, kada se najčešće javlja, njena incidencija iznosi oko 14 % kod žena i 7% kod muškaraca. Depresija je heterogeni poremećaj prema kliničkoj fenomenologiji, ostaje često neprepoznata i nelečena. Nastaje kao rezultat međusobnih interakcija bioloških, psiholoških i socijalnih faktora (integralni model). Biološki korelati depresije obuhvataju genetske, biohemiske, neurofiziološke, neuroimunološke faktore, kao i neuroendokrinu disfunkciju. U etiopatogenezi depresije učestvuju multipli neurotransmiterski sistemi (noradrenalin – NA, serotonin – 5-HT, dopamin – DA i drugi)⁵.

Prevalencija, sociodemografski i klinički korelati komorbiditeta depresije i DMT2

Povezivanje psihijatrije sa drugim medicinskim disciplinama, kao i razvoj konsultativne-liaison psihijatrije doprijeteli su sve većem proučavanju emocionalnih i drugih psihološko-psihijatrijskih problema vezanih za nastanak, tok, ishod, kao i terapiju somatskih bolesti⁶.

Povezanost depresije i dijabetesa poznata je već nekoliko vekova. Komorbiditet kod bolesnika sa dijabetesom ili depresijom kao primarnim poremećajem je u fokusu mnogo-brojnih istraživanja koja se bave prevalencijom depresije kod bolesnika sa dijabetesom, odnosom između depresije i insulinke rezistencije, hiperglikemije i komplikacija dijabetesa, faktorima rizika od nastanka dijabetesa kod bolesnika sa depresijom, kao i uticajem depresije na mortalitet kod bolesnika sa dijabetesom.

Prema rezultatima studije preseka Dus-Munshi i sar.⁷ koja je obuhvatila više od 8 000 osoba starosti 16–74 godine, osobe sa dijabetesom, bez obzira na podtip bolesti imaju 1,5 puta veći rizik od razvoja mentalnih poremećaja, a posebno anksioznosti i depresije, nezavisno od godina života, pola, etničke pripadnosti i socioekonomskog statusa. Mentalni poremećaji povezani su sa lošim kvalitetom života, odsustvovanjem s posla i suboptimalnim pridržavanjem terapije i dijetalnog načina ishrane.

Rezultati studije preseka ispitivanja povezanosti depresije, anksioznosti i stresa sa DMT2, sprovedenoj u Bahreinu, ostrvskoj zemlji sa veoma visokom prevalencijom DMT2, ukazali su na značajno veću učestalost ovih poremećaja u grupi bolesnika sa DMT2 u odnosu na kontrolnu grupu bez dijabetesa.⁸

U metaanalizi Gavarda i sar.⁹, koja je obuhvatila 20 istraživanja, prosečna prevalencija depresije kod bolesnika sa dijabetesom na osnovu strukturisanog dijagnostičkog intervjuja bila je 14,0% (8,5–27,3%) u kontrolisanim studijama i 15,4% (11,0–19,9%) u nekontrolisanim studijama, što ukazuje na 3 puta veću prevalenciju depresije u ovoj populaciji bolesnika, u odnosu na opštu populaciju. U istraživanjima u kojima su korišćeni psihometrijski instrumenti, prosečna stopa klinički značajne depresivne simptomatologije kod bolesnika sa dijabetesom bila je 32,4% (21,8–60,0%) u kontrolisanim studijama i 19,6% (10,0–28,0%) u nekontrolisanim studijama. Stopa depresije dvostruko je veća kod bolesnika sa dijagnozom dijabetesa u odnosu na opštu populaciju, sa značajno većom učestalošću kod žena, prema rezultatima metaanalize koja je uključila 42 studije sa ukupno 21 351 osobom¹¹. Međutim, rezultati populacione studije Browna i sar.¹¹ nisu potvrdili postojanje veće incidencije depresije kod bolesnika sa DMT2 u odnosu na bolesnike bez DMT2.

U studiji preseka sprovedenoj na kineskoj populaciji bolesnika sa DMT2, prediktori depresije bili su niska socijalna podrška, duže trajanje dijabetesa, fizička neaktivnost, nezaposlenost i prisustvo drugih hroničnih bolesti, osim dijabetesa.¹² Rezultati druge studije preseka pokazali su da žene i mlađe osobe imaju veći rizik od nastanka depresije, kao i da je neuropatija značajan faktor koji doprinosi razvoju depresije, ali ne i druga komorbidna stanja. Neuropatija i retinopatija su prediktori loše kontrole dijabetesa, na osnovu indeksa prosečnog nivoa glukoze u krvi u periodu od 3 do 4 meseca pre testiranja, glikoliziranog hemoglobina (HbA1c). Depresija ima tendenciju predikcije loše kontrole dijabetesa.¹³ Kod osoba ženskog pola sa DMT2 primećen je 2 puta veći rizik od razvoja depresije i veća povezanost sa telesnom masom u odnosu na status dijabetesa.¹⁴

Kod bolesnika sa DMT2, koji su na terapiji insulinom, postoji značajna povezanost depresije, kvaliteta života i nivoa HbA1c, dok kod onih koji su samo na oralnoj antidiabetesnoj terapiji, ovi parametri nisu značajno povezani, prema rezultatima studije Aikensa i sar.¹⁵ Ovi nalazi upućuju na potrebu daljih istraživanja mehanizama koji povezuju gli-koregulaciju i depresiju, kao i uticaj terapije insulinom. Rezultati studije sprovedene na grupi bolesnika sa DMT2 (n = 154), koji nisu prethodno lečeni insulinom, pokazali su da je intenzitet depresije bio značajno povezan sa negativnim stavovima o terapiji insulinom, kao i da je negativan stav o ovom obliku terapije bio značajno povezan sa intenzitetom depresije, distresom vezanim za dijabetes, nižim nivoom školskog obrazovanja, ali ne i sa polom, godinama života ili dužinom trajanja bolesti.¹⁶ U daljim istraživanjima treba ispitati uticaj ovih negativnih stavova na odlaganje uvođenja terapije insulinom.

Rezultati studije Powera i sar.¹⁷ pokazali su veću stopu učestalosti emocionalnih problema vezanih za dijabetes kod bolesnika sa intenzivnom depresivnom simptomatologijom u odnosu na one sa blagim i umerenim simptomima. Rezultati prospективne studije u trajanju od godinu dana pokazali su da su intenzitet depresije, kvalitet života i konkomitantni emocionalni problemi vezani za dijabetes povezani sa lošim ishodom depresije kod ovih bolesnika.¹⁸ Rezultati prethodnih istraživanja ukazuju na potrebu otkrivanja distresa vezanog za dijabetes, kao i mentalnih poremećaja tokom svih kontakata sa bolesnikom, ne samo periodično, naročito kod mlađih odraslih bolesnika, žena i onih sa komplikacijama/komorbiditetom.

Rezultati studije Miyaoka i sar.¹⁹, sprovedenoj u grupi bolesnika (n = 151) sa dijabetesom koji nisu bili na terapiji insulinom, pokazali su postojanje korelacije depresije i niske socijalne podrške i socioekonomskog statusa, neurotskih karakteristika ličnosti, prisustva komplikacija dijabetesa, a posebno retinopatije. Međutim, rezultati ovog istraživanja nisu potvrdili značajnu korelaciju depresije i godina života, pola, edukacije, nivoa HbA1c ili dužine trajanja dijabetesa.

Depresija kod bolesnika sa DMT2 može povećati rizik od nastanka ili egzacerbaciju postojećeg kognitivnog deficita. Patofiziološki mehanizmi vezani za depresiju i kognitivne abnormalnosti kod bolesnika sa dijabetesom nisu dovoljno poznati. Rezultati istraživanja neuroanatomskih korelata depresije kod bolesnika sa DMT2 pokazali su značajnu povezanost desne orbitofrontalne regije (na osnovu nalaza nuklearne magnetne rezonancije – NMR i merenja volumena) i egzekutivnih funkcija, što ukazuje na značaj neurobioloških promena u ovim strukturama za nastanak kognitivnih disfunkcija kod bolesnika sa komorbiditetom.²⁰

Nalazi prospективne studije sprovedene na više hiljada osoba ukazuju na 2 puta veću incidenciju DMT2 kod osoba sa depresijom, nezavisno od drugih faktora rizika (gojaznost, godine života, fizička neaktivnost, hronične somatske bolesti i porodična istorija dijabetesa).²¹ Prema rezultatima metaanalize devet longitudinalnih studija, depresivni odrasli bolesnicu imaju 37% veći rizik od razvoja dijabetesa.²² Rezultati metaanalize Cosgrovea i sar.²³ potvrđuju da je depresija prćena naknadnim razvojem DMT2. Ipak, procenjuje se da je

relativni rizik mali i da samo kod 20% bolesnica sa dijabetesom može biti prisutna i depresija. Prisustvo depresije kod mlade populacije bolesnika (20–50 godina) povećava rizik od nastanka dijabetesa oko 23%, ali ne i kod starijih, prema rezultatima populacione studije Browna i sar.²⁴. Rezultati prospективne kohortne studije u trajanju od 23 godine pokazali su da je rizik od nastanka DMT2 kod bolesnika sa depresijom prisutan tokom čitavog života, nezavisno od efekata zdravog ponašanja, ITM i porodične istorije, a obrazovanje (više od 12 godina školovanja) predstavlja značajan moderator tog rizika²⁵. Potrebne su randomizovane kontrolisane studije koje bi ispitale efikasnost prevencije ili tretmana depresije u redukciji incidencije DMT2 i njegovih posledica.

Depresija često ostaje neprepoznata i nelečena kod oko 2/3 bolesnika sa DMT2. Tok depresije kod ovih bolesnika je hroničan i kod velikog broja (do 80%) dolazi do egzacerbacije depresije u periodu od pet godina²⁶.

Rezultati dve randomizovane kontrolisane kliničke studije procene efikasnosti dve različite intervencije kod bolesnika sa dijabetesom²⁷ jasno su pokazali postojanje pozitivne korelacije loše metaboličke kontrole i depresije, kao i rezultati studije McKallera i sar.²⁸ i metaanalize Lustmana i sar.²⁹. Rezultati istraživanja Ciavhanowskog i sar.³⁰ ukazali su na povezanost depresije i suboptimalnog pridržavanja higijensko-dijjetetskog režima, kao i terapije oralnim hipoglikemicima.

U studiji Wexlera i sar.³¹, sprovedenoj na preko 900 bolesnika sa DMT2, mikrovaskularne komplikacije, poremećaj srčane funkcije i depresija bili su najsnaznije povezani sa lošim kvalitetom života, nezavisno od dužine trajanja dijabetesa. Ova studija pokazala je da bolesnici sa DMT2 i simptomatskim komplikacijama imaju značajno lošiji kvalitet života, kao i da tretman depresije i prevencija komplikacija imaju najveći potencijal za popravljanje kvaliteta života. Osim redukovanih kvaliteta života i više stope mortaliteta, depresija kod bolesnika sa dijabetesom praćena je izveštavanjem o prisustvu većeg broja simptoma osnovne bolesti od strane bolesnika (žđ, prevelika glad, umor, parestezije, osećaj nesvestice), nezavisno od glikoregulacije^{32, 33}. Rezultati ovih istraživanja pokazuju da kod depresivnih bolesnika sa dijabetesom, procena glikometaboličke kontrole na osnovu simptoma osnovne bolesti može biti nepouzdana. Rezultati našeg prethodnog istraživanja o percepciji kvaliteta života kod bolesnika sa rekurentnom depresijom, pokazali su da su bolesnici sa dijagnozom dijabetesa, koji su bili jedna od kontrolnih grupa, imali značajno lošiji kvalitet života u poređenju sa grupom zdravih osoba, kao i da je intenzitet depresivnih simptoma, na osnovu samoprocene, negativno korelirao sa kvalitetom života i socijalnom prilagođenošću³⁴.

Ponašanje bolesnika sa dijabetesom koji su na terapiji insulinom, vezano za rizik od suicida, prema podacima iz literature uključivalo je, osim ubičajene nesaradljivosti, pokušaj i realizovani suicid insulinom. Opisani su i slučajevi zloupotrebe insulina od strane bolesnika, zavisnika, kao i članova njihovih porodica, medicinskog osoblja i drugih. Podjednako se javljaju kod osoba oba pola i pokazuju visoku stopu ponovnog javljanja³⁵. Literatura ukazuje i na mogućnost kombinovane upotrebe neterapijskih doza insulina i oralnih medikamenata u svrhu samoubistva³⁶.

Rezultati populacione longitudinalne studije o bidirekcionom odnosu depresije i dijabetesa Golden-a i sar.³⁷ ukazali su na godišnju prevalenciju DMT2 kod osoba sa depresijom od 22 na 1 000 osoba, a kod onih bez depresije 16,6, na 1 000 osoba nezavisno od demografskih karakteristika i ITM. Ova studija pokazala je, takođe, da je godišnja prevalencija depresivnih simptoma 36,8 na 1 000 osoba sa normalnim nivoom glukoze, 27,9 na 1 000 kod osoba sa poremećajem glikoregulacije, 31,2 na 1 000 kod osoba sa prethodno nedijagnostikovanim DMT2 i 61,9 na 1 000 kod osoba sa dijagnostikovanim DMT2 koje su bile na lečenju. Rezultati ove studije između ostalog, pokazali su da svest bolesnika o prisustvu dijabetesa povećava rizik od nastanka depresije.

Rezultati metaanalize bidirekcionog odnosa depresije i dijabetesa pokazuju da je depresija povezana sa 60% većim rizikom od razvoja DMT2, a da je DMT2 povezan sa umernim rizikom od pojave depresije³⁸.

Komorbiditet depresije i dijabetesa praćen je značajno većim rizikom od smrtnog ishoda u odnosu na svaku bolest pojedinačno³⁹.

Povezanost depresije i komplikacija DMT2

Depresija je povezana sa povećanjem mortaliteta, a posebno onog vezanog za kardiološke bolesti kod bolesnika sa ili bez dijabetesa, nezavisno od sociodemografskih karakteristika, kardijalnih faktora rizika i konkomitantnih somatskih bolesti^{40, 41}. Rezultati studije Zhang i sar.⁴² ukazali su na veću stopu mortaliteta za 54% kod osoba sa depresijom i konkomitantnim dijabetesom, nezavisno od demografskih faktora, stila života i zdravstvenog statusa.

Osobe ženskog pola sa dijabetesom imaju veći rizik od kardiovaskularnih komplikacija. Rezultati ispitivanja specifičnih razlika uticaja psiholoških faktora na glikometaboličku kontrolu vezano za pol (n = 257) pokazali su da su glavni prediktori visokog nivoa HbA1c kod žena depresivno raspoloženje, niska seksualna želja, lošiji kvalitet života, a kod muškaraca, česta emocionalna iskustva hiperglikemije. Viša prevalencija negativnih emocija, uz lošiji kvalitet života i niži socioekonomski status glavne su barjere u postizanju bolje glikemijske kontrole kod žena, uprkos boljem poznavanju dijabetesa i ulaganja većeg napora u kontrolu bolesti. Rezultati ove studije upućuju na zaključak da bi žene imale koristi od socijalne podrške, a muškarci od boljem poznavanja bolesti, sa više informacione i instrumentalne podrške⁴³. Kod žena sa dijagnozom dijabetesa i depresije, dolazi do bržeg razvoja kardioloških bolesti u odnosu na žene bez dijabetesa⁴⁴. U studiji Lloyda i sar.⁴⁵, depresija je bila prediktor kardiovaskularnih bolesti kod žena sa dijabetesom na terapiji insulinom, ali ne i kod muškaraca. Potreban je veći broj studija koje bi ispitale nepovoljne interakcije depresije i dijabetesa, vezano za pol.

