

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia



Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2010; October vol. 67 (No. 10): pp. 795-876.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

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

ИЗДАВАЧ

Управа за Војно здравство МО Србије

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

проф. dr sc. pharm. **Мирјана Антуновић**
проф. dr sc. med. **Бранко Глигић**, пук.
проф. dr sc. med. **Мирјана Животић-Вановић**
проф. dr sc. med. **Миодраг Јевтић**, генерал-мајор
dr **Младен Миливојевић**, пук.
прим. dr **Милорад Рабреновић**, пук.
проф. dr sc. med. **Небојша Станковић**, пук.
доц. dr **Вељко Тодоровић**, бригадни генерал (председник)
проф. dr sc. med. **Мирољуб 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. Sheinkop** (USA)
Prof. **Hitoshi Shiozaki** (Japan)
Prof. **H. Ralph Schumacher** (USA)
Prof. **Miodrag Stojković** (UK)
Assist. Prof. **Tibor Tot** (Sweden)

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Уредници:

проф. dr sc. med. **Бела Балит**
проф. dr sc. stom. **Злата Бркић**
проф. dr sc. med. **Милан Вишњић**
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 Мандић-Гајић**
проф. dr sc. med. **Драган Микић**, пук.
проф. dr sc. med. **Дарко Мирковић**
доц. dr sc. med. **Слободан Обрадовић**, мајор
академик **Миодраг Остојић**
проф. dr sc. med. **Предраг Пешко**, FACS
академик **Ђорђе Радак**
проф. dr sc. med. **Ранко Ранчевић**, 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 Шуљбагић**



Технички секретар уређивачког одбора
dr Маја Марковић

РЕДАКЦИЈА

mg sc. med. dr Соња Андрић-Кривокућа, dr Снежана
Јанковић, dr Маја 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 Стајић, Весна Тотих, Јелена Васил

Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнотравска 17, поштански 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: vmainil@EUnet.rs (главни и одговорни уредник) и vmavsp@hotmail.com (редакција).

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

Часопис излази дванаест пута годишње. Претплате: жиро рачун код Управе за јавна плаћања у Београду бр. 840-941621-02 – ВМА (за Војносанитетски преглед), ПИБ 102116082. 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

Military Health Department, Ministry of Defence, Serbia

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

Assoc. Prof. **Mirjana Antunović**, BPharm, PhD
Col. Assoc. Prof. **Nikola Filipović**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Branko Gligić**, MD, PhD
Major-General, Prof. **Miodrag Jevtić**, MD, PhD
Col. **Mladen Milivojević**, MD
Col. **Milorad Rabrenović**, MD
Col. Prof. **Nebojša Stanković**, MD, PhD
Brigadier General Assist. Prof. **Veljko Todorović**, MD, PhD
(Chairman)
Col. Assoc. Prof. **Miroljub Trkuljić**, MD, PhD
Prof. **Mirjana Životić-Vanović**, MD, PhD

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

Prof. **Bela Balint**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Zlata Brkić**, DDM, PhD
Assoc. Prof. **Snežana Cerović**, MD, PhD
Col. Prof. **Miodrag Čolić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Radoje Čolović**, MD, PhD, MSAAS
Col. Assoc. Prof. **Aleksandar Đurović**, MD, PhD
Assist. Prof. **Branka Đurović**, MD, PhD
Prof. **Borisav Janković**, MD, PhD
Assist. Prof. **Lidija Kandolf-Sekulović**, MD, PhD
Prof. **Vladimir Kanjuh**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Vladimir Kostić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Zvonko Magić**, MD, PhD
Col. Prof. **Đoko Maksić**, MD, PhD
Assist. Prof. **Gordana Mandić-Gajić**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Dragan Mikić**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Darko Mirković**, MD, PhD
Major, Assist. Prof. **Slobodan Obradović**, MD, PhD
Prof. **Miodrag Ostojić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS
Prof. **Đorđe Radak**, MD, PhD, MSAAS
Col. Assoc. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Predrag Romić**, MD, PhD
Col. Prof. **Vojkan Stanić**, MD, PhD
Assist. Prof. **Dara Stefanović**, MD, PhD
Col. Prof. **Dušan Stefanović**, MD, PhD
Prof. **Milan Višnjjić**, 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: vmavsp@hotmail.com

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

The Journal is published monthly. Subscription: account in Uprava za javna plaćanja in Belgrade. Giro Account No. 840-941621-02 – VMA (za Vojnosanitetski pregled), PIB 102116082. To subscribe from abroad phone to +381 11 3608 997. Subscription prices per year: individuals 4 000.00 Din, and institutions 8 000,00 Din in Serbia, and foreign subscribers 150 €.



SADRŽAJ / CONTENTS

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

- Branislava Radović, Svetislav Tatić, Emilija Krajnović Jakšić, Ruben Han*
Citološki nalaz kod scintigrafski afunkcijskih čvorova štitaste žlezde
 Cytological findings in scintigraphically nonfunctioning thyroid nodules 797
- Irena Čojbašić, Lana Mačukanović-Golubović*
Hematopathologic and cytogenetic findings in imatinib mesylate treated chronic myelogenous leukemia patients: 2.5 years' experience
 Hematopatološki i citogenetski nalaz kod bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom lečenih imatinib-mesilatom: 2,5 godine iskustva 802
- Ivana Babović, Snežana Plešinac, Zoran Radojičić, Jasna Opalić, Rajka Argirović, Zorica Mladenović-Bogdanović, Darko Plećaš*
Vaginalni porođaj vs carski rez u terminskom karličnom porođaju
 Vaginal delivery versus cesarean section for term breech delivery 807
- Branka Trifković, Aleksandar Todorović, Vojkan Lazić, Miroslav Draganjac, Nemanja Mirković, Bojan Jokić*
Preciznost optičkih metoda skeniranja Cerec[®]3D sistema u postupku izrade keramičkih inleja
 Accuracy of optical scanning methods of the Cerec[®]3D system in the process of making ceramic inlays 812
- Slobodan Janković, Dragica Bojović, Dubravka Vukadinović, Elmedina Daglar, Marija Janković, Dragomir Laudanović, Vladan Lukić, Vesna Mišković, Zorica Potpara, Ivana Projović, Vesna Čokanović, Nadežda Petrović, Marko Folić, Viktorija Savić*
Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis
 Faktori rizika od nastanka rekurentne vulvovaginalne kandidijaze 819
- Sandra Radenković, Milan Brajović, Gordana Konjević, Kristina Gopčević*
Aktivnost želatinaza A i B u serumu bolesnika u različitim stadijumima koronarne bolesti
 Gelatinases A and B activities in the serum of patients with various coronary artery disease stages 825
- Ivana Tadić, Ljiljana Tasić, Brižita Djordjević, Tatjana Kundaković, Milan Rakić, Nataša Bogavac-Stanojević*
Analiza upotrebe dijetetskih suplemenata za smanjenje telesne mase
 Analysis of the consumption of dietary supplements for weight loss 831
- Stojanka Arsić, Predrag Perić, Miloš Stojković, Dragana Ilić, Miodrag Stojanović, Zorica Ajduković, Strahinja Vučić*
Komparativna analiza linearnih morfometrijskih parametara humane mandibule dobijenih direktnim i indirektnim merenjem
 Comparative analysis of linear morphometric parameters of the humane mandibula obtained by direct and indirect measurement 839

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

Branko Ristić, Zoran Popović, Dragan Adamović, Goran Devedžić

Izbor biomaterijala u ortopedskoj hirurgiji

Selection of biomaterials in orthopedic surgery 847

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Katarina Janković Terzić, Vera Begić, Bojana Dačić Krnjaja

Oftalmološki profil bolesnika sa HIV/AIDS-om

Ophthalmological profile of patients living with HIV/AIDS 856

Miloš Kuzmanović, Borisav Janković, Nada Rašović-Gvozdenović, Jelena Martić, Olivera Šerbić

Hemophilia in the newborn without family history – pattern of clinical presentation of three patients

Hemofilija kod novorođenčadi sa negativnom porodičnom anamnezom – klinički prikaz tri bolesnika 861

Darko Antić, Marija Denčić-Fekete, Dragica Tomin, Irena Djunić

Monosomy 12 and deletion of 13q34 in a case of chronic lymphocytic leukemia with concomitant lung cancer

Monozomija 12 i delecija 13q34 kod bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom i istovremenim karcinomom pluća 864

Rade Milić, Goran Plavec, Marko Stojisavljević, Ilija Tomić, Sanja Šarac

Mounier-Kuhn-ov sindrom

The Mounier-Kuhn syndrome 867

IZVEŠTAJ SA STRUČNOG SKUPA / SCIENTIFIC MEETING REPORT

Silva Dobrić

X Kongres Udruženja toksikologa Srbije

X Congress of the Association of Toxicologists of Serbia 871

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 873



Međunarodni beogradski sajam knjiga, koji se tradicionalno održava svake godine krajem oktobra, beleži iz godine u godinu sve veći broj izdavača i posetilaca. Ove godine, u terminu od 25. do 31. oktobra, održaće se 55. put pod sloganom „Pamet u glavu“. Biće to prilika, između ostalog, za razgledanje i nabavku najnovijih naslova iz medicinske naučne publicistike za brojne posetioce iz zemlje i okruženja.