Istraživanje povezanosti major depresije i osam kardiovaskularnih faktora rizika kod bolesnika sa DMT2 pokazalo je da je kod bolesnika sa komorbiditetom zapažena 1,5–2 puta veća verovatnoća za prisustvo tri ili više kardiovaskularnih faktora rizika. Osim toga, kod bolesnika sa komorbi-

ditetom (sa ili bez dokaza o prisustvu koronarnih bolesti) bio je prisutan veći broj kardiovaskularnih faktora rizika. U cilju poboljšanja efikasnosti intervencija koje imaju za cilj redukciju morbiditeta i mortaliteta vezanog za kardiološka oboljenja kod bolesnika sa DMT2, neophodno je uključiti i tretman depresije⁴⁶.

Prema metaanalizi Gastera i Hirscha⁴⁷, rezultati velikog broja prospективnih opservacionih studija jasno ukazuju na povezanost hiperglikemije i mikroangiopatskih (neuropatijske, retinopatijske, nefropatijske) komplikacija DMT2, kao i da tretman hiperglikemije odlaže nastanak i usporava progresiju ovih komplikacija. Rezultati metaanalize de Groat i sar.⁴⁸ koja je obuhvatila 27 istraživanja, pokazali su konzistentnu i statistički značajnu korelaciju depresije i mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa.

Prema rezultatima studije preseka, dijagnoza simetrične distalne neuropatijske (SDNP) kod bolesnika sa DMT2 ($n = 65$) bila je povezana sa većom stopom psihiatrijskih poremećaja, posebno anksioznih poremećaja i major depresije u periodu ispitivanja. Intenzitet depresivne simptomatologije pozitivno je korelirao sa intenzitetom simptoma polineuropatijske, ali ne i sa intenzitetom kliničkih znakova, pokazujući trend ka povezanosti sa lošom kontrolom glikemije⁴⁹. Rezultati studije Gore i sar.⁵⁰, koja je obuhvatila 225 bolesnika sa DMT2 potvrdili su povezanost depresije, lošeg kvaliteta života (fizičkog i emocionalnog funkcionsanja) i dijabetične periferne neuropatijske (DPN), komplikacije koja može dovesti do tihe ishemije i netraumatske amputacije ekstremiteta.

Rezultati prethodno navedenih studija jasno ukazuju da je zbog postojanja emocionalnih, socijalnih i ekonomskih posledica, neophodno primeniti multidisciplinarni tretman koji bi obuhvatio i lečenje komorbidnih stanja kod bolesnika sa bolnom DPN. Edukacija bolesnika je ključna za njihovu saradljivost u toku sprovođenja terapije, kao i prevenciju komplikacija⁵¹.

Na ovom nivou nije moguće utvrditi uzročne veze i mehanizme kojim bi se objasnila povezanost depresije i komplikacija dijabetesa zbog korelacionog dizajna većine studija. Vremenska povezanost između depresivnih simptoma i komplikacija dijabetesa zahteva dalja proučavanja. Razvoj depresije uvek se razmatra kao sekundarni odgovor na nastanak komplikacija, ali depresija može imati i primarnu ulogu u razvoju ili egzacerbaciji komplikacija dijabetesa. Rezultati daljih istraživanja trebalo bi da ukažu na vremensku povezanost depresije i komplikacija dijabetesa, eventualne razlike vezane za tip dijabetesa i specifične komplikacije, značaj dužine trajanja dijabetesa na nastanak depresije, ulogu kontrole glikemije kao mogućeg faktora koji ih povezuje, kao i da li depresija može ubrzati nastanak ili progresiju komplikacija dijabetesa.

Rezultati studije Kindera i sar.⁵², sprovedene na uzorku od 325 bolesnika, pokazali su da je sprovođenje interventnog tretmana bolesnika sa komorbiditetom i pratećim komplikacijama u saradnji sa psihiatrom bio značajno efikasniji od uobičajenog tretmana u primarnoj zaštiti. Ovo istraživanje pokazalo je da se depresija može uspešno lečeti kod bolesnika sa DMT2 praćenog somatskim komplikacijama.

Triciklični antidepresivi (TCA) (amitriptilin, klomipramin) najviše su proučavani u lečenju dijabetične neuropatijske. Oni su se pokazali efikasnim kod određenog broja bolesnika, ali je njihova upotreba ograničena zbog lošeg profila neželjenih efekata. Inhibitori ponovnog preuzimanja serotoninina (SSRI) nisu pokazali očekivanu efikasnost, pa je zato interesovanje usmereno na antidepresive sa dvojnom selektivnom inhibicijom transporta serotoninina i noradrenalina (SNRI) (duloksetin i venlafaksin), zbog učešća oba neurotransmitera u prenosu bolnih impulsa. U terapiji dijabetične polineuropatijske koriste se i antikonvulzivi, gabapentin i pregabalin⁵³.

Patofiziološki mehanizmi koji povezuju depresiju i DMT2

Patofiziološki mehanizmi koji povezuju depresiju i dijabetes još uvek su nedovoljno poznati. Pretpostavlja se da fiziološke karakteristike depresije i disregulacija multiplih sistema, koja uključuje hiperaktivnost osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg (HPA), hiperkortizolemiju, povećanje aktivnosti simpatičnog nervnog sistema, alteracije u inflamatornim procesima i povećanje interleukina-6 (IL-6), faktora tumorske nekroze (TNF) i drugih citokina, uz gojaznost, fizičku neaktivnost i metaboličku disregulaciju (metabolički sindrom) mogu direktno doprineti nastanku i održavanju hiperglikemije. Prethodno navedeni faktori dovode do povećanja insulinske rezistencije (IR) (redukovane sposobnosti insulina da smanji nivo glukoze). Ispitivanja su pokazala da kod depresivnih bolesnika sa i bez dijabetesa postoji porast nivoa glukoze u krvi i IR na oralni test tolerancije glukoze (OGTT). IR utiče na pojavu kardiovaskularnih bolesti kod bolesnika sa dijabetesom, nezavisno od hiperglikemije, čime se pojačava njen negativan efekat u ovoj populaciji bolesnika. Efikasna antidepresivna terapija praćena je popravljanjem IR. Direktni efekat depresije na IR mogao bi biti značajan medijator u povezanosti depresije i hiperglikemije, ali dosadašnje studije nisu utvrdile uzročnu vezu. Aktuelno se razmatra i mogućnost da depresija i IR imaju zajedničku etiologiju vezanu za uticaj gena (polimorfizam gena odgovornog za enzim tirozin-hidroksilazu koji učestvuje u sintezi noradrenalina)⁵⁴. Primena izvesnih antidepresiva (TCA, ireverzibilnih inhibitora mono-amino oksidaze – MAO i mirtazapina, antidepresiva nove generacije, inhibitora noradrenalinskog i specifično serotonininskog metabolizma – NaSSA) u tretmanu depresije može biti praćeno nepovoljnim metaboličkim efektima, povećanjem telesne težine i gojaznošću⁵⁵, čime se povećava rizik od nastanka dijabetesa.

Kod DMT2, kao i kod depresije, prisutna je IR, alteracija aktivnosti HPA i povećanje produkcije kortizola, povišen nivo markera inflamacije, poremećaj metabolizma, što uz gojaznost, smanjenu fizičku aktivnost i distres vezan za dijabetes, značajno doprinose nastanku i egzacerbaciji ovog poremećaja⁵⁶. Nivo NA i 5HT snižen je kod dijabetesa, prema rezultatima istraživanja na animalnim modelima dijabetesa indukovanim streptozotocinom, što je predispozicija za razvoj depresije⁵⁷.

Depresija, kao i kompleksni somatski poremećaji koji su postali „epidemijski“ u prošlom veku (dijabetes, hipertenzija i bolest koronarnih arterija) rezultat je interakcije genet-

ske predispozicije i faktora sredine. Ipak, dok su kod ovih somatskih bolesti identifikovani predisponirajući i faktori rizika koji omogućuju procenu ključnih događaja u njihovoj patogenezi, ovakvo poznavanje još uvek nedostaje kada je u pitanju depresija.

Poslednje dve decenije karakterišu se progresom u istraživanju patogeneze DMT2, što vodi razvoju savremenog lečenja i strategija prevencije. DMT2 može se uzeti kao konceptualni analogni model za razumevanje ključnih događaja u patogenezi depresije koji, kao u slučaju dijabetesa, mogu voditi ka poboljšanju tretmana. Korišćenje prototipa bolesti kao modela samo je pokušaj, a ne na logici zasnovana prepozicija. Ipak, prepostavlja se da ove, veoma različite bolesti imaju slične karakteristike, kao što je kombinacija faktora sredine i genetske predispozicije. Ovaj kompleksni scenario može rezultirati u disfunkciji primarnih molekula kao što je insulin kod dijabetesa i 5HT i/ili NA kod depresije.

Simplifikovan prikaz karakterističnog lanca događaja koji vodi ka DMT2 uključuje gojaznost-hiperinsulinemiju i IR-DMT2. Na osnovu tog modela, hipoteza o razvoju depresije bi uključivala prolongirani psihosocijalni stres – hiperse-rotonergiju i rezistenciju serotonina – *major* depresiju⁵⁸.

Specifičnosti tretmana depresije kod bolesnika sa DMT2

Integralni tretman depresije kod bolesnika sa DMT2 obuhvata primenu psihoterapijskog i farmakoterapijskog oblika lečenja. Rezultati prikaza tri studije efekata nefarmakološkog tretmana depresije (kognitivnobihevioralne terapije i tehnike rešavanja problema) ukazuju na povoljan efekat ovog oblika lečenja kod bolesnika sa DMT2, koje je rezultiralo povlačenjem simptoma depresije. Međutim, redukcija depresivne simptomatologije nije bila praćena i poboljšanjem glikoregulacije⁵⁹. Rezultati metaanalitičke studije koja je obuhvatila 12 istraživanja⁶⁰ ukazali su na efikasnost relaksacionog treninga ili bihevioralne modifikacije u dugotrajnom popravljanju kontrole glikemije i psihološkog stresa kod bolesnika sa dijabetesom. Imajući u vidu da je psihoterapija metod lečenja koji najčešće zahteva duži period vremena, češće se primenjuje psihofarmakoterapija.

Danas je dostupna široka paleta antidepresivnih lekova različitog farmakološkog profila koji se koriste u lečenju depresije, kao i drugih psihijatrijskih poremećaja⁶¹. Studije sa antidepresivima, sprovedene u populaciji bolesnika sa komorbiditetom depresije i dijabetesa pokazale su različite rezultate. Jedna od prvih placebo-kontrolisanih studija imala je za cilj ispitivanje efikasnosti primene nortriptilina (TCA) u ovoj podgrupi bolesnika. Prema rezultatima tog istraživanja, nortriptilin se pokazao efikasnim u popravljanju raspoloženja, ali ne i u popravljanju glikometaboličke regulacije⁶². U studiji sa sertralinom (SSRI), nivo HbA1c bio je redukovani tokom tretmana, ali bez statističke značajnosti u odnosu na grupu u kojoj je bio primenjen placebo⁶³. U studijama sa drugim antidepresivima iz grupe SSRI, fluoksetinom, paroksetinom i escitalopramom, nivo HbA1c nije bio značajno snižen tokom terapije, mada je došlo do značajne redukcije depresivne simptomatologije^{64–66}.

Rezultati nedavno sprovedenih studija efikasnosti, podnošljivosti i bezbednosti primene inhibitora transporta NA i DA (NDRI) bupropiona, i inhibitora transporta 5-HT i NA (SNRI) milnaciprana, ukazuju na mogućnost istovremenog postizanja antidepresivnog efekta i popravljanja glikoregulacije. Terapija bupropionom doveća je do značajne redukcije ITM i nivoa HbA1c tokom akutne faze tretmana, što je bilo praćeno redukcijom intenziteta depresije⁶⁷. Primena milnaciprana doveća je do značajne redukcije depresivnih simptoma i značajnog popravljanja svih antropometrijskih i metaboličkih parametara, osim holesterola visoke gustine (HDL) kod bolesnika koji su odgovorili na primenjenu terapiju⁶⁸.

Primena nekih antidepresiva (SSRI) može dovesti do poremećaja metabolizma oralnih hipoglikemika (tiazolidindiona pioglitazona, meglitinida, repaglinida i nateglinida) putem inhibicije citohrom P450 (CYP) 3A4 izoenzima. Inhibicija CYP 2C9 izoenzima fluoksetinom, fluvoksaminom ili sertralinom uticala bi na metabolizam tolbutamida i glimepirid (derivati sulfonilureje). Bupropion ima minimalni potencijal za inhibiciju CYP enzima, seksualnih disfunkcija i povećanja telesne mase, a efikasan je u lečenju zavisnosti od nikotina. Primena fluoksetina u dozi od 60 mg dnevno kod bolesnika sa DMT2 i gojaznošću, bez depresije, bila je povezana sa poboljšanjem insulinske senzitivnosti u periodu od četiri nedelje, redukcijom telesne mase i nivoa HbA1c posle šest meseci, ali ne i posle 12 meseci⁶⁹.

Mehanizmi koji povezuju popravljanje raspoloženja i poboljšanje glikometaboličke kontrole još uvek nisu dovoljno poznati. Osim faktora ponašanja (bolja saradnja bolesnika tokom primene farmakoterapije i dijetalnog režima ishrane, fizička aktivnost), razmatraju se i fiziološki mehanizmi (aktivnost autonomnog nervnog sistema i HPA osovine, funkcija neurotransmitera) značajni za međusobni odnos depresije i kontrole glikemije. Neke od studija efekata antidepresivne terapije na metaboličku kontrolu nisu dale jasan odgovor na pitanje da li je poboljšanje metaboličke kontrole tokom primene terapije bilo direktno vezano za popravljanje raspoloženja ili bolju saradnju bolesnika u sprovodenju terapije i higijenskodijetskog režima. Ispitivanje efekata intenzivnog tretmana dijabetesa na depresivnu simptomatologiju pružilo bi uverljivije dokaze o odnosu depresije i glikometaboličke kontrole⁵⁶. Dijabetes se često dijagnostikuje posle dužeg trajanja bolesti (prosečno oko sedam godina), kada su kod značajnog broja bolesnika već prisutni znaci mikro i/ili makrovaskularnih komplikacija, seksualnih disfunkcija i nealkoholni steatohepatitis. Optimizacija antidepresivne terapije u ovoj populaciji bolesnika uključuje razmatranje ovih faktora. Zbog visoke stope egzacerbacije depresije, neophodna je dugotrajna primena antidepresivnog tretmana u vidu terapije održavanja. Idealan antidepresiv za ovu populaciju bolesnika bio bi onaj koji ne utiče na telesnu masu, nema potencijal interakciju sa brojnim nepsihotropnim lekovima koji čine terapiju, kao i hepatotoksične i kardiotoksične efekte. Takođe, antidepresiv ne treba da izaziva dnevnu pospanost i seksualne disfunkcije. Pitanje da li terapijske intervencije usmerene na lečenje depresije imaju koristan efekat i na kontrolu glikemije ostaju predmet daljih istraživanja.

Uspešno lečenje depresije koja predstavlja faktor rizika koji se može modifikovati povezan je sa poboljšanjem medicinske prognoze, odlaganjem ili usporavanjem progresije dijabetesa, poboljšanjem funkcionisanja i kvaliteta života.

Prevencija i rano otkrivanje komorbiditeta depresije i DMT2

Kod bolesnika sa DMT2, najbolji vid prevencije depresije je njeno rano otkrivanje. Uprkos tome što su mnogi lekari svesni značaja otkrivanja depresije kod bolesnika sa dijabetesom i drugim somatskim bolestima, to je u praksi komplikovano iz više razloga: potencijalno negativnih efekata dijagnoze depresije vezanih za socijalno funkcionisanje, pogrešne procene depresije kao „normalne reakcije na tešku somatsku bolest“ i odsustva razgovora između lekara i bolesnika o eventualnom prisustvu depresivnih simptoma. Na prisustvo depresije mogu da ukažu istorija bolesti, simptomi koji su disproporcionalni u odnosu na somatske poremećaje, kao i trajna usmerenost bolesnika na telesne tegobe²⁹. Integralna komponenta procene depresije kod bolesnika sa dijabetesom je i procena eventualnog uticaja istovremene farmakološke terapije antihipertenzivima, blokatorima kalcijsumovih kanala, antiaritmnicima, kao i imunosupresivima na potencijalnu indukciju depresivne simptomatologije.

Definicije abnormalnog ponašanja razlikuju se u zavisnosti od kulturne sredine i nisu uvek u skladu sa aktuelnim biomedicinskim pogledima zapadne kulture. Prisutne su značajne razlike u ispoljavanju depresivnih simptoma vezane za uticaj kulturne sredine, koja doprinosi oblikovanju različitih fenomena, uključujući i psihopatološko ispoljavanje brojnih psihijatrijskih poremećaja. U određenim kulturama, somatski simptomi mogu biti dominantni kod bolesnika sa depresijom, dok kod drugih, to mogu biti psihički (afektivnokognitivni) simptomi. Proces dijagnostikovanja mentalnih poremećaja kao što je depresija, u različitim kulturama može predstavljati izazov. Rezultati multinacionalne studije o simptomima depresije i anksioznosti kod žena koje pripadaju različitim kulturama pokazali su da su kod bolesnika u Srbiji, najčešći simptomi kod žena sa dijagnozom depresije bili somatski simptomi i opšte tegobe, brige vezane za telesno zdravlje (hipohondrijaza), bespomoćnost, beznadežnost, a kod muškaraca ideje krivice, samoubilačke ideje, psihomotorni nemir, gubitak interesovanja i želje za zadovoljstvom, kao i manja socijalna i radna izolacija⁷⁰.

Mnogobrojni instrumenti koji se primenjuju u dijagnostici depresije zahtevaju psihijatrijski trening i duži vremenski period testiranja. Preporučuje se „Upitnik od dva pitanja“ koji je zasnovan na esencijalnim kriterijumima za *major* depresivnu epizodu, obuhvata period od najmanje dve nedelje i odnosi se na prisustvo depresivnog raspoloženja i/ili gubitak interesovanja ili zadovoljstva za skoro sve aktivnosti. Negativan odgovor na oba pitanja sa velikom verovatnoćom is-

ključuje depresiju, a pozitivan odgovor na bilo koje od ovih pitanja zahteva dalju primenu upitnika koji sadrži pitanja koja se odnose na druge simptome depresije (koncentracija i pažnja, samopouzdanje i samopoštovanje, osećanje krivice, poremećaj sna, apetita, ideje o samopovređivanju ili samoubistvu) (*the 12-item Major Depression Inventory –MDI*) prema ICD-10 kriterijumima za *major* depresivnu epizodu^{71, 72}.

Zbog veće incidencije mnogobrojnih somatskih oboljenja uključujući i DMT2 kod bolesnika sa dijagnozom depresije, kao mera prevencije neophodne su redovne kontrole metaboličkih parametara i praćenje zdravstvenog stanja, kao i izbor optimalne psihofarmakoterapije, kako bi se smanjila incidencija morbiditeta i mortaliteta u ovoj populaciji. Prema kriterijuma Američkog udruženja za dijabetes⁷³, testiranje otkrivanja predijabetesa i DMT2 kod asimptomatskih odraslih osoba treba sprovoditi jednom godišnje kod onih sa ITM $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ i prisustvom jednog ili više dodatnih faktora rizika (dijabetes u porodici, gestacioni dijabetes, hipertenzija ili terapija antihipertenzivima, dislipidemija – snižene vrednosti HDL i povišene vrednosti triglicerida, prisustvo kardiovaskularnih bolesti, *acanthosis nigricans*, sindrom policističnih ovarijuma, pogoršanje nivoa glukoze u krvi i tolerancije na glukozu pri prethodnom testiranju). Kod osoba starijih od 45 godina sa normalnim ITM i bez prisustva faktora rizika, testiranje otkrivanja dijabetesa treba sprovoditi svake 3. godine kod normalnog nalaza.

Zaključak

Uprkos postojanju čvrstih dokaza o komorbiditetu depresije i DMT2, priroda te povezanosti još uvek nije dovoljno jasna. Tok i ishod depresija (hroničan sa visokom stopom egzacerbacija), kao i porodična istorija depresije kod bolesnika sa primarnim DMT2 i komorbiditetom, ukazuje na mogućnost da je depresija u blažoj ili intenzivnijoj formi već bila prisutna pre otkrivanja DMT2. Zbog značajnog broja bolesnika kod kojih depresija ostaje neprepoznata (prisustvo demoralizacije i razdražljivog raspoloženja, zastupljenost somatskih simptoma u kliničkoj slici) i nelečena, kao i zbog metodoloških razlika (različitih metoda procene depresije) u dosadašnjim istraživanjima, potrebno je ubuduće ispitati prediktivni uticaj depresije na sam nastanak, kao i tok i ishod DMT2. Dosadašnje randomizovane, kontrolisane studije efekata farmakoterapije i kognitivnobehavioralne terapije depresije kod bolesnika sa komorbiditetom nisu pokazale uticaj svih mogućih faktora značajnih za međusobni odnos popravljanja raspoloženja i glikoregulacije. Ispitivanje insulinske rezistencije (vodećeg patofiziološkog mehanizma, za koji se pretpostavlja da povezuje depresiju i dijabetes) u toku sprovođenja terapije depresije kod bolesnika sa komorbiditetom moglo bi pružiti nove dokaze o međusobnom uticaju depresije i glikoregulacije.

LITERATURA

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047–53.
2. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003; 26(Suppl 1): S5–20.
3. World Health Organization. The World Health Report 2002. Reducing Risks, Promoting Healthy Life. Geneva: WHO; 2002. Also available from: <http://www.who.int/whr>.
4. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–504.
5. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. pp. 344.
6. Milovanović D, Jašović-Gašić M, Živković-Milovanović D. Psychosomatic disorders. Belgrade: Centar za izdavačku, bibliotečku, informatičku i fotofilmsku delatnost; 1992. (Serbian)
7. Das-Munshi J, Stewart R, Ismail K, Bebbington PE, Jenkins R, Prince MJ. Diabetes, common mental disorders, and disability: findings from the UK National Psychiatric Morbidity Survey. *Psychosom Med* 2007; 69(6): 543–50.
8. Alman W, Tamim H, Al-Sayed N, Arekat MR, Al-Khatib GM, Bader A, et al. Association of comorbid depression, anxiety, and stress disorders with type 2 diabetes in Bahrain, a country with a very high prevalence of type 2 diabetes. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(11): 1020–4.
9. Garard JA, Lustman PJ, Clouse RE. Prevalence of depression in adults. *Diabetes Care* 1993; 16(8): 1167–78.
10. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 1069–78.
11. Brown LC, Majumdar SM, Newman SC, Johnson JA. Type 2 diabetes does not increase risk of depression. *CMAJ* 2006; 175: 42–6.
12. Yang J, Li S, Zheng Y. Predictors of depression in Chinese community dwelling people with type 2 diabetes. *J Clin Nurs* 2009; 18(9): 1295–304.
13. Lee HJ, Chapa D, Kao CW, Jones D, Kapustin J, Smith J et al. Depression, quality of life, and glycemic control in individuals with type 2 diabetes. *J Am Acad Nurse Pract* 2009; 21(4): 214–24.
14. Nichols GA, Brown JB. Unadjusted and adjusted prevalence of diagnosed depression in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 744–9.
15. Aikens JE, Perkins DW, Piette JD, Lipton B. Association between depression and concurrent Type 2 diabetes outcomes varies by diabetes regimen. *Diabet Med* 2008; 25(11): 1324–49.
16. Makine C, Karyidağ C, Kadioğlu P, Ilkova H, Karyidağ K, Skovlund SE et al. Symptoms of depression and diabetes-specific emotional distress are associated with a negative appraisal of insulin therapy in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. A study from the European Depression in Diabetes [EDID] Research Consortium. *Diabet Med* 2009; 26(1): 28–33.
17. Pouwer F, Skinner TC, Pibernik-Okanovic M, Beekman AT, Cradock S, Szabo S, et al. Serious diabetes-specific emotional problems and depression in a Croatian-Dutch-English Survey from the European Depression in Diabetes [EDID] Research Consortium. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(2): 166–73.
18. Begic D, Peros K, Szabo S, Metelko Z. Psychosocial factors contributing to persistent depressive symptoms in type 2 diabetic patients: a Croatian survey from the European Depression in Diabetes Research Consortium. *J Diabetes Complications* 2008; 22(4): 246–53.
19. Miyaoka Y, Miyaoka H, Motomiya T, Kitamura S, Asai M. Impact of sociodemographic and diabetes-related characteristics on depressive state among non-insulin-dependent diabetic patients. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997; 51: 203–6.
20. Watari K, Elderkin-Thompson V, Ajilore O, Haroon E, Darwin C, Pham D, et al. Neuroanatomical correlates of executive functioning in depressed adults with type 2 diabetes. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30(4): 389–97.
21. Kawakami N, Takatsuka N, Shimaizu H, Ishibashi H. Depressive symptoms and occurrence of type 2 diabetes among Japanese men. *Diabetes Care* 1999; 22(7): 1071–6.
22. Knol MJ, Twisk JW, Beekman AT, Heine RJ, Snoek FJ, Pouwer F. Depression as a risk factor for the onset of type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis. *Diabetologia* 2006; 49(5): 837–45.
23. Cosgrove MP, Sergeant LA, Griffin SJ. Does depression increase the risk of developing type 2 diabetes? *Occup Med (Lond)* 2008; 58(1): 7–14.
24. Brown LC, Majumdar SR, Newman SC, Johnson JA. History of depression increases risk of type 2 diabetes in younger adults. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1063–7.
25. Mezuk B, Eaton WW, Golden SH, Ding Y. The influence of educational attainment on depression and risk of type 2 diabetes. *Am J Public Health* 2008; 98(8): 1480–5.
26. Katon WJ. The comorbidity of diabetes mellitus and depression. *Am J Med* 2008; 121(11 Suppl 2): S8–15.
27. Testa MA, Simonson DC. Health economic benefits and quality of life during improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, controlled, double-blind trial. *JAMA* 1998; 280(17): 1490–6.
28. McKellar JD, Humphreys K, Piette JD. Depression increases diabetes symptoms by complicating patients' self-care adherence. *Diabetes Educ* 2004; 30(3): 485–92.
29. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, de Groot M, Carney RM, Clouse RE. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23: 934–42.
30. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Arch Intern Med* 2000; 160(21): 3278–85.
31. Wexler DJ, Grant RW, Wittenberg E, Bosch JL, Cagliero E, Delahanty L, et al. Correlates of health-related quality of life in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49(7): 1489–97.
32. Katon WJ, Rutter C, Simon G, Lin EH, Ludman E, Ciechanowski P et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(11): 2668–72.
33. Lustman PJ, Clouse RE. Depression in diabetic patients: the relationship between mood and glycemic control. *J Diabetes Complications* 2005; 19(2): 113–22.
34. Stanković Ž, Nikolić-Balkoski G, Leposavić Lj, Popović Lj. Perception of quality of life and social adjustment of patients with recurrent depression. *Srp Arh Celok Lek* 2006; 134(9–10): 369–74. (Serbian)
35. Kaminer Y, Robbins DR. Insulin misuse: a review of an overlooked psychiatric problem. *Psychosomatics* 1989; 30(1): 19–24.