The International Belgrade Book Fair, traditionally held every year at the end of October, has been recording more and more publishers and visitors from year to year. This year, in a period October 25–31, the fair will be organized 55th time under motto “Be smart”. For a number of visitors from Serbia and neighbouring countries it will be an occasion for, among other things, looking at and purchasing the newest titles of medical scientific publications.



Citološki nalaz kod scintigrafski afunkcijskih čvorova štitaste žlezde

Cytological findings in scintigraphically nonfunctioning thyroid nodules

Branislava Radović*, Svetislav Tatić†, Emilija Krajnović Jakšić‡,
Ruben Han‡

*Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini, Kosovska Mitrovica, Srbija; †Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za patologiju, Beograd, Srbija; ‡Klinički Centar Srbije, Institut za nuklearnu medicinu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Centralno mesto u proceni nodoznih promena štitaste žlezde zauzima aspiraciona punkcija tankom iglom (APTI). Scintigrafija tireoideje često se koristi u dijagnostičkom algoritmu nodusa. Za manje od 5% ispitivanih čvorova pokaže se da su maligni. Scintigrafski, nodusi se mogu klasifikovati kao funkcionalni i nefunkcionalni. Procenjuje se da je rizik od maligniteta kod afunkcijskog nodusa od 8 do 25% i veći. Aspiraciona punkcija ima 100% specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost. Cilj rada bio je da se prikaže distribucija citoloških nalaza u scintigrafski afunkcijskim nodusima štitaste žlezde kod bolesnika kod kojih je učinjena aspiraciona punkcija zbog uočene „nefunkcionalnosti“ nodusa pri scintigrafiji. **Metode.** Prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 112 bolesnika, 104 žene i 8 muškaraca, koji su u periodu od januara 2006. do avgusta 2008. bili podvrgnuti scintigrafiji štitaste žlezde, zbog prethodno dijagnostikovanih nodusa. Scintigrafija je učinjena oko pola sata posle *in vivo* aplikacije 74 MBq natrijum-pertehtetata. Scintigrami su dobijeni upotrebom *pin hole* kolimatora. Scintigrami su procenjivani vizuelno, a odsustvo u nakupljanju radiofarmaka ocenjeno je kao afunkcijski nodus. Kod takvih nodusa izvršena je APTI, a dobijeni sadržaj citološki je obrađen. **Rezultati.** U scintigrafski afunkcijskim nodusima nađeni su tkivo koloidne strume, tkivo čiste štitaste žlezde, pravilno tkivo žlezde, čist koloid, kao i tkivo folikulske lezije, oksifilne lezije, papilarnog karcinoma i limfocitnog tireoiditisa. Citološki nalaz afunkcijskih nodusa bio je najčešće *struma colloidescystica* (52%). Ukupno 70% punktiranih nodusa pripadalo je ženama. Pet citoloških nalaza podvrgnuto je patohistološkoj analizi. **Zaključak.** Citološki nalaz funkcijskih nodusa određuje često vitalnu odluku o radikalnoj terapiji, a naši preliminarni rezultati ukazuju na potrebu rutinske primene APTI u nuklearno-medicinskoj praksi.

Ključne reči:

gušavost, nodozna; scintigrafija; organoteknetijumska jedinjenja; citologija; dijagnoza, diferencijalna.

Abstract

Background/Aim. The major one among the procedures for evaluating changes in the thyroid nodules is fine needle aspiration biopsy (FNAB). Thyroid scintigraphy is commonly used in diagnostic algorithm of nodules. Less than 5% of examined nodules show to be malignant. Scintigraphically, nodules could be classified as functional and nonfunctional. It is estimated that the risk of malignancy in nonfunctional nodules ranges from 8% to 25% and more. Aspiration puncture provides 100% specific and positive predictive value. The aim of the study was to establish the distribution of cytological findings in nonfunctioning thyroid nodules. **Methods.** The prospective study enrolled 112 patients, 104 women and 8 men, submitted to thyroid scintigraphy for known thyroid nodule disorder. Scintigraphy was performed about half an hour after *in vivo* administration of 74 MBq of sodium-pertechnetate. A pin hole collimator was used. Scintigrams were visually evaluated, and absence of radiopharmaceutical in a nodule was estimated as nonfunctional one. Such nodules were afterwards subjected to FNAB and material obtained was cytologically analyzed. **Results.** In our patients nonfunctioning nodules comprised tissue of colloid struma, thyroid cyst, regular thyroid tissue, follicular lesion, oxiphilic lesion, papillary carcinoma tissue and tissue of lymphocytic thyroiditis. The most frequent cytological finding were colloid cysts (52%). A total of 70% were female nodules. Five cytological findings were histopathologically analyzed. **Conclusion.** Cytological finding of nonfunctional nodules determines of the decision on radical therapy, and our preliminary results imply the need of FNAB routine use in nuclear medicine practice.

Key words:

thyroid nodule; radionuclide imaging; organoteknetium compounds; cell biology; diagnosis, differential.

Uvod

Čvorovi u štitastoj žlezdi su klinički prepoznatljiva uvećanja štitaste žlezde sa jednom ili više strukturnih i/ili funkcionalnih promena jedne ili više zona u normalnom tkivu žlezde¹⁻³. Klinički detektabilni čvorovi nalaze se kod 4–10% odrasle populacije⁴. Značajno su češći kod žena nego kod muškaraca. Henman⁵ je našao da je u oblasti sa dovoljnim unosom joda severne Engleske odnos bio 13:1 u korist žena, ako je reč o uočljivim polinodoznim strumama. Broj solitarnih nodusa kod muškaraca te studije bio je 0,8%, a kod žena 5,3%.

Za manje od 5% ispitivanih čvorova pokaže se da su maligni⁴⁻⁶. Optimalan dijagnostički algoritam nodoznih promena štitaste žlezde još uvek se preispituje. Važno mesto u njemu zauzimaju aspiraciona punkcija tankom iglom (APTI) čvorova i scintigrafija štitaste žlezde. Evropski endokrinolozi češće koriste scintigrafiju za procenu čvorova tireoideje nego američke kolege. Dve trećine članova Evropske tireoidne asocijacije (ETA) koristi je u izabranom nizu dijagnostičkih procedura, dok to čini samo četvrtina članova Američke tireoidne asocijacije (ATA). Svi ispitivani američki endokrinolozi koriste APTI⁷.

Scintigrafski, nodusi se mogu klasifikovati kao funkcijski i afunkcijski. Klasifikacija nije stroga i zavisi od radiofarmaka kojim se scintigrafija izvodi. Afunkcijski nodusi na pertehnetatnoj scintigrafiji mogu se na jednom scintigramu pokazati kao funkcijski. Nekoliko studija nije uspelo da pokaže značajnu razliku pri upotrebi jednog odnosno drugog radiofarmaka, tako da se češće koristi pertehnetatna scintigrafija jer je jeftinija, a radioizotop ima poželjnije fizičke karakteristike za bolesnika. *A priori* rizik od maligniteta u afunkcijskom nodusu je od 8 do 25% i veći^{6,8,9}.

Aspiraciona punkcija tankom iglom je glavna procedura u dijagnostičkom algoritmu. Ona pruža direktnu i specifičnu informaciju o tireoidnom čvoru. Upotreba APTI smanjuje tireoidektomije za 50%. Lako se izvodi i praktično je bez komplikacija. Aspiraciona punkcija ima 100% specifičnost i pozitivnu prediktivnu vrednost. Ipak citološki nalaz može da bude neubedljiv i kao takav predstavlja dijagnostički izazov¹⁰⁻¹³.

Citološki nalaz može biti jasno benignan (koloidne strume, ciste, pravilne folikulske ćelije, hiperplastična struma), neodređen (folikulska lezija, oksifilna lezija) i malignan (ćelije diferenciranih karcinoma štitaste žlezde, anaplastični karcinom)¹⁴.

Cilj rada bio je da se prikaže distribucija citoloških nalaza kod scintigrafski afunkcijskih nodusa štitaste žlezde kod bolesnika kod kojih je učinjena aspiraciona punkcija zbog uočene „nefunkcionalnosti“ nodusa pri scintigrafiji. Ujedno, ovo je i prva procena metode koja je januara 2006. uvedena na Institutu za nuklearnu medicinu Kliničkog centra Srbije.

Metode

Prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 112 bolesnika (113 punktiranih nodusa), od toga 104 žene i osam muškaraca, koji su u periodu od januara 2006. do juna 2008. bili podvrgnuti scintigrafiji štitaste žlezde zbog prethodno dijagnostikovanih nodusa. Prosečna starost žena bila je $47,5 \pm 14,6$ godina, a muškaraca $45,0 \pm 25,5$ godina. Najstarija žena imala je 78 godina, a najmlađa 18. Najstariji muškarac imao je 73 godine, a najmlađi 21. godinu.

Scintigrafija štitaste žlezde učinjena je oko pola sata posle iv ubrizgavanja 74 MBq natrijum-pertehnetata. Sakupljeno je 100 000 impulsa anteriorne projekcije tireoidnog regiona vrata gama kamerom Siemens Digitrac 37 sa kolimatorom malog otvora (*pin hole*). Scintigrami su vizuelno procenjeni kvalitativnom analizom, a potpuno odsustvo u nakupljanju radiofarmaka je ocenjivano kao afunkcijski nodus. Potom je aspiraciona punkcija takvih nodusa činjena uz prethodno dobijenu saglasnost bolesnika.

Aspiracionu punkciju vršila je jedna osoba iglom od 27 GX $\frac{3}{4}$ veličine $0,4 \times 19$ (tanka „insulinska“ igla) tako što je iglom na špricu dva puta ubadala u palpabilnu tvrdinu na dva različita mesta i usisavala sadržaj usled negativnog pritiska u cilindru šprica. Dobijeni sadržaj potom je razmazivan na dva predmetna stakla i posle kraćeg sušenja na sobnoj temperaturi slat u laboratoriju Instituta za patologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Razmaz osušen na vazduhu bojen je hematoksilin-eozinom. Dva iskusna patologa opisivala su citološki nalaz.

Rezultati

Kod 104 žene učinjena je aspiraciona punkcija 105 scintigrafski afunkcijskih nodusa (slika 1). Citološki nalaz opisan je na sledeći način (tabela 1): 54 (52%) nalaza kao struma *colloides cystica glandulae thyreoideae* (slika 2), 18 (17%) nalaza kao *cystis glandularae thyreoideae*, 16 (15%) nalaza je kao pravilne folikulske ćelije, 3 (3%) nalaza kao

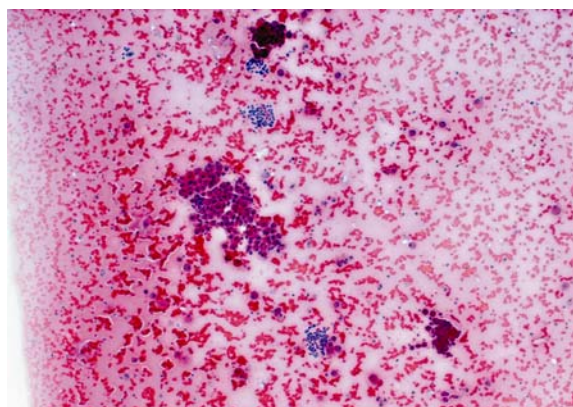
Tabela 1
Distribucija citoloških nalaza izražena u procentima u ukupnom uzorku

Citološki nalaz	Muškarci (n)	Žene (n)	Distribucija u ukupnom uzorku (%)	
Benigne promene štitaste žlezde	Koloidna struma	5	54	52
	Cista	1	18	17
	Pravilne folikulske ćelije	1	16	15
	Hiperplastična struma		2	2
	Hašimoto tireoiditis		3	3
Promene suspektne na malignitet	Folikulska lezija		2	2
	Oksifilna lezija		2	2
Jasno maligni nalaz	Papilarni karcinom	1	1	2
Neadekvatan uzorak	Mala količina koloida		6	5

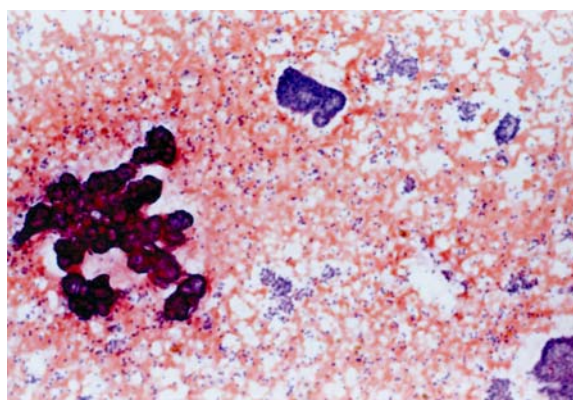
thyroiditis lymphomatosa chronica Hashimoto, 6 (6%) nalaza kao minimalna količina koloida, 2 (2%) nalaza kao struma *hyperplastica glandulae thyreoideae*, 1(1%) nalaz kao jasno papilarni karcinom (slika 3), 2 (2%) nalaza kao folikulska lezija štitaste žlezde (slika 4), 2 (2%) nalaza kao oksifilna lezija štitaste žlezde (slika 5).



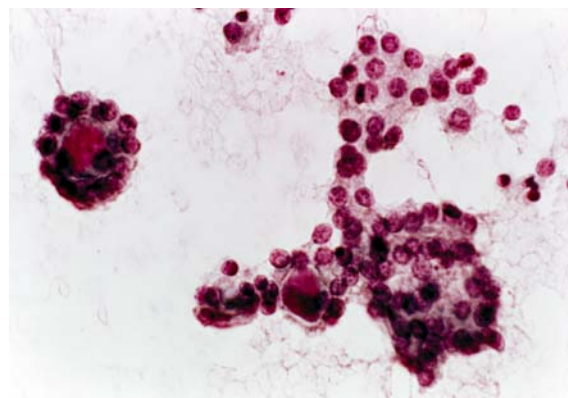
Sl. 1 – Scintigrafski afunkcijski nodus



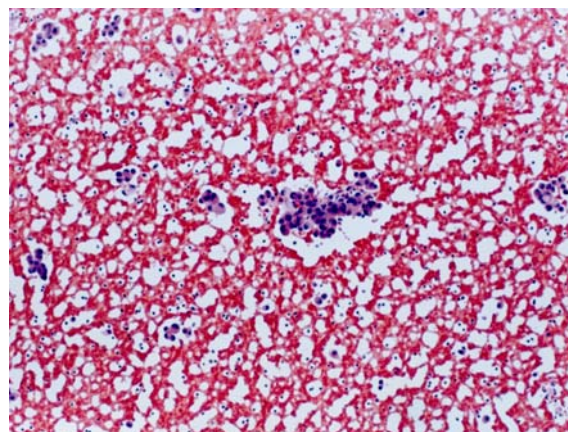
Sl. 2 – Koloidna struma štitaste žlezde (HE, 40×)



Sl. 3 – Papilarni karcinom štitaste žlezde (HE, 40×)



Sl. 4 – Folikulska lezija štitaste žlezde (HE, 100×)



Sl. 5 – Oksifilna lezija štitaste žlezde (HE, 40×)

Kod 8 muškaraca učinjena je punkcija 8 afunkcijskih nodusa. Citološki nalaz je opisan na sledeći način: 5 (62,5%) kao struma *colloides cystica glandulae thyreoideae*, 1 (12,5%) nalaz kao *cystis glandulae thyreoideae*, 1 (12,5%) nalaz kao jasno papilarni karcinom, 1 (12,5%) nalaz kao pravilne folikulske ćelije.