36. *Junge M, Tsokos M, Püschel K.* Suicide by insulin injection in combination with beta-blocker application. *Forensic Sci Int* 2000; 13(1–3): 457–60.
37. *Golden SH, Lazo M, Carnethon M, Bertoni AG, Schreiner PJ, Diez Roux AV* et al. Examining a bidirectional association between depressive symptoms and diabetes. *JAMA* 2008; 299(23): 2751–9.
38. *Mezuk B, Eaton WW, Albrecht S, Golden SH.* Depression and type 2 diabetes over the lifespan: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2008; 31(12): 2383–90.
39. *Egede LE, Nierert PJ, Zheng D.* Depression and All-Cause and coronary heart disease mortality among adults with and without diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1339–45.
40. *Egede LE.* Diabetes, Major depression, and functional disability among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004; 27: 421–8.
41. *Ferketich AK, Schwartzbaum JA, Frid DJ, Moeschberger ML.* Depression as an antecedent to heart disease among women and men in the NHANES I study. National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1261–8.
42. *Zhang X, Norris SL, Gregg EW, Cheng YJ, Beckles G, Kahn HS.* Depressive symptoms and mortality among persons with and without diabetes. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 652–60.
43. *Kacerovsky-Bielek G, Lienhardt S, Hagenhofer M, Kacerovsky M, Forster E, Roth R* et al. Sex-related psychological effects on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009; 52(5): 781–8.
44. *Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, McGill JB, Carney RM.* Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med* 2003; 65: 376–83.
45. *Lloyd CE, Wing RR, Orchard TJ.* Waist to hip ratio and psychosocial factors in adults with insulin-dependent diabetes mellitus: the pittsburgh epidemiology of diabetes complications study. *Metabolism* 1996; 45: 268–72.
46. *Katon WJ, Lin EH, Russo J, Von Korff M, Ciechanowski P, Simon G* et al. Cardiac risk factors in patients with diabetes mellitus and major depression. *J Gen Intern Med* 2004; 19(12): 1192–9.
47. *Gaster B, Hirsch IB.* The effects of improved glycemic control on complications in type 2 diabetes. *Arch Intern Med* 1998; 158:134–40.
48. *DeGroot M, Anderson R, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ.* Association of depression and diabetes complications: a meta-analysis. *Psychosom Med* 2000; 63: 619–30.
49. *Moreira RO, Papelbaum M, Fontenelle LF, Appolinario JC, Ellinger VCM, Coutinho WF* et al. Comorbidity of psychiatric disorders and symmetric distal polyneuropathy among type II diabetic outpatients. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40(2): 269–75.
50. *Gore M, Brandenburg NA, Dukes E, Hoffman DL, Tai KS, Stacey B.* Pain Severity in diabetic peripheral neuropathy is associated with patient functioning, symptom levels of anxiety and depression, and sleep. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(4): 374–85.
51. *Unger J, Cole BE.* Recognition and management of diabetic neuropathy. *Prim Care* 2007; 34(4): 887–913.
52. *Kinder LS, Katon WJ, Ludman E, Russo J, Simon G, Lin EH* et al. Improving depression care in patients with diabetes and multiple complications. *J Gen Intern Med* 2006; 21(10): 1036–41.
53. *Ziegler D.* Treatment of diabetic neuropathy and neuropathic pain. How far have we come? *Diabetes Care* 2008; 31: 255–61.
54. *Williams MM, Clouse RE, Lustman PJ.* Treating depression to prevent diabetes and its complications: understanding depression as a medical risk factor. *Clinical Diabetes* 2006; 24: 79–86.
55. *Fava M.* Weight gain and antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2000; 61(11): 37–41.
56. *Talbot F, Nouwen A.* A review of the relationship between depression and diabetes in adults: is there a link? *Diabetes Care* 2000; 23(10): 1556–62.
57. *Trulson ME, Himmel CD.* Effects of insulin and streptozotocin-induced diabetes on brain norepinephrine metabolism in rats. *J Neurochem* 1985; 44(6): 1873–6.
58. *Smolin B, Klein E, Levy Y, Ben-Shachar D.* Major depression as a disorder of serotonin resistance: inference from diabetes mellitus type II. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007; 10: 839–50.
59. *Wang MY, Tsai PS, Chou KR, Chen CM.* A systematic review of the efficacy of non-pharmacological treatments for depression on glycemic control in type 2 diabetics. *J Clin Nurs* 2008; 17(19): 2524–30.
60. *Ismail K, Winkley K, Rabe-Hesketh S.* Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of psychological interventions to improve glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 2004; 363: 1589–97.
61. *Jašović-Gašić M, Damjanović A, Miljević Č, Marić N.* Antidepressants: manual for clinical practice. Niš: Studentski kulturni centar; 2000. (Serbian)
62. *Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE, Freedland KE, Eisen SA, Rubin EH* et al. Effects of nortriptyline on depression and glycemic control in diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychosom Med* 1997; 59: 241–50.
63. *Lustmann PJ, Clouse RE, Nix BD, Freedland KE, Rubin EH, McGill JB* et al. Sertraline for prevention of depression recurrence in diabetes mellitus. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63: 521–9.
64. *Gülseren L, Gülsen S, Hekimsoy Z, Mete L.* Comparison of fluoxetine and paroxetine in type 2 diabetes mellitus patients. *Arch Med Res* 2005; 36: 159–65.
65. *Lustmann PJ, Griffiti LS, Freedland KE, Clouse RE.* Fluoxetine for depression in diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 618–23.
66. *Amsterdam JD, Shults J, Rutherford N, Schwartz S.* Safety and efficacy of s-citalopram in patients with comorbid major depression and diabetes mellitus. *Neuropsychobiology* 2007; 54: 208–14.
67. *Lustman PJ, Williams MM, Snyuk GS, Nix BD, Clouse RE.* Factors influencing glycemic control in type 2 diabetes during acute- and maintenance-phase treatment of major depressive disorder with bupropion. *Diabetes Care* 2007; 30: 459–66.
68. *Abrahamian H, Hofmann P, Prager R, Toplak H.* Diabetes mellitus and comorbid depression: treatment with milnacipran results in significant improvement of both diseases (results from the Austrian MDDM study group). *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5: 261–6.
69. *Muselman DL, Betan E, Larsen H, Phillips LS.* Relationship of depression to diabetes types 1 and 2: epidemiology, biology, and treatment. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 317–29.
70. *Hallbreck U, Alarcon RD, Cadil H, Donki S, Gaszner P, Jadresic E* et al. Culturally-sensitive complaints of depressions and anxieties in women. *J Affect Disord* 2007; 102(1–3): 159–76.
71. *World Health Organization.* International statistical classification of diseases and related problems. Geneva: WHO; 1992.
72. *Wheoley MA, Avins AL, Miranda J, Browner WS.* Case-finding instrument for depression. *J Gen Intern Med* 1997; 12: 439–45.
73. *American Diabetes Association.* Screening for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(1): 11–4.

Primljen 31. XII 2009.
Prihvaćen 29. I 2010.



Lažirani lekovi i drugi preparati i sredstva: osvrt na prevenciju i lečenje gripa, uključujući grip A(H1N1) 2009

Counterfeit drugs and other products and substances: review of drugs for influenza prevention and treatment including pandemic influenza A(H1N1) 2009

Ankica Jelenković

Institut za biološka istraživanja „Siniša Stanković“, Beograd, Srbija

Ključne reči:

grip; grip A virus, H1N1 podtip; grip, ptičiji; grip, vakcina; ishrana, dopune; oseltamivir; kvalitet, kontrola; epidemije.

Key words:

influenza; influenza A virus, subtype H1N1; influenza in birds; influenza, vaccines; dietary supplements; oseltamivir; quality control; disease outbreaks.

Uvod

Opšte je poznato da je lažiranje lekova i drugih preparata veoma profitabilna aktivnost, na koju nije imun nijedan deo savremenog sveta. Lažiraju se lekovi za upotrebu kod ljudi i životinja, medicinska sredstva, biološka sredstva, hrana, dodaci ishrani (tzv. dijetetski preparati), kozmetička sredstva i drugo. Lažiraju se lekovi zaštićenog naziva, generički lekovi, vakcine^{1,2}.

Ponuda lažiranih lekova rasprostranjena je u čitavom svetu. Ova pojava raste iz godine u godinu, ali preciznih kvalitativnih i kvantitativnih podataka o tome nema, jer su izostala istraživanja ovog problema na svetskom nivou³. Osim na području na kome se i prodaju, izuzetno često se lažirani lekovi iz države u kojoj se proizvode ilegalno unose u druge države (krijumčarenje). Njihova prodaja je veoma raširena. U te svrhe se ne koriste samo apoteke i otvorene pijace, nego i internet⁴.

Proizvodnja i stavljanje lažiranih lekova na tržište imaju višestruke efekte, pre svega, zdravstvene i finansijske. Na ilegalnom tržištu lekova na primer, proizvodnja i stavljanje lažiranih lekova i sredstava za prevenciju i zbrinjavanje bolesti, uopšte, uključujući i lekove za pandemijski grip izazvan virusom A(H1N1) 2009 (za koji se koriste i nazivi meksički i svinjski), veliki je izazov, jer proizvođačima donosi izuzetno visoki profit⁵. Ponuda lažiranih lekova posebno raste kada kapacitet proizvodnje leka nije usklađen sa potrebama, kao što bi moglo da se desi sa oseltamivrom u slučaju potencijalne pandemije ptičjeg gripa i teškog oblika pandemije gripa izazванog virusom A(H1N1) 2009.

Lažiranim lekovima višestruko se krši zakon, pored ostalog i zbog toga što lek nema zakonom propisan kvalitet i što

često može da se kupi bez recepta, iako je zakonom propisano da se izdaje isključivo uz lekarski recept. Na taj način bolesniku se skraćuje put do nabavke leka, jer ne mora da ide lekaru, ali to može da ima i dalekosežno štetne posledice po njegovo zdravlje. Kupovina se posebno skraćuje kada se lek nabavlja preko interneta. Iako kupovina preko interneta može da bude brza, ipak potrebno je da se utvrdi da li je ona i bezbedna.

Na rizičnu kupovinu lekova bez recepta usmerene su i osobe koje nemaju nikakav vid zdravstvenog osiguranja, a takvih je mnogo, ne samo u siromašnim, nego i u izrazito razvijenim državama sveta. Tako, na primer, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) čak 10–25% stanovnika mlađih od 65 godina je bez zdravstvenog osiguranja, mada ima podataka da je taj broj daleko veći⁶. Pored neosiguranih, lažirane lekove kupuju i druge osobe, jer su oni, skoro po pravilu, jeftiniji od onih koji su u zakonskoj prodaji. Nisku ponuđenu cenu prodavci nadoknađuju na taj način što kupcu ispostavljaju troškove nabavke, pakovanja i slanja, o čemu ga u ponudi ne obaveštavaju.

Procenjuje se da na tržištu industrijski razvijenih država lažiranih lekova ima manje od 1%, dok u siromašnim zemljama može da ih bude i više od 50%⁷. Ovako velike razlike među državama posledica su neujednačene razvijenosti i životnog standarda, što podrazumeva i neujednačenost regulativnih sistema uopšte, uključujući i one koje se odnose na oblast lekova. A, kao što je poznato, za kontrolu kvaliteta leka potrebna je izrazito obimna i skupa infrastruktura, koja se bazira na pouzdanoj tehničkoj, tehnološkoj, finansijskoj i kadrovskoj podršci⁸. Sa tim u vezi je i podatak da od 191 članice Svetske zdravstvene organizacije (SZO), svega u 20% zemalja postoje dobro razvijeni zakonski propisi koji regulišu sve segmente oblasti lekova⁹.

Lažirani lekovi i druga sredstva koja se u preventivne, terapijske i dijagnostičke svrhe koriste u medicini i veterini, otkrivaju se, prvenstveno, u zemljama koje imaju razvijene sisteme zdravstvene kontrole i zaštite, kao što su SAD i zemlje Evropske unije. Podatke o lažiranim lekovima retko kada nude siromašne zemlje u kojima su slabo razvijeni sistemi regulisanja proizvodnje, prometa i kupovine lekova i drugih medicinskih sredstava⁸.

I dok tehnologija prodaje lažiranih lekova u razvijenim zemljama često prati njihov tehnološki razvoj (ponuda i prodaja preko interneta, na primer), dотle se u siromašnim zemljama ovakvi lekovi prodaju ne samo u apotekama, nego čak i na otvorenim pijacama, što otežava nadzor nad njima¹⁰.

U bogatim državama najčešće se lažiraju skupi lekovi, kao što su hormoni (i steroidni), antineoplastični lekovi, hipolipemici, ali i jeftini (analgetici i antihistaminici), dok su u siromašnim zemljama to, pre svega, antimalarici, antituberkulotici, lekovi za lečenje HIV/AIDS i antiparazitarni lekovi, što je odraz ne samo morbiditetu u dатој sredini, nego i njenih materijalnih mogućnosti¹.

Lažirani lekovi: definicija i karakteristike

Definicija lažiranih lekova (*counterfeit, fake, phoney, bogus*), za koje se u srpskom jeziku koriste još reči lažni, krivotvoreni, falsifikovani ili imitatorski, u svetu nije ujednačena. Svetska zdravstvena organizacija navodi da je lažirani lek namerno (svesno) odstupanje kvaliteta leka od onoga propisanog zakonom, tako da lažirani lek nije pravi lek, odstupa od originalnog u identitetu i /ili izvoru.

Nasuprot lažiranom, postoje supstandardni lekovi koji jesu pravi, ali odstupaju od standarda propisanih farmakopejom, prvenstveno u količini farmakološki aktivne materije. Granica između ove dve kategorije lekova često nije jasna i oštra.

Osnovne karakteristike lažiranih lekova jesu sledeće: farmakološki aktivna materija nije odgovarajuća ili je pridodata farmakološki odgovarajućoj aktivnoj supstanci; količina farmakološki aktivne materije nije odgovarajuća (čak može da bude i odsutna); nije odgovarajuća količina svih sastojaka; nisu ispitani bezbednost i efikasnost leka, samog ili u interakciji sa drugim lekovima; lek ima štetne sastojke; nije uopšte registrovan ili to nije učinjeno za bolest koju treba da leči; povučen je sa tržišta iz bezbednosnih razloga; onečišćen je, nije mikrobiološki ispravan; istekao mu je rok trajanja; nije skladišten i transportovan na odgovarajući način¹.

Korišćenje lažiranih lekova predstavlja veliki rizik za zdravlje, jer ne postoji garancija za njihovu bezbednost, kvalitet ili efikasnost, što je osnovna obaveza proizvodača pravog leka. Lečenje lažiranim lekovima ima za posledicu neuspeh ili produženje trajanja lečenja, pojavu neželjenih dejstava, nekada i ozbiljnih, toksičnosti, otpornost mikroorganizama i smrt⁵.

Nikako nije za zanemarivanje ni materijalna šteta koja se nanosi kupcu ovakvih lekova¹¹. Štetu, koja se meri milijardama dolara, imaju i proizvodači pravih, originalnih lekova⁵.

Lažirani lekovi i druga sredstva za prevenciju i lečenje gripa

Za lečenje/prevenciju gripa, ne samo sezonskog, nego i ptičjeg koji izaziva virus H5N1, kao i pandemijskog, izazvanog virusom A(H1N1) 2009, u svetu su odobrena dva leka: zanamivir (Relenza®) i oseltamivir (Tamiflu®), oba iz grupe inhibitora neuraminidaze. U SAD je nedavno odobren i peramivir, treći predstavnik ove farmakološke grupe. On se daje intravenski i to jedino teško obolelim osobama od pandemijskog gripa A(H1N1) 2009. koje nisu u stanju da primaju antivirusne lekove oralnim putem (oseltamivir) i putem inhalacije (zanamivir), bilo da se radi o deci ili odraslima¹². Iako retko, registrovana je otpornost virusa pandemijskog gripa A(H1N1) 2009. na oseltamivir, ali ne i na zanamivir¹³.

Drugu grupu antivirusnih lekova čine adamantani (amantadin i rimantadin) na koje, nažalost, postoji otpornost virusa pandemijskog gripa A(H1N1) 2009.

Sa pojavom ptičjeg gripa i bojazni da bi mogao da preliste u pandemijski, a posebno sa proglašenjem pandemije gripa A(H1N1) 2009, stvorili su se uslovi za pojavu lažiranih lekova koji se koriste za prevenciju i lečenje ove bolesti. Problem prevencije i lečenja pandemijskog gripa uvećava mnoštvo drugih sredstava, koja se nude u iste svrhe kao i lekovi.