Patohistološka analiza (PH) učinjena je kod pet bolesnika: 1 citološki nalaz Hašimoto tireoiditisa potvrđen je na PH, 1 citološki nalaz papilarnog karcinoma potvrđen je na PH, 1 citološki nalaz Hašimoto tireoiditisa potvrđen je na PH uz nalaz i papilarnog karcinoma, 1 citološki nalaz folikulske lezije na PH nalazu bio je medularni karcinom i 1 citološki nalaz papilarnog karcinoma na PH nalazu bio je karcinom štitaste žlezde Hurthlle ćelija (tabela 2).

Tabela 2

Patohistološki nalaz kod operisanih bolesnika		
n	Citološki nalaz	Patohistološki nalaz
1	Hašimoto tireoiditis	Hašimoto tireoiditis
1	Papilarni karcinom	Papilarni karcinom
1	Hašimoto tireoiditis	Hašimoto tireoiditis sa papilarnim karcinomom
1	Folikulska lezija	Medularni karcinom
1	Papilarni karcinom	Karcinom štitaste žlezde Hurthlle ćelija

Diskusija

Aspiraciona punkcija kao glavna procedura i citološki pregled predstavljaju zlatni standard u proceni bolesnika sa morfološki izmenjenom štitastom žlezdom. Scintigrafija tireoideje je deo istog dijagnostičkog algoritma češće korišćen u Evropi nego u Americi³. Podaci iz literature pokazuju da je APTI bolji prediktor maligniteta štitaste žlezde nego što je to scintigram⁷. U dosadašnjoj literaturi nije bilo jasnog povezivanja ove dve metode, iako imaju zajednički cilj: rano otkrivanje malignih promena u žlezdi i smanjivanje broja nepotrebni tireoidektomija. Ovo je prva serija bolesnika sa afunkcijskim nodusima kojima je na Endokrinološkom odeljenju Institutu za nukleranu medicinu Kliničkog centra Srbije učinjena aspiraciona punkcija, pa je studija istovremeno i procena dosadašnjeg rada. Cilj rada bio je da se pokaže učestalost pojedinih citoloških nalaza u tvrdini koja se na perthetatom scintigramu prikazuje kao afunkcionalna.

Citološki nalazi se iz praktičnih razloga mogu podeliti u sedam glavnih grupa kako je i predložila *Papanicolaou Task Force on Standard of Practice*¹⁴. To su benigni koloidni nodusi, celularne mikrofolikularne lezije, *Hurthle cell* lezije, primarni maligni tumori, cistične lezije, tireoiditis i dr. Hagedus i sar.³ navode u svojoj studiji da je 85% nodusa štitaste žlezde na scintigrafiji afunkcionalno.

Učestalost maligniteta u nodusima štitaste žlezde je 5%, po nekim studijama i 10%. Solitarni nodusi nose približan rizik od maligniteta, kao i nodusi u polinodoznoj strumi⁴. U našoj studiji, solitarnih scintigrafski afunkcijskih nodusa, jasno malignih nalaza (papilarni karcinom) bilo je oko 2% (2 od 113). Godišnja incidencija karcinoma štitaste žlezde značajno varira u različitim regionima i iznosi od 1,2 do 2,6 na 100 000 kod muškaraca, odnosno od 2,0 do 3,8 na 100 000 kod žena⁶. U studiji Đorđevića i sar.¹⁵, na uzorku od 3 030 bolesnika našeg podneblja, malignitet je nađen kod 4% bolesnika. Iako je malignitet češći kod žena nego kod muškarca, u našoj studiji jedan nalaz pripadao je ženi, a jedan muškarcu.

Ukupno 2% nalaza (2 od 113) pripadalo je folikularnoj leziji, 2% (2 od 113) nalaza opisano je kao oksifilna lezija. Ovi citološki nalazi formiraju grupu nalaza suspektnih na malignitet (neodređen citološki nalaz). Podaci iz literature ukazuju da je folikularna lezija najčešći nalaz grupe „neodređenih“ nalaza od kojih se 1 u 10 do 15 pokaže kao malignan¹. Naša studija pokazala je sličnu distribuciju, kao i nalaz oksifilne lezije. Svi suspekti nalazi pripadali su ženama.

Ukupno 70% (80 od 113) naših nalaza činile su benigne koloidne promene: najčešći nalaz bila je koloidna cistična struma (54 žene i 5 muškaraca), zatim cista tireoideje (18 žena i 1 muškarac) i pravilne folikulske ćelije (16 žena i 1 muškarac). Dve žene bile su sa nalazom hiperplastične koloidne strume a tri sa nalazom hroničnog limfocitnog tireoiditisa Hashimoto. Kao i u brojnoj literaturi u uzorku dominiraju žene kod kojih je nodozna bolest i do osam puta češća¹⁶. Studija Bahtia i sar.¹⁷ pokazala je da je APTI zlatni standard za

dijagnostiku limfocitne infiltracije u štitastoj žlezdi kao patognomonične za limfocitno hronični tireoiditis Hashimoto. Ovaj može biti udružen sa karcinomom tireoidee, a difuzno sklerozantni papilarni karcinom, kao posebna podvrsta papilarnog karcinoma, može da imitira difuznu limfocitnu infiltraciju u celom režnju žlezde. Stoga, APTI u scintigrafski afunkcijskom nodusu dobija na značaju i u Hashimoto tireoiditisu. Sve tri žene bile su *de novo* slučajevi hroničnog tireoiditisa. Ukupno 5% (6 od 113) citoloških nalaza proglašeno je neadekvatnim uzorkom. Nalazi su opisani kao mala količina koloida. To su nalazi koji zahtevaju da se APTI ponovi^{18,19}.

Patohistološkom verifikacijom uzoraka uzetih od operisanih bolesnika nađena je adekvatna korelacija sa citološkim nalazom kod tri slučaja: kod dva bolesnika sa citološkim nalazom Hashimoto tireoiditisa i kod jednog bolesnika sa citološkim nalazom papilarnog karcinoma štitaste žlezde. Kod jednog bolesnika sa citološkim nalazom Hashimoto tireoiditisa patohistološki je, pored potvrđenog tireoiditisa, nađen i papilarni karcinom štitaste žlezde. Citološka dijagnoza Hashimoto tireoiditisa i papilarnog karcinoma tireoidee može se preklapati zbog heterogene ćelijske populacije kod Hashimoto tireoiditisa, pri čemu pojedini limfoidni elementi pokazuju optički svetliji izgled jedra što može biti protumačeno kao „ground glass“ jedro papilarnog karcinoma^{14,20-23}.

Kod bolesnika sa citološkim nalazom folikulske lezije, patohistološki nalaz ukazao je na medularni karcinom štitaste žlezde. Ovo razilaženje nalaza moguće je objasniti velikim brojem patohistoloških varijanti medularnog karcinoma. Ćelije medularnog karcinoma, iako češće lako razdvojene i sa obilnijom količinom citoplazme, mogu biti i jasno grupisane sa manjom količinom eozinofilne citoplazme, što je bio slučaj kod ovog bolesnika¹⁴.

Kod bolesnika sa citološkim nalazom papilarnog karcinoma patohistološki nalaz bio je karcinom štitaste žlezde Hurthle ćelija. Neslaganje u nalazima može se tumačiti postojanjem oksifilne varijante papilarnog karcinoma²⁰.

Naša studija pokazala je da se kod scintigrafski afunkcijskih nodusa najčešće nalazi tkivo koloidne strume, tkivo ciste štitaste žlezde, pravilno tkivo žlezde, čist koloid, tkivo folikulske lezije, oksifilne lezije, papilarnog karcinoma i limfocitnog Hashimoto tireoiditisa. Bilo je 13 puta više žena nego muškaraca, sa jednakom distribucijom malignih nalaza, dominacijom benignih nalaza i nalaza suspektnih na malignitet.

Zaključak

Prve procene metode aspiracione punkcije tankom iglom scintigrafski afunkcijskih nodusa ukazuju na njen značaj u objektivnoj proceni „hladnog“ čvora. Budući da citološki nalaz afunkcijskog nodusa određuje često vitalnu odluku o radikalnoj terapiji naši preliminarni rezultati upućuju na potrebu rutinskog uvođenja APTI u nuklearno-medicinsku praksu.

L I T E R A T U R A

1. *Belfiore A*. The Use of Fine Needle Aspiration Biopsy (AFNB) in Thyroid Disease. In: *Hannemann G, Krenning E*, editors. *Thyroid International*. 2002-2. Rotterdam: Merck KgaA; Germany: Darmstat; 2002, p. 3–18. Available from: <http://www.thyrolink.com>
2. *Faquin WC, Cibas ES, Renshaw AA*. Atypical cells in fine needle aspiration specimens of benign thyroid cysts. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2005; 105(2): 71–9.
3. *Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN*. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev* 2003; 24(1): 102–32.
4. *Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Gandossi E, De Martino E, Cummitti D*, et al. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155(1): 27–31.
5. *Henneman G*. Multinodular Goiter. [cited 2006 March 1]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter17/17-frame.htm>
6. *Paccini F, De Groot LJ*. Thyroid nodules. [cited 2009 June 7]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter18/18nodulesframe.htm>
7. *Bennedbaek FN, Hegedüs L*. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2493–8.
8. *Kusić Z, Becker DV, Saenger EL, Paras P, Gartside P, Wessler T*, et al. Comparison of technetium-99m and iodine-131 imaging in thyroid nodules: Correlation with pathological findings. *J Nucl Med* 1990; 31: 393–9.
9. *Ross DS*. Evaluation of the thyroid nodule. *J Nucl Med* 1991; 32: 2181–92.
10. *Elliott DD, Pitman MB, Bloom L, Faquin WC*. Fine-needle aspiration biopsy of Hurthle cell lesions of the thyroid gland: a cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer* 2006; 108(2): 102–9.
11. *Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP*, et al. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 305–17.
12. *Gharib H*. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland. [cited 2008 February 1]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/chapter6a/fnabiopsy-frame.htm>
13. *Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME*. Usefulness of fine needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Cancer* 2000; 90: 357–63.
14. *Nguyen GK, Lee MW, Ginsberg J, Wragg T, Bilodeau D*. Fine-needle aspiration of the thyroid: an overview. *Cytojournal* 2005; 2(1): 12.
15. *Dorđević M*. Estimation of aspiration biopsy value in the differential diagnosis of thyroid module disease. [thesis]. Belgrade: School of Medicine; 2008. (Serbian)
16. *Akamizu T, Amino N, De Groot A*. Hashimoto thyroiditis. [cited 2008 August 11]. Available from: <http://www.thyroidmanager.org/Chapter8/8-frame.htm>
17. *Bhatia A, Rajwanshi A, Dash R, Mittal BR, Saxena AK*. A correlation of grades with clinical, biochemical, ultrasonographic and radionuclide parameters. *Cytojournal* 2007; 4: 10.
18. *Flanagan MB, Otori NP, Carty SE, Hunt JL*. Repeat thyroid nodule fine-needle aspiration in patients with initial benign cytologic results. *Am J Clin Pathol* 2006; 125(5): 698–702.
19. *Cheung YS, Poon CM, Mak SM, Suen MW, Leong HT*. Fine-needle aspiration cytology of thyroid nodules-how well are we doing? *Hong Kong Med J* 2007; 13(1): 12–5.
20. *Fadda G, Rossi ED, Raffaelli M, Mulò A, Pontecorvi A, Miraglia A*, et al. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid lesions processed by thin-layer cytology: one-year institutional experience with histologic correlation. *Thyroid* 2006; 16(10): 975–81.
21. *Khalid AN, Hollenbeak CS, Quraishi SA, Fan CY, Stack BC Jr*. The cost-effectiveness of iodine 131 scintigraphy, ultrasonography, and fine-needle aspiration biopsy in the initial diagnosis of solitary thyroid nodules. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 132(3): 244–50.
22. *Furlan JC, Bedard YC, Rosen IB*. Single versus sequential fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid nodular disease. *Can J Surg* 2005; 48(1): 12–8.
23. *Lansford CD, Teknos TN*. Evaluation of the thyroid nodule. *Cancer Control* 2006; 13(2): 89–98.

Primljen 20. X 2008.
Revidiran 30. VI 2009.
Prihvaćen 1. IX 2009.



Hematopathologic and cytogenetic findings in imatinib mesylate treated chronic myelogenous leukemia patients: 2.5 years' experience

Hematopatološki i citogenetski nalaz kod bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom lečenih imatinib-mesilatom: 2,5 godine iskustva

Irena Čojbašić, Lana Mačukanović-Golubović

Clinical Center Niš, Clinic of Haematology and Clinical Immunology,
Niš, Serbia

Abstract

Background/Aim. Imatinib mesylate, a tyrosine kinase inhibitor with specific activity against the breakpoint cluster region - Abelson murine leukemia (BCR-ABL) tyrosine kinase has been developed for treatment of chronic myelogenous leukemia (CML). Its hematologic and cytogenetic effects have been evaluated in a series of clinical trials. The aim of this study was to report hematologic and cytogenetic response in CML patients during the treatment with imatinib mesylate. **Methods.** A total of 21 patients were treated and observed from July 2006 to December 2008. The median time from CML diagnosis was no more than 12 months, so all the patients received previous treatment with hydroxyurea for which the median time was 3 months. The patients received imatinib mesylate in an effective oral dose of 400 to 800 mg daily, which was followed with peripheral blood counts, bone marrow examination, and cytogenetic studies at 6, 12, 18 and 24 months. **Results.** Complete hematologic responses were reported for 19 (90.48%) of 21 patients studied. Among 19 patients who had a response, 16 (86%) did so within 3 months. The best cytogenetic response rate at any time during the study treatment with imatinib mesylate, among 14 patients in which cytogenetic response evaluated was: complete cytogenetic response in 7 (50%) patients, partial cytogenetic response in 6 (42.9%) patients and minor cytogenetic response in 1 (7.1%) patient. No patients had progressed to accelerated or blastic phase. The most frequent adverse effects that seemed to be related to treatment with imatinib mesylate were edema and musculoskeletal pain; overall, most were mild. Only one patient discontinued treatment because of hematologic toxic effects. **Conclusion.** The results obtained in this study confirm that imatinib mesylate induces a complete hematological and cytogenetic response in a high percentage of patients with chronic-phase CML.

Key words:

leukemia, myeloid, chronic-phase; antineoplastic agents; remission induction; cytogenetics.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Imatinib-mesilat, inhibitor tirozin-kinaze sa specifičnom aktivnošću prema *breakpoint cluster region - Abelson murine leukemia* (BCR-ABL) tirozin-kinazi, razvijen je za lečenje hronične mijeloidne leukemije (HML). Njegov hematološki i citogenetski efekat bio je procenjen u seriji kliničkih studija. Cilj ove studije bio je da se izvesti o hematološkom i citogenetskom odgovoru kod bolesnika sa HML tokom lečenja imatinib-mesilatom. **Metode.** Ukupno 21 bolesnik bio je lečen i praćen u periodu od jula 2006. do decembra 2008. Srednje vreme od dijagnoze HML nije bilo duže od 12 meseci tako da su svi bolesnici dobijali prethodni tretman sa hidroksiureom u trajanju od prosečno 3 meseca. Bolesnici su dobijali imatinib-mesilat u efektivnoj oralnoj dozi od 400 do 800 mg dnevno, što je bilo praćeno određivanjem kompletne krvne slike, ispitivanjem koštane srži i citogenetskim ispitivanjem nakon 6, 12, 18 i 24 meseca. **Rezultati.** Kompletan hematološki odgovor bio je registrovan kod 19 (90,48%) od 21 ispitivanog bolesnika. Među 19 bolesnika koji su imali odgovor, 16 (86%) postiglo ga je tokom 3 meseca. Najbolja stopa citogenetskog odgovora bilo kada tokom tretmana imatinib-mesilatom, među 14 bolesnika kod kojih je citogenetski odgovor procenjen, bila je: kompletan citogenetski odgovor – sedam (50%) bolesnika, parcijalni citogenetski odgovor – šest (42,9%) bolesnika i mali citogenetski odgovor – jedan (7,1%) bolesnik. Nije bilo bolesnika koji su progredirali u fazu akceleracije ili blastnu fazu. Najčešći neželjeni efekti koji mogu biti povezani sa lečenjem imatinib-mesilatom bili su edemi i muskuloskeletni bol koji su, ukupno posmatrano, većinom bili blagi. Samo jedan bolesnik bio je isključen iz lečenja zbog hematološkog toksičnog efekta. **Zaključak.** Dobijeni rezultati potvrđuju da imatinib-mesilat indukuje kompletan hematološki i citogenetski odgovor kod visokog procenta bolesnika sa hroničnom fazom HML.