Kao što je već rečeno, internet je posebno pogodan za prodaju/kupovinu lekova, uključujući i lažirane, jer je ponuda raznovrsna, a cene ponuđenih proizvoda uglavnom su vrlo prihvatljive za kupca. Jedan primer, izdvojen iz velikog broja zloupotrebe interneta jeste i pojava lažiranog oseltamivira. Prvi podaci datiraju iz perioda kada je ceo svet bio u strahu od eventualne pandemije ptičjeg gripa 2005–2006. godine. Tada je u SAD (decembar 2005. godina) zaplenjeno više od 50 pošiljki koje su predstavljene kao generički oblik leka Tamiflu®. Ova intervencija bila je uspešna zahvaljujući dobroj saradnji američke Uprave za hranu i lekove (*Food and Drug Administration – FDA*) i američke službe carine i zaštite granice. Sve pošiljke su bile upućene iz inostranstva privatnim licima u SAD koja su lekove naručila preko adresa na internetu¹⁴. Rezultati ispitivanja kvaliteta zaplenjenih lekova bili su poražavajući. Ni u jednom jediničnom obliku, leka oseltamivira nije bilo ni u tragovima, ali je zato postojala vrlo velika vizuelna sličnost između originalnog i lažiranog leka što je, inače, nužan preduslov za uspešnu prodaju lažiranog leka. Umesto oseltamivira, nađeni su vitamin C i druge materije koje nisu odobrene za lečenje gripa.

Upozorenje o postojanju lažiranog leka Tamiflu® FDA je izdala već tokom januara 2006. godine. Ovako brze reakcije u otkrivanju lažiranih lekova posledica su toga što je FDA još 2005. godine počela da se bavi borbot protiv lažiranih lekova i lažiranih sredstava¹⁵. Ovoj borbi u SAD veliki doprinos daju i udruženja farmaceuta. Od njih se, na primer, dobijaju upozorenja o lekovima koji se u SAD najčešće lažiraju, čime se kupcima skreće pažnja na veću opreznost pri njihovoj kupovini¹⁶.

Lažirani Tamiflu® je 2005. otkriven i u Evropi. Nađeno je čak 18 adresa na internetu preko kojih se on prodavao¹⁴. Od tog broja, sedam adresa bilo je u SAD, tri u Velikoj Bri-

taniji, dve u Kanadi, po jedna u Švajcarskoj, Bahreinu, Kipru, Malti, Džersiju i Singapuru. Istragom vlasti u Singapuru utvrđeno je da se singapska adresa ne nalazi u toj državi, što je još jedan od dokaza da ponudači lažiranih lekova kriju adresu na kojoj rade.

Državne institucije su početkom 2006. godine upozorile stanovnike Holandije da ne kupuju Tamiflu® pošto su na internetu otkrivene ponude lažiranih kapsula ovog leka. U njima je bilo jedino vitamina C i talka. U isto vreme kada je u Holandiji izdato upozorenje, na carini u Velikoj Britaniji zaplenjeno je 5 000 kutija lažiranih kapsula istog leka, čija se vrednost procenjuje na oko 500 000 funti sterlinga¹⁷.

Zahvaljujući angažovanju službi FDA koja se bavi suzbijanjem proizvodnje i prodaje lažiranih lekova (*Office of Criminal Investigations – OCI*) i njihovoj saradnji sa nadležnim službama u Hongkongu, u tom gradu su 2006. godine uhapšene osobe koje su pokušale kupcima u SAD da prodaju više hiljada kapsula lažiranog Tamiflu®-a¹⁸.

Kada se ima u vidu ograničenost proizvodnje ovog leka i izuzetno veliki porast potrebe u čitavom svetu što je, posle potencijalne epidemije ptičjeg gripa, ponovo registrovano nakon proglašenja pandemije svinjskog gripa 2009. godine, onda je sasvim razumljivo što u svetu i dalje rastu ilegalna proizvodnja i distribucija lažiranog oseltamivira. Neusklađenosti proizvodnje sa potrebom u najvećoj meri doprinosi ograničena količina prirodne sirovine za proizvodnju oseltamivira. Radi se o zvezdastom anisu, *Illicium verum* (ne o *Illicium anisatum L.*, otrovnom japanskom anisu)¹⁹. Upravo iz tih razloga, još u periodu pripreme za pandemiju ptičjeg gripa, veliki broj država počeo je da nabavlja Tamiflu® i da ga skladišti. Procenjuje se da je, od 2003. godine do sada, u čitavom svetu uskladišteno 220 miliona pakovanja leka. Ali je zato, za pet meseci 2009. godine, počevši od maja meseca, proizvođač na tržište stavio 110 miliona pakovanja leka. Ukoliko se ukaže potreba, što zavisi od broja obolelih od gripa, odnosno od težine bolesti, proizvodnja bi se, po navodima proizvođača, do kraja iste godine povećala na 36 miliona pakovanja mesečno²⁰. Kako navedena količina ipak nije dovoljna u slučaju da se pojavi težak oblik pandemije gripa, onda nije iznenadujuće da je, na primer, do oktobra 2009. godine, FDA otkrila nekoliko adresa na internetu preko kojih se nudio Tamiflu®²¹. Analizom ovog leka došlo se do saznanja da skoro ni u jednom preparatu nije bilo farmakološki aktivne materije (oseltamivir), već su u kapsulama nađeni talk i paracetamol. I mada je u četiri preparata bilo oseltamivira, njegove količine su odstupale od onih zakonom propisanih. Kao i u ranijim slučajevima, ni jedan od navedenih preparata nije bio odobren za upotrebu u SAD, nego je na tržište ove zemlje unešen ilegalnim putem.

Posle mera preduzetih od strane FDA i drugih državnih službi u SAD, vrlo brzo su zatvorene sve otkrivene adrese na internetu preko kojih se prodavao lažirani Tamiflu®. To samo pokazuje da u široko rasprostranjenoj pojavi lažiranih lekova, građani mogu da se zaštite jedino angažovanjem državnih institucija.

Da bi se potencijalni kupci što bolje zaštitili od kupovine lažiranog Tamiflu®-a, FDA i proizvođač leka upozoravaju da lekove ne kupuju preko interneta ukoliko te, tzv. internet-

ske apoteke, nemaju državnu dozvolu za ovakav način rada, što znači i za prodaju Tamiflu®-a. Ove apoteke označene su kao *Verified Internet Pharmacy Practice Sites (ViPPS)*¹⁶. One prodaju ispravne lekove i za razliku od većine onih koje prodaju lažirane, imaju punu adresu na kojoj rade. Preko njih bolesnik može da zatraži i dobije sve potrebne informacije o leku i lečenju.

Radi zaštite od lažiranih lekova, pored tekstova koje FDA namenuje kupcima, i sam proizvođač Tamiflu®-a obraća im se pismenim putem, ukazujući na detalje o kojima moraju da vode računa prilikom njegove nabavke, kako bi izbegli kupovinu lažiranog leka²².

U borbi protiv proizvodnje i prometa lažiranog Tamiflu®-a, osim dobro organizovane državne službe, potrebne su i brze, pouzdane i, po mogućnosti jeftine, metode za hemijske i druge vrste analize leka, u čemu se poslednjih godina veoma mnogo napredovalo²³.

Osim Tamiflu®-a, lažira se i vakcina protiv gripa. Nai-me, virusi gripa su skloni čestim promenama genetskih karakteristika, bilo da se radi o malim promenama (engleski *drift*) ili velikim (engleski *shift*), tako da se vakcina protiv sezonskog gripa svake godine uskladijuje sa genetskim karakteristikama aktuelnog virusa gripa. U SAD 2005. godine otkrivena je lažirana vakcina protiv sezonskog gripa nepoznatog proizvođača, koja je ilegalno uneta u državu. U njoj je, na primer, bila samo prečišćena voda, za razliku od vakcine registrovane u SAD, koja je bila razređena fiziološkim rastvorom natrijum-hlorida^{24,25}. Počinjoci ovih krivičnih dela u više navrata su otkriveni i kažnjavani. Kako je vakcina protiv pandemijskog gripa A(H1N1) tek nedavno stavljena na tržište, još uvek nije poznato da li je i ona krivotvorena.

Pored lažiranih lekova i vakcina, kroz senzacionalističke reklame nudi se veliki broj preparata za dijagnozu, prevenciju, ublažavanje i lečenje pandemijskog gripa, i pored toga što za tu namenu nisu zakonom odobreni i registrovani. Od maja do oktobra 2009. godine FDA, na primer, otkrila je oko 70 adresa na internetu preko kojih se nudi više desetina navedenih proizvoda. Ova sredstva su naručivana u inostranstvu i dopremana u SAD.

Na jednoj od adresa stoji sledeće: „SkinWear može do osam časova da zaštiti vas i vašu porodicu od izazivača svinjskog gripa“²⁶. Uz još nekoliko sličnih objašnjenja o ponuđenom sredstvu, kaže se i sledeće: „Naručite SkinWear, Vaše zaštitno sredstvo koje može da vas zaštiti od izazivača svinjskog gripa“²⁶.

I na drugoj adresi je izvanredno primamljiva ponuda: „Antivirusni biljni preparat za grip. Prirodna prevencija svinjskog/ptičjeg gripa“²⁷. Navodi se i pitanje koje bi mogao da postavi kupac: „Kako da koristim biljke za zaštitu ili lečenje ptičjeg ili H1N1 svinjskog gripa?“, i tome slično²⁷.

Preduzeće pod nazivom *Amrita Aromatherapy* na sledeći način oglašava svoje proizvode: „Snažan prirođan put u borbi protiv svinjskog gripa i drugih virusa“. Od preparata se nudi *Echinacea Full Spectrum, Golden Shield i Respiratory Health*. Zašto bi neko uopšte sumnjavao u ovaku ponudu, kada je aromaterapija u mnogim državama sveta, kao i kod nas, zvanično odobren način lečenja, a asocijaciju na ovakav način lečenja izaziva sam naziv preduzeća²⁸.

U jednoj ponudi stoji: „Svi STOP proizvodi su efektivni protiv gripa A(H1N1), uobičajeno poznatog kao svinjski grip; netoksični su u zaustavljanju širenja i u lečenju svinjskog gripa“²⁹.

Da bi zaštitila potencijalne kupce od ovako agresivne ponude, prodaje i upotrebe lažiranih lekova, FDA se pismeno obratila oglašivačima, tražeći da sa tržišta povuku sve nedobrene preparate za koje oglašivači navode da su izuzetno uspešni u lečenju i ili prevenciji pandemiskog gripa A(H1N1) 2009, a koji, u stvari, predstavljaju direktnu ili indirektnu opasnost po zdravlje ljudi. Takođe, FDA traži od oglašivača da provere krvotvorenost i lošu procenu datih navoda, kao i to da li se navodima o efikasnosti reklamiranih preparata ne krše propisi SAD. Istovremeno, od njih se zahteva da na ovo pismeno upozorenje odgovore tokom 48 časova, takođe pismenim putem.

I dok je FDA ne samo otkrila veliki broj ponuđača lekova kojima se obmanjuju ljudi u smislu zaštite i lečenja pandemiskog gripa, postavlja se pitanje šta treba da uradi građanin u Srbiji koji svakodnevno nailazi na reklame o svemoćnim sredstvima za lečenje gripa i jačanje imuniteta, koja se, uglavnom, svrstavaju u dodatke ishrani, za koja u Srbiji nema zabrane reklamiranja. Radi ilustracije opasnosti poruka reklamiranih sredstava za potencijalnog kupca, ali i za društvo u celini, neka posluži deo teksta koji prati 10 različitih preparata, nasumično izabranih iz novina: Protiv gripa, viroze i prehlade. Za osobe oslabljenog imuniteta, srčanim bolesnicima, pušačima; ...vrući napitak sa kompleksom vitamina C, flavonoida, cinka i insulina stimuliše odbrambene snage organizma; Za očuvanje zdravlja...pravi je izbor kod...prehlade i gripa; ...zaustavlja rast bakterija i virusa; ...jača imunitet; Prehlade, grip, sinuzitis, rinitis bronhitis? Pravo rešenje za Vas je...; Recite NE gripu i prehladi; Ispoljava jako direktno antivirusno i antibakterijsko dejstvo; Pojačava i stimuliše imunitet; ...u odbrani od gripa; Za prevenciju prehlade i gripa.

Da li je u pandemiji gripa A(H1N1) 2009 dovoljna mudrost potencijalnog kupca kao mehanizam uspešne odbrane od navedenih ponuda? Teško je da se u to poveruje, jer su ponude izrazito primamljive, izvanredno dobro osmišljene i predstavljene u obliku kome skoro da ne može da se odupre lice neslučno za medicinu, a možda čak i stručnjak iz te oblasti.

Mere zaštite

Borba protiv lažiranih preparata, uopšte, uključujući i onih koji se nude za prevenciju/suzbijanje pandemiskog gripa A(H1N1) 2009, nije ni laka, ni jednostavna, niti dovoljno uspešna. Toga moraju da budu svesni i zdravstveni radnici, kao i potencijalni kupci.

Kako lažiranje lekova i drugih sredstava ima vrlo velike razmere u čitavom svetu i u stalnom je porastu, SZO je pre više od dve decenije prepoznao problem i 1988. godine odlučila da započne rad na programima za prevenciju i otkrivanje lažiranih lekova³.

U cilju organizovane borbe protiv lažiranja lekova i drugih sredstava na celoj planeti, SZO je 2006. godine pokrenula međunarodnu inicijativu pod nazivom IMPACT

(International Medical Products Anti/Counterfeiting Taskforce). Ova inicijativa je podržana od strane vlada više desetina država, mnogobrojnih organizacija, regulativnih tela, policije, uključujući i Interpol, carine, zdravstvene službe, proizvođača lekova, potrošača i drugih³⁰.

I u suzbijanju proizvodnje, trgovine, transporta i upotrebe lažiranih sredstava koja se koriste u prevenciji i lečenju pandemiskog oblika gripa nužna je organizovana borba. Ovim aktivnostima u FDA bave se službe posebno oformljene za takve potrebe³¹. I u Evropskoj uniji borba protiv lažiranih lekova ima veliki značaj³². Na tom polju, pored ostalih aktivnosti, uspostavljena je saradnja između FDA i Evropske agencije za lekove³³.

Sumnju na lažiranje neizostavno pobuđuje svaka ponuda antivirusnih lekova za lečenje pandemiskog gripa (Tamiflu®), ukoliko ih nema na slobodnom tržištu (što je slučaj u najvećem broju država u svetu), sa koga su povučeni da bi se stvorile državne zalihe i obezbedila njihova pravilna raspodela u slučaju potrebe. U SAD, na primer, o lažiranom leku, FDA šalje pismena upozorenja apotekama, distributerima lekova i drugih medicinskih sredstava, lekarima i bolesnicima, a to čine i same fabrike lekova.

O mogućnostima „čarobnih“ preparata koji, inače, ne spadaju u lekove, potrebno je da se stanovništvo što detaljnije i opsežnije obaveštava, kako ne bi postalo žrtva izrazito moćnih reklamnih kampanja u kojima jedino što je neosporno to je da se kupci obmanjuju. Jer, sve tvrdnje da se bilo kojim sredstvom, što podrazumeva i dodatke hrani, sprečava, leči ili suzbija infekcija ljudi izazvana bilo kojim tipom i podtipom virusa gripa, mora da ima potporu u dobro isplaniranim i kontrolisanim kliničkim ispitivanjima. Zato je potrebno da se bolesnici, pre kupovine i početka primene svakog dijetetskog sredstva, o tome posavetuju sa lekarom¹⁶.

Protiv veoma rasprostranjene pojave da se mnoga dijetetska sredstva reklamiraju kao efikasna u zaštiti i suzbijanju gripa, pa i pandemiskog, nije moguća pojedinačna, nego je neophodna organizovana borba nadležnih državnih institucija¹.

Zaključak

Borba protiv lažiranih lekova mora da se odvija na nacionalnom i na međunarodnom nivou, a njen uspeh u vrlo velikoj meri zavisi od ekonomskih mogućnosti svake države.

Na nacionalnom nivou moraju da postoje/da se uvedu, ali i da se dosledno sprovode zakonske mere kojima se regulišu proizvodnja i promet, ali i reklamiranje lekova i sredstava koja se registrovuju kao dodaci ishrani (dijetetski proizvodi). Takođe, osoblje koje se u svom radu sreće sa lekovima, mora da se obučava i o lažiranim lekovima. To ne podrazumeva samo zaposlene u zdravstvu, nego i u drugim institucijama države, kao što su kontrola i carinjenje lekova, službe čiji je osnovni zadatak borba protiv lažiranih lekova, policija i drugo.

Neophodno je i to da se potencijalni korisnici objektivno informišu ne samo o lekovima, nego i o sredstvima koja se na tržištu pojavljuju kao dodaci ishrani (tzv. dijetetska sredstva) i da im se predoče dokazi za indikacije ovih sredstava koje se navode u reklamama, među kojima je i njihova

efikasnost u zaštiti i lečenju gripe uopšte, kao i pandemijskog A(H1N1) 2009. Svako svesno obmanjivanje bolesnika, sa svim štetnim posledicama za njega, mora da snosi sve zakonom propisane posledice.

Kako se lažirani lekovi često ilegalno unose sa mesta proizvodnje na mesto upotrebe, suzbijanje ove pojave može

da bude uspešno jedino ukoliko se uspostavi dobra međudržavna saradnja. Suzbijanje može da bude uspešnije i ukoliko zemlje sa visokim životnim standardom pruže ekonomsku i drugu vrstu pomoći siromašnim državama u njihovoj borbi protiv lažiranih lekova.

LITERATURA

1. *World Health Organization*. Impact brochure on counterfeit medicines. Geneva: WHO; 2008. pp. 1–8.
2. *World Health Organization*. Fact sheets. Counterfeit Drugs – November 2003. Available from: http://www.wpro.who.int/media_centre/fact_sheets/fs_200_311_Counterfeit+drugs.htm
3. *World Health Organization*. Counterfeit drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. World Health Organization. Available from: http://www.whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_EDM_QS_M_99.1.pdf
4. Reidenberg MM, Conner BA. Counterfeit and substandard drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69: 89–93.
5. ten Ham M. Health risks of counterfeit pharmaceuticals. *Drug Safety* 2003; 26: 991–7.
6. *United States Census Bureau*. Health Insurance Coverage. Geneva: WHO; 2006.
7. *World Health Organization*. IMPACT: counterfeit medicines: an update on estimates. Geneva: WHO; 2006 [cited 2006 November 15]. Available from: <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/TheNewEstimatesCounterfeit.pdf>
8. Caudron JM, Ford N, Henkens M, Macé C, Kiddle-Monroe R, Pinel J. Substandard medicines in resource-poor settings: a problem that can no longer be ignored. *Trop Med Int Health* 2008; 13: 1062–72.
9. Kapp C. Counterfeit drug problem “underestimated”, says conference. *Lancet* 2002; 360: 1080.
10. Operation storm and operation mamba. IMPACT. 3rd IMPACT Annual Meeting, Hammamet, Tunisia. 2006 [cited 2008 December 3-5]. Available from: <http://www.who.int/impact/resources/p EnforcementOperations2008.pdf>
11. Seiter A. Health and economic consequences of counterfeit drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 576–8.
12. Birnkrant D, Cox E. The emergency use authorization of oseltamivir for treatment of 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2009; 361(23): 2204–7.
13. Oseltamivir-resistant pandemic (H1N1) 2009 influenza virus, October 2009. *Wkly Epidemiol Rec* 2009; 84: 453–9. (English, French)
14. Cheng MH. Fake “Tamiflu” available on the internet. *Lancet Infect Dis* 2006; 6: 79.
15. FDA law enforcers protect consumers’ health. Inside the office of criminal investigations. FDA consumer health information. U.S. Food and Drug Administration; 2008 [cited 2008 August 1-4]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/EnforcementStory/EnforcementStoryArchive/UCM090311.pdf>
16. Teichman PG. Helping your patients avoid counterfeit medicines. *Fam Pract Manag* 2007; 14: 33–5.
17. *World Health Organization*. Counterfeit medicines. Geneva: WHO; 2007 [2006 November 14]. Available from: <http://www.who.int/medicines/services/counterfeit/impact/>
18. Lutter RW. Policy implications of importing drugs in the United States. [updated 2009 June 7; cited 2007 March 7]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Testimony>
19. Ize-Ludlow D, Ragone S, Bruck JS. Chemical composition of Chinese star anise (*Illicium verum*) and neurotoxicity in infants. *JAMA* 2004; 291: 562–3.
20. Wan Po AL, Farndon P, Palmer N. Maximizing the value of drug stockpiles for pandemic influenza. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 1686–7.
21. The word is out on unapproved H1N1 products. FDA consumer health information. U.S. Food and Drug Administration; 2009 [cited 2009 October 1-2]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/>
22. Yeh BT. Influenza antiviral drugs and patent law issues. 2007 [updated 2007 August 16]. Available from: http://www.ipmall.fplc.edu/hosted_resources/crs/
23. Laborde-Kummer E, Gaudin K, Joseph-Charles J, Ghayouche R, Bondis H, Dubost JP. Development and validation of a rapid capillary electrophoresis method for the determination of oseltamivir phosphate in Tamiflu and generic versions. *J Pharm Biomed Anal* 2009; 50: 544–6.
24. Office of Criminal Investigations. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ICECI/EnforcementActions/>
25. FDA Statement on fraudulent, unapproved influenza-related products. [cited 2006 January 20]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2006>
26. FDA Center for drug evaluation and research. Warning Letter. [cited 2007 February 26]. Available from: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/>
27. FDA Center for drug evaluation and research. Warning Letter. Available from: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm162118.htm>
28. FDA Center for drug evaluation and research. Warning Letter. Available from: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm166094.htm>
29. FDA Center for drug evaluation and research. Warning Letter. Available from: <http://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm173537.htm>
30. *World Health Organization*. Combating counterfeit drugs: a concept for effective international cooperation. Combating counterfeit drugs: building effective international collaboration international conference - Rome, Italy 16-18 February 2006
31. FDA pandemic influenza preparedness strategic plan. [2008 March 17]. Available from: <http://www.fda.gov/EmergencyPreparedness/Flu/ucm165686.htm>

32. European commision, enterprise and industry directorate-general. Public consultation in preparation of a legal proposal to combat counterfeit medicines for human use. Brussels; 11.03.2008. Available from:
<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/docs/>
33. Cooperation on Medicines Regulation Intensified. Cooperation on Drug Regulation Strengthened. London; 2006 [cited 2006 March 14]. Available from:
www.fda.gov/InternationalPrograms/.../ucm114344.htm

Primljen 2. XII 2009.
Revidiran 26. III 2010.
Prihvacen 12.IV 2010.



Multiple cavernous hemangiomas of the orbit: separate occurrence within a 24-year period

Multipli kavernozi hemangiomni orbite – odvojeno pojavljivanje u toku dvadeset četiri godine

Mirjana Nagulić*, Igor Nikolić*, Emilija Manojlović-Gačić†,
Milica Skender-Gazibara†

*Clinical Center of Serbia, Institute of Neurosurgery, Belgrade, Serbia;

†School of Medicine, University of Belgrade, Institute of Pathology, Belgrade, Serbia

Abstract

Background. Cavernous hemangioma is a frequent and the most common, primary, benign tumor of the orbit in adults. It is typically single and unilateral, considered not to recur after having been completely excised. Multiple orbital cavernous hemangiomas without signs of hemangiomatosis are rare. Multiple cavernous hemangiomas may recur after a complete excision and may exist with concurrent systemic tumors. Tumor recurrence is supposed to develop from vasculature that is present already in response to a proliferate stimulus. **Case report.** A 39-year old female with painless proptosis of the right orbit was found to have four orbital tumors. The first orbitotomy was performed in 1984 by excising four cavernous hemangiomas. Six years later, another, the fifth one cavernous hemangioma was totally excised from the same orbit. Nine years after the first operation, reorbitotomy was performed because of positive radiological and clinical signs of *de novo* tumor in the orbit. The operation did not confirm the tumorous tissue. The fourth orbitotomy was performed 24 years after the first operation and two cavernous hemangiomas were totally excised. **Conclusion.** This case show the possibility of cavernous hemangioma recurrence after a previously totally excised tumor, separated more than two decades. A very long follow-up of the patients operated for these benign tumor lesions is recommended.

Key words:
hemangioma, cavernous; orbit; neurosurgery;
recurrence.

Apstrakt

Uvod. Kavernozi hemangiom je čest, primarni, benigni tumor orbite kod odraslih. Obično je jedan, unilateralan. Smatra se da ne recidivira kada se u potpunosti odstrani. Multipli kavernozi hemangiomi bez znakova hemangiomatoze su retki. Oni recidiviraju i mogu biti udruženi sa sistemskim tumorima. Izgleda da recidiv tumora nastaje iz vaskularne mreže koja već postoji pod dejstvom određenih stimulativnih faktora. **Prikaz bolesnika.** Kod 39-godišnje bolesnice sa bezbolnom proptozom, dijagnostikovana su četiri tumora u konusnom prostoru desne orbite 1984. godine. U toku prve operacije potpuno su odstranjena sva četiri tumora karakteristika kavernoznog hemangioma. Šest godina kasnije potpuno je odstranjen peti kavernozi hemangiom iz ekstrakonusnog prostora. Devet godina posle prve operacije izvršena je reorbitotomija zbog radioloških znakova *de novo* tumora u retrobulbarnom prostoru, desno. U toku operacije nije nađeno tumorsko tkivo. Još dva kavernoza hemangioma odstranjena su dvadeset četiri godine posle prve operacije iz iste orbite. **Zaključak.** Prikazana bolesница pokazuje mogućnost pojave recidiva kavernoznih hemangioma i nakon prethodno potpuno odstranjenih tumora, u vremenskom intervalu od preko dvadeset godina. Sugeriše se dugotrajno praćenje bolesnika koji su operisani zbog ove vrste benignih tumorskih lezija.

Ključne reči:
hemangiom, kavernozi; orbita; neurohirurgija;
recidiv.

Introduction

Cavernous hemangioma is a frequent and the most common primary, benign tumor of the orbit in adults. It is typically single and unilateral, considered not to recur after having been completely excised¹. Multiple cavernous he-

mangiomas (MCH) are rare and may exist with concurrent systemic tumors²⁻⁴. Multiple cavernous hemangiomas may occur simultaneously or separately by long intervals¹. The orbital muscle cone lateral to the optic nerve is most frequent location of MCH. Discrete multiple tumors could appear in the apex region and cause “orbital apex syndrome”⁵. The

tumor is presumed to be a low-flow malformation or hamartoma that are present from birth and enlarging later in life. Some authors consider cavernous hemangioma as a high-flow lesion with direct antigrade flow to the venous side⁶. Interestingly, these tumors are isolated from the orbital vascular system and, therefore, do not enlarge with Valsalva maneuvers⁷. A complete excision of MCH is usually possible and surgical morbidity is low⁸⁻¹⁰. Multiple cavernous hemangiomas may recur after complete microsurgical excision^{10,11}.

Recurrence suggests that lesions develop from vasculature that is present already in response to a proliferate stimulus^{1,12}. Serial computed tomography (CT) documented a long period of slow growth, followed by a shorter interval of arrest, with eventual involution of tumor and relief of proptosis¹³. A combination of clinical signs and magnetic resonance imaging (MRI) is highly sensitive and specific for the diagnosis of orbital cavernomas. In the presence of visual deterioration clearly attributable to the tumor immediate surgery is recommended, while lesions producing solely exophthalmos can be safely followed by observation. An acute worsening of the visual function in a child due to multiple cavernous hemangiomas in the single orbit has been described^{10,14,15}.

We presented a case of unilateral seven orbital cavernous hemangiomas occurring separately within a period of 24 years.

Case report

A 39-year-old woman with painless proptosis of the right orbit that had started a year ago, was found to have four round tumors of the right orbit. They were located in intraconal intermedial space two, one in the superior extraconal and one in intraconal superlateral space. An original cranioorbitotomy, "the drawer operation", with total excision of four tumors was performed in 1984¹⁶. The histological findings confirmed a complete excision of four cavernous hemangioma. The dimensions of the tumors were in average

15 × 20 mm. The postoperative course was unremarkable with regression of proptosis and preservation of the normal vision function. Postoperative CT of the orbits showed no tumor.

Six years later the patient exhibited moderate weakness of the right superior lid. CT images showed tumor characteristics of cavernous hemangioma in supermedial intraconal space close to the bulb (Fig. 1A).

The orbitotomy was performed, and the tumor of the 12 mm in maximal diameter was completely excised and histologically confirmed to be cavernous hemangioma. The postoperative ophthalmologic findings revealed regression of upper lid weakness without tumor on postoperative MRI.

Three years after the second operation, the patient complained of the pain in orbital region. Examination revealed only a minimal increase of the right eye proptosis. Computerized tomography images showed the nonconclusive signs of tumor recurrence in medial intraconal space. We elected to follow up the patient in a short time interval. A few months later, the acute aggravation of visual function appeared. The patient exhibited progressive proptosis of the right bulb, double vision, lower vision acuity, and nonspecific periorbital pain. Computerized tomography images showed tumor-like lesion in the medial conal space. The third operation was performed in 1996. The histological findings of angiomyomatous tissue, without a clearly defined tumor tissue were found. In the postoperative course the proptosis completely reduced, but vision acuity preoperatively reduced on 20/25 of the affected eye persisted as well as pain. We lost patient for follow-up, after 1996.

The patient admitted again in October 2007. The most significant clinical sign was a marked protosis of the right eye. Exophthalmometry revealed an 8 mm proptosis on the right eye, lower vision acuity (20/30), corneal leucoma and paralysis of the upper lid. Computerized tomography and MRI showed two distinct tumors characteristic of cavernous hemangioma (Fig. 1B). The larger one was in inferomedial space within muscle cone and smaller in extraconal supermedial space of the right orbit.