Ključne reči:

leukemija, mijeloidna, hronična; antineoplastici; remisija, indukcija; citogenetika.

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal disorder in which cells of the myeloid lineage undergo massive clonal expansion. The disease progresses through three distinct phases – chronic phase, accelerated phase and blast crisis – during which the leukemic clone progressively loses its ability to differentiate.

The characteristic genetic abnormality of CML, the Philadelphia (Ph) chromosome, results from a reciprocal translocation between chromosomes 9 and 22. The molecular consequence of breakpoint cluster region–Abelson murine leukemia (BCR-ABL) gene is a generation of the fusion protein BCR-ABL, which constitutively activates tyrosine kinase, present in virtually all patients with CML. For these reasons, an inhibitor of BCR-ABL tyrosine kinase should be an effective and selective treatment for CML^{1,2}.

Current therapies include drug regimens with interferon alpha, hydroxyurea, busulfan, investigational agents and allogeneic bone marrow transplantation. Interferon alpha prolongs overall survival but has considerable adverse effects. The rate of hematologic response with these second-line agents is approximately 50%, but cytogenetic responses are uncommon³. AlloHSCT (hematopoietic stem cell transplantation) is not a first-line treatment choice in patients with CML, instead imatinib mesylate (IM) is preferred as initial treatment. AlloHSCT or investigational treatments were recommended in case of failure, and could be considered in case of suboptimal response. AlloHSCT should be considered in all patients younger than 45–50 years, that have not achieved hematological response, that have no cytogenetic response after 6 or 12 months of treatment with imatinib mesylate, or in patients with bad cytogenetic response (Ph-chromosome > 35%), as well in patients with disease relapse. AlloHSCT could be offered to patients with low or intermediate the European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT) risk score and in the case of high EBMT risk score as salvage therapy⁴.

Imatinib mesylate is a potent and selective competitive inhibitor of BCR-ABL protein tyrosine kinase. Imatinib mesylate is the first molecular target therapy for the treatment of CML. It has demonstrated significant activity in all phases of Ph positive CML. Daily doses of 400 mg or more of IM induce durable hematologic responses and high rates of cytogenetic responses in nearly all patients with chronic-phase CML, with minimal toxic effects⁵⁻⁷.

Methods

A total of 21 patients were observed and treated from July 2006 to December 2008. The patients were 18 years of age or older and had chronic phase, Ph-chromosome positive CML. The median age of the group was 48.67 years (range 19 to 68).

The patients received an oral dose of 400 mg of IM daily. Escalation to 800 mg of IM daily was permitted for 1 patient after 6 months and escalation to 600 mg daily was permitted for 2 patients after 24 months of treatment. A

dose escalation has been required because of failure of the previous treatment with IM in dose of 400 mg daily (cytogenetic refractoriness or cytogenetic relapse). One patient discontinued treatment with the drug because of hematologic toxic effect.

The chronic phase was defined by the presence of less than 15 percent blasts in bone marrow, less than 20 percent basophiles and less than 30 percent blasts plus promyelocytes in the peripheral blood and bone marrow and a platelet count of at least $100 \times 10^9/L$. A hematologic response was defined as 50 percent reduction in the white-cell count from base line, maintained for at least two weeks. A complete hematologic response was defined as a reduction in the white-cell count to less than $10 \times 10^9/L$ and in the platelet count to less than $450 \times 10^9/L$ and less than 20 percent basophiles in peripheral blood, no immature cells in peripheral blood, and disappearance of all signs and symptoms related to leukemia, including palpable splenomegaly, maintained for at least four weeks^{2,8}.

Cytogenetic responses were determined by the percentage of cells in metaphase that were positive for the Ph chromosome in the bone marrow. Cytogenetic responses, based on analysis of average 20 cells in metaphase, were categorized as complete (no cells positive for the Ph chromosome), partial (1–35% of cells positive for the Ph chromosome), minor (36–95% of cells positive for the Ph chromosome) and absent (over 95% of cells positive for the Ph chromosome). Major responses were defined as complete plus partial response. Cytogenetic relapse defined as at least 65 percent Ph-chromosome-positive cells in metaphase or an increase of at least 30 percent from the previous study^{2,8}.

A complete blood count and a differential blood count were obtained weekly for the first 4 weeks, and every 4 weeks after that, while extramedullary involvement was also evaluated by physical examination. Bone marrow morphology and cytogenetic were evaluated every 6 months. Adverse effects were evaluated at each visit and graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)⁹.

Results

The pretreatment characteristics of the patient included in the study were typical for patients with chronic-phase CML and summarized in Table 1.

Among 21 patients with CML that we followed the median time from previous treatment with hydroxyurea was 3.08 months (range 1–7 months). The median duration of treatment with IM was 12.64 months (range 5 to 30) while 47.62% of the patients were treated for at least 12 months.

Peripheral blood and bone marrow values at 6, 12, 18 and 24 months in IM treated chronic phase CML patients are detailed in Table 2.

Complete hematologic responses (CHR) were attained in 19 of 21 (90.48%) patients treated during 5 months with IM, while 16 (84%) of those reached CHR in 3 months. Cytogenetic response rates to IM therapy at 6, 12, 18 and 24 months are shown in Table 3.

Table 1

Pretreatment characteristics of the patients	
Parameter	Values
Age	
60 y or older, n (%)	3 (14.3)
median, y (range)	48.6 (19–68)
Male, n (%)	15 (71.4)
Splenomegaly, n (%)	17 (80.9)
Hemoglobin	
less than 120 g/L, n (%)	10 (47.6)
median, g/L (range)	120.6 (87–145)
WBC count	
more than $40 \times 10^9/L$, n (%)	5 (23.8)
median, $\times 10^9/L$ (range)	25.8 (3.5–90.2)
Platelets	
more than $450 \times 10^9/L$, n (%)	8 (38.1)
median, $\times 10^9/L$ (range)	365.4 (140–863)
Peripheral blasts	
1%–3%, n (%)	17 (80.9)
4% or more, n (%)	4 (19.1)
median, % (range)	2.43 (0–6)
Marrow basophils	
4% or more, n (%)	4 (19.1)
median, % (range)	2.34 (0–10)
Marrow blasts	
5% or more, n (%)	3 (14.3)
median, % (range)	2.8 (0–6.5)
Sokal risk	
low, n (%)	10 (47.6)
intermediate, n (%)	9 (42.9)
high, n (%)	2 (9.5)

Table 2

Peripheral blood and bone marrow values in imatinib mesylate treated patients

Parameters	6 months	12 months	18 months	24 months
WBC count $\times 10^9/L$, mean (range)	5.8 (3.4–10.5)	5.5 (3.7–8.3)	5.3 (4.1–8.2)	5.7 (4.6–7.5)
Platelet count $\times 10^9/L$, mean (range)	215 (110–294)	171 (128–251)	188 (154–237)	196 (158–282)
Hemoglobin, g/L, mean (range)	130 (117–149)	123 (108–143)	136 (127–142)	128 (115–140)
Marrow basophil, % (range)	0.4 (0–1)	0.3 (0–1)	0.4 (0–1)	0.2 (0–1)
Marrow blasts, % (range)	1.8 (0–3)	1.3 (0–3)	1.1 (0–2)	0.7 (0–2)

Table 3

Cytogenetic response rate during imatinib mesylate treatment

Cytogenetic response (CyR)	Number of patients (%)			
	6 months	12 months	18 months	24 months
MajorCyR (CCyR+PCyR)	8 (57.14)	13 (92.9)	5 (100)	4 (80)
complete CyR (CCyR)	1 (7.14)	7 (50)	5 (100)	2 (40)
partial CyR (PCyR)	7 (50)	6 (42.9)	0 (0)	2 (40)
Minor CyR	6 (42.86)	1 (7.1)	0 (0)	0 (0)
Relapse	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)

Of the subset of 14 patients in which cytogenetic response was evaluated during the study period, best cytogenetic response rate at any time during study treatment to IM was: major cytogenetic response attained in 13 (92.9%) patients and minor cytogenetic response attained in 1 (7.1%) patient. Major cytogenetic response consisted of complete cytogenetic response attained in 7 (50%) patients and partial cytogenetic response attained in 6 (42.9%) patients.