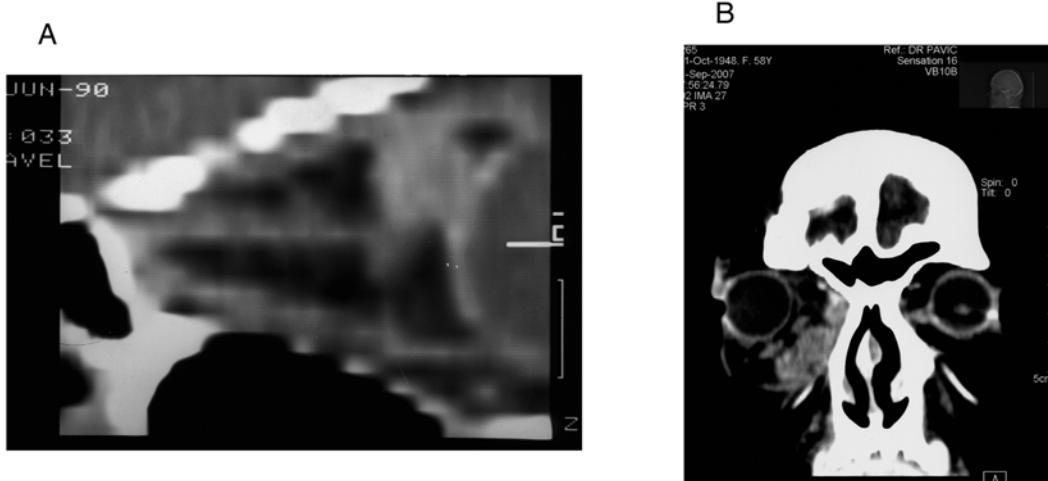


Fig. 1A – Computerized tomography of the orbit from 1990 showed fifth cavernous hemangioma; B – Magnetic resonance imaging from 2007 showed two cavernous hemangioma in the medial conal space

We proposed a new operation to the patient, emphasizing the possibility of further worsening of vision function after the operation, due to nonaccurate surgical timing. The fourth right orbitotomy was performed in 2007, and two tumors completely excised (Fig. 2A). Histological findings of the last two tumor samples confirmed blood-filled channels lined with endothelial cells and dense fibrous connective tissue - *septa* that were consistent with cavernous hemangioma for both tumors (Fig. 2B). Further aggravation of visual deficit occurred in spite of the complete preservation of the optic nerve and its vascular supply. The patient was discharged blind in the right eye.

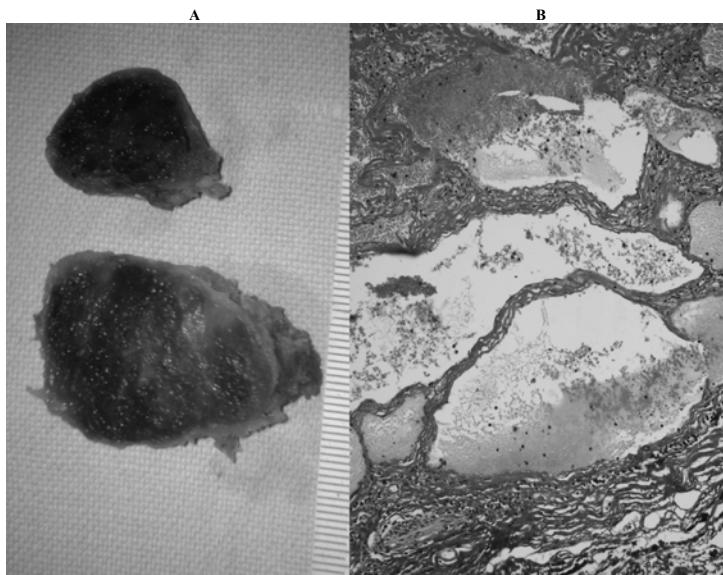


Fig. 2A – One half of two cavernous hemangiomas (small up and large down); B – Cavernous hemangioma: large endothelial-lined, blood-containing spaces separated by connective tissue septa. At the bottom the lesion has sharp demarcation from surrounding tissue (van Gieson, $\times 250$)

Discussion

Cavernous hemangioma is easy to excise in the majority of cases, even primary multifocal found during the operation^{4,9}. The appearance and course of multiple unilateral orbital tumors separated by a long period of time raise questions about the mechanism of tumor growth, as well as the role of complete vs incomplete tumor removal. The clinical course of incomplete tumor removal without the recurrence and evidence of tumor slow growth even involution in nonoperated case underlines the significance of this hypothesis^{1,9,12,13}. The occurrence of multiple tumors recurrence in

the single orbit after a total one-tumor excision fifteen years earlier is possible¹¹.

Orbital cavernous hemangioma expressed tumor growth factor bFGF (basic fibroblast growth factor) which can stimulate the growth of endothelial cells and vascular smooth muscle cells, suggesting that bFGF may participate in the growth of orbital cavernous hemangioma¹⁷. Tumor sex steroid receptors are present and may be related to the growth¹⁸. It is known that cavernous hemangiomas grow during pregnancy, suggesting a hormone dependant mechanism controlling the tumor growth¹⁹.

The operative and histological findings and postoperative radiological investigation of the patient showed that the first four tumors were completely excised. It is unlikely that the fifth confirmed cavernous hemangioma was a result of recurrence due to tumors remnants. After a complete excision of the fifth tumor we came to a conclusion that it was a multiple cavernous hemangioma in the single orbit separated by a six-year period. According to the results of radiological and operative findings obtained through 1993 to 2007, the possibility of a multiple cavernous hemangioma recurrence from the small tumors, hidden in the inferomedial conal space, could not be excluded. The blindness of the right eye that occurred after the fourth operation, was probably of ischaemic origin, because the anatomical integrity of the optic nerve sheath was fully preserved.

After a period of 24-year-follow-up, four operations and seven unilateral cavernous hemangiomas of the single orbit totally excised, there remains a question whether the presented patient developed *de novo* multiple cavernous hemangioma separated by a long time intervals after previously totally tumor excised, or it was a case of multifocal tumor recurrence from remnants or small hide tumors. The role of tumor growth factor and sex steroid receptors seem to be very important.

Conclusion

The orbital cavernous hemangioma should be followed carefully for a long time, both after completely and incompletely excised and incidentally found tumors.

R E F E R E N C E S

- Henderson JW, Farow GM, Garrity JA. Clinical course of an incompletely removed cavernous hemangioma of the orbit. Ophthalmology 1990; 97(5): 625–8.
- Limawararut V, Davis G, Crompton J, Leibovitch I, Selva D. Recurrent multiple cavernous hemangioma of the orbit in association with systemic tumors. Am J of Ophthalmology 2006; 141(5): 943–45.
- Chang E, Rubin P. Bilateral multifocal hemangiomas of the orbit in the blue rubber bleb nevus syndrome. Ophthalmology 2002; 109(3): 537–41.

4. *Wolin MJ, Holds JB, Anderson RL, Mamalis N.* Multiple orbital tumors were cavernous hemangioma. *Ann Ophthalmol* 1990; 22: 426–8.
5. *Kashkouli MB, Imani M, Tarrasoly K, Kadivar M.* Multiple Cavernous hemangiomas presenting as orbital apex syndrome. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery*; 2005; 21(6): 461–3.
6. *Rootman J.* Vascular malformations of the orbit: hemodynamic concepts. *Orbit* 2003; 22 (2): 103–20.
7. *Herter T, Bennefeld H, Brandt M.* Orbital cavernous hemangiomas. *Neurosurgery Rev* 1988; 11: 143–7.
8. *McNab AA, Wright JE.* Cavernous hemangiomas of the orbit. *Clinical Experimental Ophthalmology* 2007; 17(4): 337–45.
9. *Scheurle A, Seiner H, Koling G, Kunze S, Aschof A.* Treatment and long-term outcome of patients with orbital cavernomas. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(2): 237–44.
10. *Kennedy DW.* Endoscopic resection of a venous hemangioma of the optic nerve sheath. *Ear Nose Throat J* 2005; 84: 586–92.
11. *Tamašauskas A, Deltuva V, Mickiene B, Lakauskiene R.* Multiple cavernous hemangiomas in the orbit. The case report. *Acta Medica Lituanica* 2003; 10(1): 45–8.
12. *De Lacre MD, Lee KJ.* Carotid body tumors, vascular anomalies and tumors of the jaws. In: *Lee KJ* editor. *Essential otorhinolaryngology head neck surgery.* 8 th ed. NewYork: McGraw Hill; 2003. pp. 658–81.
13. *Harris GJ, Jakobiec FA.* Cavernous hemangioma of the orbit. *J Neurosurg* 1979; 51: 219–28.
14. *Neto FC, Lopes A, Filhom M, Catanoce A, Filho JMC, DeOliveira E.* Giant cavernoma of the orbit. Clinical and surgical considerations. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65(4-A): 992–5.
15. *Bhattacharjee K, Bhattacharjee H, Deka A.* Acute progressive multiple cavernous hemangiomas of the orbit in a child. A case report. *Orbit* 2007; 26(2): 117–9.
16. *Nagulić I.* Neurosurgical approach to the orbit [doctoral thesis]. Belgrade: School of Medicine; 1980. (Serbian)
17. *Nagasaki M, Naganuma H, Sato HE.* Growth potential of orbital cavernous hemangioma suggested by vascular endothelial growth factor and its receptor flk-1. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2007; 47(1): 5–10.
18. *Briscoe D, Rosen E, Nesher R, Kidron D.* Progesterone receptor and C-kit expression in orbital cavernous hemangioma. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84 S(239): 163.
19. *Zauberberg H, Feinsoid M.* Orbital hemangioma growth during pregnancy. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1970; 48(5): 929–33.

Received on March 3, 2009.

Revised on October 19, 2009.

Accepted on October 26, 2009.



Diferencijalnodiagnostički problem plućnih promena kod ulceroznog kolitisa

Differential diagnosis problem of pulmonary changes in ulcerative colitis

Mirna Djurić*, Djordje Považan*, Svetozar Sečen†, Jelena Jović*

*Institut za plućne bolesti Vojvodine, Sremska Kamenica, Srbija;

†Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Apstrakt

Uvod. Inflamatorne bolesti creva udružene su sa ekstra-intestinalnim, pa i plućnim manifestacijama. U terapiji ovih crevnih bolesti primenjuju se sulfasalazin i mesalazin, ali oni mogu izazvati alergijske i štetne efekte, među kojima i hipersenzitivni pneumonitis. **Prikaz slučaja.** Kod bolesnice stare 20 godina, zbog bolova u trbušu i kašastih stolica, urađena je kolonoskopija. Utvrđen je ulcerozni kolitis i primenjen mesalazin. Pored sluzavih i krvavih stolica, javljali su se sufebrilnost, svu kašalj i obostrane plućne promene. Bronhološkom obradom dokazana je pneumonija u organizaciji i intersticijumska pneumonija. I pored terapije antibioticima, kortikosteroidima i mesalazinom, svu kašalj, febrilnost i prisustvo krvavih stolica perzistirali su, uz obostrane nehomogene promene plućnog parenhima. Nakon ukidanja mesalažina nastale su kliničke tegobe i plućne promene. **Zaključak.** Plućne promene kod bolesnika sa ulceroznim kolitismogu predstavljati diferencijalnodiagnostički problem. Kod prikazane bolesnice one su shvaćene kao intersticijumska pneumonitis koji se viđa u ulceroznom kolitisu. Međutim, naknadno je pokazano da su one najverovatnije alergijska reakcija na mesalazin.

Abstract

Introduction. Inflammatory intestinal diseases are often accompanied with extraintestinal and even pulmonary manifestations. The treatment of these intestinal diseases includes sulphasalazine and mesalazine, which may have undesirable allergic and other side effects, including hypersensitive pneumonitis. **Case report.** Having performed colonoscopy due to abdominal pains and mushy stools, the diagnosis of ulcerous colitis was established in a 20-year old female patient and the treatment with mesalazine initiated. However, the patient developed slimy and bloody stools, slightly increased body temperature, dry cough and bilateral lung lesions. The bronchological exploration established interstitial and organizing pneumonia. Despite the treatment with antibiotics, corticosteroids and mesalazine, dry cough, fever and bloody stools persisted, accompanied with bilateral inhomogeneous lesions of the pulmonary parenchyma. Upon discontinuation of the treatment with mesalazine, clinical symptoms and pulmonary lesions disappeared. **Conclusion.** The differential diagnosis of pulmonary lesions in patients with ulcerous colitis may be a problem. In the reported case, pulmonary lesions were interpreted as interstitial pneumonitis accompanying ulcerous colitis. However, they are most probably a consequence of allergic response to mesalazine.

Ključne reči:

kolitis, ulcerativni; dijagnoza, diferencijalna; alveolitis, alergijski, spoljni; mesalamin.

Key words:

colitis, ulcerative; diagnosis, differential; alveolitis, extrinsic, allergic; mesalamine.

Uvod

Inflamatorna bolest creva (IBC) je idiopatska i hronična intestinalna inflamacija. Ulcerozni kolitis (UK) i Crohnova bolest (CB) dva su glavna oblika IBC¹.

Inflamatorne bolesti creva udružene su sa različitim ekstra-intestinalnim manifestacijama, a više od trećine bolesnika ima bar jednu. To su dermatološke, reumatološke, očne, hepatobilijarne, urološke manifestacije, kao i tromboembolijske komplikacije, duboke venske tromboze, cerebrovaskularni

inzulti, osteoporiza, amilidoza. Kardiopulmonalne komplikacije su endokarditis, miokarditis, pleuropoperikarditis i intersticijumska bolest pluća¹.

Lečenje obuhvata primenu 5-aminosalicilne kiseline (5-aminosalicylic acid – 5-ASA, mesalazin ili mesalamin) i glikokortikoida (GK) uz eventualne imunosupresive ili, pak, hirurški zahvat. Sulfasalazin efikasno izaziva i održava remisiju u blagom i srednjem aktivnom UK i CB, ali se mogu ispoljiti njegovi neželjeni efekti, kao što su glavobolja, anoreksija, mučnina, povraćanje, hepatitis, agranulocitoza, hipersen-

zitivni pneumonitis, pankreatitis. Noviji aminosalicilati oslobođaju više farmakološki aktivne supstance sulfasalazina (5-ASA) na mestu aktivne bolesti u crevu, sa ograničenim toksičnim sistemskim efektima¹.

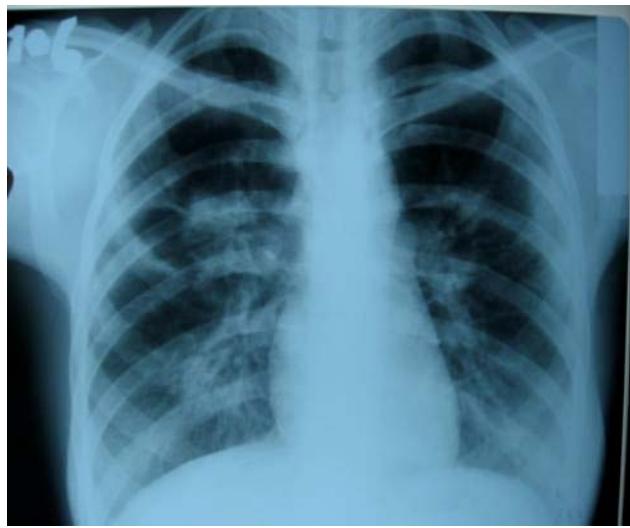
Cilj rada bio je da se prikaže bolesnica sa ulceroznim kolitism koja je alergijski reagovala na primenu mesalazina.

Prikaz slučaja

Bolesnica, stara dvadeset godina, hospitalizovana je u Institut za plućne bolesti Vojvodine (IPBV), Sremska Kamenica, aprila 2007. radi dijagnostike obostranih zasenčenja na radiogramu grudnog koša.

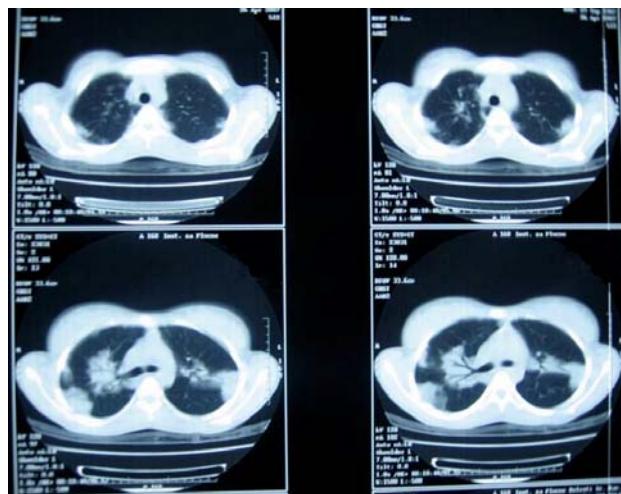
Anamnistički, utvrđeno je da je tri godine imala anemiju, a četiri meseca bolove u trbuhi i dve do tri kaštaste stolice na dan. Zbog ovih tegoba marta 2007. urađena je kolonoskopija i celom dužinom debelog creva videna je hipermična i vulnerabilna sluznica, sa mnoštvom ulceracija koje su bioptirane. Patohistološki nalaz ukazao je na ulcerozni kolitis, te se počelo sa primenom mesalazina (oralno, tablete od 500 mg, 3 × 3 dnevno i klizma 1 × 1 dnevno). Dnevno je imala 4–6 sluzavih i krvavih stolica, a tri nedelje nakon početka terapije mesalazinom javila se supfebrilnost i suvi kašalj. Gastroenterolog je ponovo prepisao mesalazin (oralno, tablete od 500 mg, 3 × 3 i klizmu 1 × 1 dnevno) uz metilprednizolon (parenteralno, intravenski 40 mg dnevno uz klizmu 20 mg dnevno), a zbog obostranih plućnih promena bolesnica je uzimala antibiotike (cefalosporin, metronidazol, hinalon). Zbog progresije obostranih plućnih promena upućena je u IPBV.

Pri prijemu bila je febrilna (38°C), bleda, dehidrirana, malaksala sa nadražajnim kašljem. Na radiogramu grudnog koša obostrano, parahilarno videla su se nehomogena konfluentna zasenčenja (slika 1).



Sl. 1 – Radiogram grudnog koša pri prijemu

Na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) grudnog koša, uočene su obostrano hiperdenzne polimorfne promene tipa zapaljenjskih lezija sa vazdušnim bronhogramom. Pojedine promene bile su pleuralno smeštene, najizraženije u gornjim lobusima (slika 2).



Sl. 2 – Kompjuterizovana tomografija grudnog koša pri prijemu

Gasna analiza bila je uredna, a u plućnoj funkciji nađen je restriktivni poremećaj ventilacije (FVC-34% FEV1-37%). Sedimentacija eritrocita (98/-) bila je ubrzana. Vrednosti C-reaktivnog proteina ($> 100 \text{ mg/L}$) i fibrinogena ($8,5 \text{ g/L}$) bile su povišene. Krvna slika pokazala je anemiju, a gvožđe u serumu bilo je na donjoj granici referentnih vrednosti. Citologija sputuma ukazala je na kataralni eksudat. Hemokulture i urinokulture bile su negativne. Stolica je bila negativna na parazite i na *Clostridium difficile*. Stolica i urin bili su negativni na *Mycobacterium tuberculosis*. Ultrazvučni pregled gornjeg abdomena i male karlice bio je uredan.

Bolesnica je bronhoskopirana, endoskopski nalaz bio je uredan, a kateterbiopsija iz desnog gornjeg režnja ukazala je na pneumoniju u organizaciji, a transbronhijalna biopsija pluća iz desnog gornjeg režnja na intersticijumsku pneumoniju. Sputum i kateterbioptični materijal direktnom baciloskopijom i kulturama bili su negativni na tuberkulozu i bez porasta bakterija i gljivica. U bronhoalveolarnoj lavaži (BAL) iz srednjeg režnja utvrđeno je 60% makrofaga, 23% neutrofilnih granulocita, 9% limfocita, 5% cilindričnih ćelija i 3% eozinofilnih granulocita.

Primenjeni su antibiotici uz kortikosteroide, antacide, terapiju za ulcerozni kolitis (mesalazin i metilprednizolon – tablete i klizme). I pored primenjene terapije, perzistirali su suvi i nadražajni kašalj uz febrilnost ($37,5\text{--}38,5^{\circ}\text{C}$), malakslost i prisustvo 3–4 krvave stolice na dan. Kontrolnom kolonoskopijom utvrđena je visoka aktivnost osnovne bolesti. Na kontrolnom radiogramu grudnog koša perzistirali su obostrana nehomogena konfluirana zasenčenja pretežno gornjih partijs (slika 3).

Promene u plućima inicijalno su shvaćene kao posledica intersticijumske pneumonitea koji se može videti u ulceroznom kolitisu sa mogućom sekundarnom infekcijom. Naknadno je zaključeno da je bolesnica alergijski reagovala na unošenje mesalazina te da plućne promene govore u prilog alergije na mesalazin. Nastavljen je prednizonom (Pronison® tablete, 40 mg dnevno, sa postepenim smanjivanjem za 5 mg svakih deset dana), uz kortikosteroidne klizme i kotrimoksazol (2×2 tablete, 7 dana), ali bez mesalazina.



Sl. 3 – Kontrolni radiogram grudnog koša

Kašalj, otežano disanje i febrilnost prestali su odmah po ukidanju mesalazina. Kontrolna krvna slika i laboratorijske analize bile su uredne, a markeri inflamacije u padu. Kontrolna SaO₂ bila je 99%, a kontrolna spirometrija je poboljšana (FVC 77%, FEV¹ 77%). Kontrolni radiogram grudnog koša bio je uredan i bolesnica je otpuštena kući bez simptoma (slika 4).



Sl. 4 – Uredan radiogram grudnog koša pred otpust

Diskusija

Kod naše bolesnice sa UK, obostrane plućne promene i respiratorni simptomi uz febrilnost perzistirali su i pored primene antibiotika i glikokortikoida, a potpuno su isčepljen nakon ukidanja mesalazina.

Ekstraintestinalne manifestacije IBC mogu da predstavljaju diferencijalnodijagnostički problem, što ističu i autori

iz Italije, prikazujući bolesnika koji je imao UK, a razvio pleuropneumoniju levo i pneumonitis desno².

Ukoliko se tokom uzimanja mesalamina razvijaju plućni simptomi, diferencijalnodijagnostički mora se misliti i na plućna oštećenja uzrokovana ovim lekom, što potvrđuje i naš slučaj, kao i brojni autori u svojim prikazima.

Plućna toksičnost udružena sa 5-ASA je retka, ali su u literaturi prikazani slučajevi UK, lečeni 5-ASA, kod kojih su se razvili respiratorni simptomi u vidu otežanog disanja i kašla, uz febrilnost, eozinofiliju, obostrane plućne infiltrate i akutni pneumonitis. Nakon ukidanja 5-ASA, a uvođenja glukokortikoida, simptomi su prestali uz kompletну rezoluciju plućnih oštećenja³⁻⁶.

Autori opisuju kliničke, radiološke i patološke manifestacije nastale zbog plućnih oštećenja uzrokovanih mesalazinom. Iako su plućna oštećenja uzrokovana mesalazinom retka kod bolesnika sa IBC, respiratorni simptomi uz promene na radiogramu grudnog koša mogu se javiti nekoliko dana ili pak godina nakon početka terapije, a plućna oštećenja mogu biti u vidu hronične intersticijumske pneumonije⁷.

U literaturi su opisani slučajevi UK kod kojih se nakon dvo- ili tromesečne terapije mesalazinom, razvila febrilnost, kašalj, otežano disanje, uz obostrane plućne infiltrate i eozinofilnu pneumoniju potvrđenu plućnom biopsijom. Obustavljanjem mesalazina, sa ili bez davanja glukokortikoida, isčešavaju i klinički simptomi i plućni infiltrati⁸⁻¹⁰.

Ispitivana su plućna oštećenja kod 82 bolesnika sa IBC (30 bolesnika sa UK i 52 bolesnika sa CB) uz kontrolnu grupu od 60 osoba. Oštećenje plućne funkcije i intesticijalna plućna oštećenja bila su znatno češća kod bolesnika sa IBC u poređenju sa kontrolnom grupom¹¹.

Mesalazin može uzrokovati hipersenzitivni pneumonitis i kod bolesnika sa CB, što pokazuje prikaz bolesnika sa CB koji je lečen prednizonom i mesalazinom, pri čemu su se razvili respiratorna oštećenja i febrilnost, koja je nestala nakon ukidanja mesalazina¹².

Jasno je da mesalazin ima pozitivan efekat u lečenju UK, mada su prikazani štetni efekti, kao intersticijumski pneumonitis, ali su ove reakcije većinom reverzibilne nakon ukidanja terapije¹³.

Zaključak

Plućne promene kod bolesnika sa ulceroznim kolitisom mogu predstavljati diferencijalnodijagnostički problem.

Promene u plućima kod prikazane bolesnice najverovatnije su bile posledica intersticijumskog pneumonitisa nastalog kao alergijska reakcija na unošenje mesalazina. Odmah po ukidanju mesalazina kliničke tegobe su prestale, a kontrolni radiogram grudnog koša bio je uredan.

LITERATURA

- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw Hill 2004. p. 1679–92.
- Actis GC, Ottobrelli A, Baldi S, Scappaticci E, Modena V, Fusaro E, et al. Mesalamine-induced lung injury in a patient with ulcerative colitis and a confounding autoimmune background: a case report. Mt Sinai J Med 2005; 72(2): 136–40.
- Bitton A, Peppercorn MA, Hanrahan JP, Upton MP. Mesalamine-induced lung toxicity. Am J Gastroenterol 1996; 91(5): 1039–40.

4. Zamir D, Weizman J, Zamir C, Fireman Z, Weiner P. Mesalamine-induced hypersensitivity pneumonitis. *Harefuah* 1999; 137(1–2): 28–30, 87, 86.
5. Radwan P, Łupina T, Radwan-Kwiatek K, Milanowski J. Pulmonary complications in patient with ulcerative colitis, treated with 5-aminosalicylic preparations. *Pneumol Alergol Pol* 2006; 74(2): 224–6.
6. Hakoda Y, Aoshima M, Kinoshita M, Sakurai M, Ohyashiki K. A case of eosinophilic pneumonia possibly associated with 5-aminosalicylic acid (5-ASA). *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* 2004; 42(5): 404–9.
7. Foster RA, Zander DS, Mergo PJ, Valentine JF. Mesalamine-related lung disease: clinical, radiographic, and pathologic manifestations. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9(5): 308–15.
8. Pérez C, Errázuriz I, Brockmann P, González S, Cofré C. Eosinophilic pneumonia caused by mesalazine. Report of one case. *Rev Med Chil* 2003; 131(1): 81–4.
9. Sossai P, Cappellato MG, Stefani S. Can a drug-induced pulmonary hypersensitivity reaction be dose-dependent? A case with mesalamine. *Mt Sinai J Med* 2001; 68(6): 389–95.
10. Tanigawa K, Sugiyama K, Matsuyama H, Nakao H, Kohno K, Komuro Y, et al. Mesalazine-induced eosinophilic pneumonia. *Respiration* 1999; 66(1): 69–72.
11. Kuzela L, Vavrecka A, Prikazska M, Drugda B, Hronec J, Senkova A, et al. Pulmonary complications in patients with inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1999; 46(27): 1714–9.
12. Svirid S, Gafanovich I, Kramer MR, Tsuang E, Ben-Chetrit E. Mesalamine-induced hypersensitivity pneumonitis. A case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24(1): 34–6.
13. Moss AC, Peppercorn MA. The risks and the benefits of mesalamine as a treatment for ulcerative colitis. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6(2): 99–107.

Primljen 4. III 2009.
Revidiran 23. III 2009.
Prihvaćen 23. V 2009.

UPUTSTVO AUTORIMA

Vojnosanitetski pregled (VSP) objavljuje radove koji ranije nisu nigde publikovani, niti predati za publikovanje redosledom koji određuje urediščki odbor. Uz rad, na posebnom listu, treba dostaviti izjavu da rad do sada nije (ili je delimično) objavljen ili prihvaćen za štampu u drugom časopisu; potpis svih 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, Crnotravska 17, 11040 Beograd.

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

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

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

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

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

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

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

Priprema rada

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

1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

2. Apstrakt i ključne reči

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

3. Tekst članka

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

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

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

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

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

Literatura

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

Primeri oblike referenci:

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

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

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

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

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

Tabele

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

Ilustracije

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

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

Skraćenice i simboli

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

Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji ili na sajtu: www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/uputstvo_za_autore.pdf.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

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

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

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

DiMaio VJ. *Forensic Pathology*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2001.
Blinder MA. Anemia and Transfusion Therapy. In: Ahya NS, Flood K, Paranjithi S, editors. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 30th edition. Boston: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 413–428.

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

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

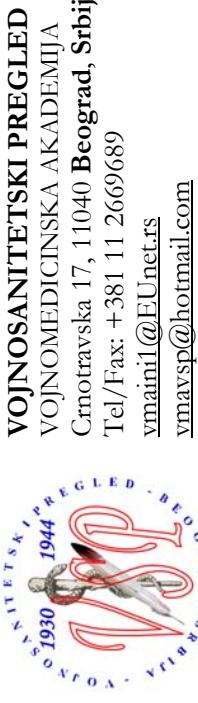
Figures are submitted in triplicate, and for the final version also on diskette/CD. Photos should be sharp, glossy black and white photographic prints, not larger than 203 × 254 mm. Letters, numbers, and symbols should be clear and even throughout and of sufficient size that when reduced for publication, 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 AKADEMIIA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@EUnet.rs
vnavsp@hotmail.com

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva.

Godišnja preplata za 2010. 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**. Upplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti лично ili poštom (pismom, faksom, e-mail-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguće je i preplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva.

Godišnja preplata za 2010. 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**. Upplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti лично ili poštom (pismom, faksom, e-mail-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguće je i preplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove
Jedinstveni matični broj građana
Poreski identifikacioni broj (PIB)
za ustanove
Mesto
Ulica i broj
Telefon / telefaks

Preplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):

- Lično. Dokaz o preplati dostavljam uz ovu prijavu.
- Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih priradležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).
- Virmanom po priјemu profakture.

Ime i prezime ili naziv ustanove
Jedinstveni matični broj građana
Poreski identifikacioni broj (PIB)
za ustanove
Mesto
Ulica i broj
Telefon / telefaks

Prijava na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):

- Lično. Dokaz o preplati dostavljam uz ovu prijavu.
- Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih priradležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).
- Virmanom po priјemu profakture.

Datum _____
Potpis _____