Of 13 patients in whom a major cytogenetic response was achieved, 4 (30.8%) continued to have such a response as of last follow-up, whereas only 1 (7.7%) had a cytogenetic relapse. The median time to cytogenetic relapse was 24 months from the start of the therapy and 18 months from the initial achievement of a major cytogenetic response. No patient has progressed to accelerated or blastic phase and all patients are alive.

Imatinib was generally well tolerated. The frequency of adverse effects attributable to the drug is summarized in Table 4. The most common nonhematologic adverse effects included musculoskeletal pain (23.5%), edema (17.6%), and

With median follow-up of 12 months the estimated cumulative best rates of CHR and MCyR were 90.48% and 92.9%, respectively. On the other hand, cumulative best rate of CCyR was 50%, which was lower than in IRIS study.

Table 4
Adverse events related to treatment with imatinib mesylate

Adverse events	Number of patients (%)
Edema	3 (17.5)
Musculoskeletal pain	4 (23.5)
Rash and related events	2 (11.8)
Nausea/vomiting	2 (11.8)
Fatigue	1 (5.9)
Cardiac	1 (5.9)
Anemia	2 (11.8)
Neutropenia	1 (5.9)
Thrombocytopenia	1 (5.9)

rash and related events (11.8%). Most adverse effects were grade 1 (mild) or grade 2 (moderate). Imatinib can cause a variety of hematologic toxic effects like anaemia, neutropenia and trombocytopenia. One patient had a hematologic toxic effect at grade 3/4, platelet count of less than 50 000 per mm³. Daily dose was reduced to 300 mg because the patient had persisted at grade 3/4 for more than two weeks and then treatment interrupted.

Discussion

Imatinib mesylate, a selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, has revolutionized the treatment of Ph chromosome – positive chronic myelogenous leukemia. Kantarjian et al.¹⁰⁻¹² and O'Brien et al.¹³ present data demonstrating that imatinib is superior to interferon alfa plus cytarabine, so it is now generally accepted that imatinib is the best initial treatment for patients newly diagnosed with chronic myeloid leukemia in chronic phase. The new agent formulated for oral administration and then termed STI571 induced cytogenetic responses, some complete, in a high proportion of patients and had limited toxicity; the maximum tolerated dose was not established, but a starting dose of 400 mg daily for adults was recommended.

We compared our results with the results of IRIS study. At phase 3 IRIS study with median follow-up of 19 months, the estimated rates of complete hematologic response (CHR) for patients treated with imatinib were 96%, major cytogenetic response (MCyR) 87% and complete cytogenetic response (CCyR) 76%. In the recently updated results of phase 3 IRIS study, it was stated that with 5 years follow-up the estimated cumulative best rates of CHR and CCyR were 98% and 87%, respectively^{14,15}. In our analysis, we obtained similar findings,

The results of our analysis, showing that 57.14% of the patients achieved a MCyR by 6 months and 50% achieved CCyR after 1 year, are similar to the results reported by Goldman et al.¹⁵ that approximately 40% of the patients achieved a MCyR by 6 months, and 65% achieved a CCyR after 1 year of the therapy.

In this study imatinib was well-tolerated, and the most nonhematological and hematological adverse effects were grade 1 or 2 (mild or moderate), while 4.7% of patients interrupted the treatment because of trombocytopenia grade 3/4. Our results are similar to those of Kantarjian et al.¹⁶, showing that grade 3/4 nonhematologic toxic effects were infrequent, hematologic toxic effects were manageable, and only 2% of the patients discontinued the treatment because of drug-related adverse events. No increase in rates of serious adverse events was observed with continuous use of the drug for follow up periods, compared with earlier time points.

Our results fully support the widely accepted conclusion that the preferred initial treatment for newly diagnosed patients in chronic phase CML should involve IM. Higher doses of imatinib, alternative tyrosine kinase inhibitors such as dasatinib or nilotinib and allogeneic stem cell transplantation are implemented for suboptimal response or progression and are under clinical evaluation as frontline approaches¹⁷⁻¹⁹.

Conclusion

After 2.5 years of follow-up, a continuous treatment of chronic-phase CML with imatinib as initial therapy was found to induce durable responses in a high proportion of the evaluated patients. Our results confirm that imatinib is remarkably safe and well-tolerated.

R E F E R E N C E S

1. *Goldman JM, Druker BJ.* Chronic myeloid leukemia: current treatment options. *Blood* 2001; 98(7): 2039–42.
2. *Deininger MWN, O'Brien SG, Ford JM, Druker BJ.* Practical management of patients with chronic myeloid leukemia receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2003; 21(8): 1637–47.
3. *Kantarjian HM, O'Brien SG, Cortes JE, Shan J, Giles F, Rios MB, et al.* Complete cytogenetic and molecular responses to interferon-alfa-based therapy for chronic myelogenous leukemia are associated with excellent long-term prognosis. *Cancer* 2003; 97(4): 1033–41.
4. *Baccarani M, Saglio J, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al.* Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108(6): 1809–20.
5. *Hughes T.* ABL kinase inhibitor therapy for CML: baseline assessments and response monitoring. *Hematology* 2006; 20(1): 211–8.
6. *Kantarjian HM, Talpař M, O'Brien SG, Garcia-Manero G, Verstovsek S, Giles F, et al.* High-dose imatinib mesylate therapy in newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic phase chronic myeloid leukemia. *Blood* 2004; 103(8): 2873–8.
7. *Garcia-Manero G, Faderl S, O'Brien S, Cortes J, Talpař M, Kantarjian HM.* Chronic myelogenous leukemia: a review and update of therapeutic strategies. *Cancer* 2003; 98(3): 437–57.
8. *Kantarjian HM, O'Brien S, Cortes J, Giles FJ, Rios MB, Shan J, et al.* Imatinib mesylate therapy improves survival in patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in the chronic phase: comparison with historic data. *Cancer* 2003; 98(12): 2636–42.
9. *National Cancer Institute.* Common terminology criteria for adverse events - instructions and CTCAE v3.0 Instructions and Guidelines. Build 3.07 [updated 2006 August 9]. Available from: https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelp/welcome_to_ctcae.htm
10. *Kantarjian HM, Talpař M, O'Brien SG, Smith TL, Giles FJ, Faderl S, et al.* Imatinib mesylate for Philadelphia chromosome positive chronic phase myeloid leukaemia after failure of interferon alpha: follow-up results. *Clin Cancer Res* 2002; 8(7): 2177–87.
11. *Kantarjian HM, Talpař M, O'Brien SG, Jones D, Giles F, Garcia-Manero G, et al.* Survival benefit with imatinib mesylate versus interferon-alfa based regimens in newly diagnosed chronic phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2006; 108(6): 1835–40.
12. *Kantarjian HM, Cortes JE, O'Brien S, Giles F, Garcia-Manero G, Faderl S, et al.* Imatinib mesylate therapy in newly diagnosed patients with Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia: high incidence of early complete and major cytogenetic responses. *Blood* 2003; 101(1): 97–100.
13. *O'Brien SG, Guilbot F, Larson RA, Gathmann I, Baccarani M, Cervantes F, et al.* Imatinib compared with interferon and low-dose cytarabine for newly diagnosed chronic-phase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 994–1004.
14. *Druker BJ, Guilbot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al.* Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408–17.
15. *Goldman JM.* How I treat chronic myeloid leukemia in the imatinib era. *Blood* 2007; 110(8): 2828–37.
16. *Kantarjian HM, Sanyers CL, Hochhaus A, Guilbot F, Schiffer C, Gambacorti-Passerini C, et al.* Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346(24): 645–52.
17. *Baccarani M, Pane F, Saglio G.* Monitoring treatment of chronic myeloid leukemia. *Haematologica* 2008; 93(2): 161–9.
18. *Schiffer CA.* BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors for chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2007; 357(3): 258–65.
19. *Cortes JE.* Imatinib therapy for chronic myeloid leukemia: where do we go now? *J Clin Oncol* 2008; 26(20): 3308–9.

Received on February 9, 2009.

Revised on March 30, 2009.

Accepted on April 13, 2009.



Vaginalni porodaj vs carski rez u terminskom karličnom porodaju

Vaginal delivery versus cesarean section for term breech delivery

Ivana Babović*, Snežana Plešinac†, Zoran Radojičić‡, Jasna Opalić*,
Rajka Argirović†, Zorica Mladenović-Bogdanović*, Darko Plećaš†

*Klinički centar Srbije, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Beograd, Srbija;

†Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija;

‡Fakultet organizacionih nauka, Institut za statistiku, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Optimalan način porođaja za karličnu prezentaciju ploda u terminskoj trudnoći i dalje je kontroverzan, verovatno zbog toga što je veština vođenja vaginalnog porođaja (VP) potisnuta višom stopom perinatalnog morbiditeta i mortaliteta čak i u fiziološkoj trudnoći. Cilj ove studije bio je da se ispita uticaj životnog doba i pariteta ispitanica i procenjene telesne mase neonatusa na izbor načina porođaja posle 37. nedelje gestacije sa karličnom prezentacijom ploda, kao i uticaj načina porođaja na njegov ishod. **Metode.** Retrospektivnom studijom analiziran je tok i ishod porođaja kod 401 monofetalne trudnoće sa karličnom prezentacijom ploda. Analizirani su životno doba i paritet ispitanica, trajanje VP, telesna masa neonatusa na rođenju, Apgar skor u petom minutu, dužina boravka u jedinici intenzivne neonatalne nege (JINN), rani neonatalni morbiditet i mortalitet. Iz studije su bili isključeni fetus i sa teškom formom hemolitičke bolesti, kao i fetus i neonatusi sa dijagnostikovanim anomalijama. Za statističku analizu korišćene su metode deskriptivne statistike, Studentov *t* test, χ^2 test, Kruskal Wallisov, Mann Whitneyev test i ANOVA. **Rezultati.** Porodilje su bile podeljene u tri grupe u odnosu na način završavanja porođaja, grupa I ($n = 139$) sa VP; grupa II ($n = 128$) porođene urgentnim carskim rezom (UCR) i grupa III ($n = 134$) porođene elektivnim carskim rezom (ECR). Prosečno životno doba porodilje koje su porođene vaginalno bila je $28,29 \pm 4,97$ godine, UCR $29,68 \pm 5,92$ godine i ECR $30,06 \pm 5,41$ godina. Analizom ANOVA utvrđena je statistički značajna razlika u starosti porodilja sa VP u odnosu na one porođene ECR ($p = 0,022$). U odnosu na ukupan broj ECR, za 73,9% prvorođaki on je bio izabran način porođaja, dok od ukupnog broja porodilja porođenih UCR, 73,4% bile su prvorođake. U odnosu na ukupan broj prvorođaki starijih od 35 godina, putem ECR porođeno je 54,6% porodilja. U odnosu na ukupan broj višerođaki mlađih od 35 godina VP porođeno je 54,4% porodi-

lja. Stimulacija VP nije menjala značajno njegovo trajanje ($p = 0,706$). Ručna pomoć po Lowset-u bila je najčešća intervencija kod 88,5% VP. Prosečna telesna masa na rođenju neonatusa rođenih VP bila je $3189,93 \pm 399,42$ g, onih porođenih UCR $3218,59 \pm 517,71$ g i ECR $3427,99 \pm 460,04$ g. Neonatusi telesne mase ispod 2 500 g na rođenju porođeni su UCR kod 5,5% porodilja, VP kod 3,6% porodilja i ECR kod 2,2% porodilje. Neonatusi telesne mase iznad 3 500 g, najčešće su bili porođeni ECR (44,8%). Putem UCR rođeno je 30,5%, a VP 23,0% ovih neonatusa. Utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike među ovim grupama ($p = 0,004$). Uredna neonatalna adaptacija u grupi rođenih VP dijagnostikovana je kod 75,5% neonatusa, u grupi rođenih ECR kod njih 72,4%, a kod neonatusa rođenih UCR kod 65,5%. Apgar skorom 8 i višim od 8 u petom minutu nakon rođenja ocenjeno je 96% neonatusa rođenih VP, 97,5% rođenih ECR i 94,5% rođenih UCR. Način porođaja nije uticao na adaptaciju neonatusa na rođenju ($p = 0,708$). Perinatalna asfiksija bila je najčešća kod neonatusa rođenih VP (9,4%) sa statistički značajnom razlikom u odnosu na one porođene UCR (5,5%; $p = 0,001$), ali i one porođene ECR (3,0%; $p = 0,016$). Nisu dijagnostikovani intrakranijalna hemoragija, povreda brahijalnog pleksusa i druge forme porođajne traume kod neonatusa u sve tri grupe. Neonatusi rođeni UCR najduže su lečeni u JINN ($7,21 \pm 10,24$ dana), što je statistički značajno duže u odnosu na neonatuse rođene VP ($3,99 \pm 1,33$ dana; $p = 0,001$) i ECR ($5,34 \pm 2,88$ dana; $p = 0,037$). Perinatalni mortalitet iznosio je 0%. **Zaključak.** Kod karlične prezentacije ploda ECR ostaje preporučeni način porođaja za prvorođake starije od 35 godina, dok se VP smatra izabranim načinom porođaja kod višerođaki mlađih od 35 godina.

Ključne reči:

porođaj; carski rez; rizik; procena; faktori rizika; hirurgija, elektivna, procedure; porođaj, karlični.

Abstract

Background/Aim. The optimal method of delivery for breech presentation at term still remains a matter of controversy. This is probably due to the fact that the skills of vagi-

nal breech delivery are being lost. The aim of this study was to examine risk factors: mother's age, parity, labor's duration, estimated neonatal birth weight for the mode of breech presentation delivery at term as well as the influence of the delivery mode on neonatal outcome. **Methods.** A retrospec-

tive study of 401 terms (more than 37 week's gestation) breech deliveries at the Institute of Gynecology and Obstetrics, Belgrade, from 2007 to 2008 was made. The following groups with respect to mode of delivery were included: the group I – vaginal delivery (VD) in 139 patients; the group II – urgent cesarean section (UCS) in 128 patients; and the group III – elective cesarean section (ECS) in 134 patients. Mother's age, parity, duration of VD, neonatal birth weight (BW), the Apgar score at 5th minute, and duration of stay in a neonatal intensive care unit (NICU) were determined. Neonatal mortality and major neonatal morbidity were compared according to the route of delivery. Fetuses and neonates with hemolytic disease and fetal and neonatal anomalies were excluded from the study. For statistical analyses we performed Student's *t* test, χ^2 likelihood ratio, Kruskal-Wallis test, Mann Whitney test, and ANOVA. **Results.** The mean age of patients in the group I was 28.29 ± 4.97 years, in the group II 29.68 ± 5.92 years and in the group III 30.06 ± 5.41 years. Difference in mother's age between the group I and III was significant ($p = 0.022$). In the group III there were 73.9% nuliparous similarly to the group II (73.4%). We performed ECS in 54.6% of the nuliparous older than 35 years, and 54.4% multiparous younger than 35 years were delivered by VD. The use of oxytocin for stimulation of vaginal labor was not associated with its duration ($p = 0.706$). Lowset maneuver was performed in 88.5% of the VD. Mean BW of neonates was 3189.93 ± 399.42 g in the VD group, 3218.59 ± 517.71 g in the UCS and 3427.99 ± 460.04 g in the ECS group. Neonates of the estimated BW below 2 500 g were delivered by UCS in 5.5% cases, vaginally in 3.6%

cases and by ECS in 2.2% cases. Neonates of the estimated BW above 3 500 g were delivered by ECS in 44.8% cases, vaginally in 23.0% cases and by UCS in 30.5% cases. There was a statistically significant difference between the VD and UCS groups ($p = 0.004$). Neonatal well-being was diagnosed in 75.5% of the neonates in the VD group, in 72.4% of the neonates in the ECS group, and in 65.5% of the neonates in the UCS group. The Apgar score at 5th min ≥ 8 was observed in 96% of the neonates in the VD group, in 97.5% of the neonates in the ECS group and in 94.5% of the neonates in the UCS group. In breech presentation, perinatal asphyxia remained increased in the VD group by 9.4% as compared with the UCS group, 5.5% ($p = 0.001$) and the ECS group, 3.0% ($p = 0.016$). Neonates stayed in NICU significantly longer after UCS compared with VD or ECS (7.21 ± 10.74 days vs 3.99 ± 1.33 days and 5.34 ± 2.88 days, respectively; $p = 0.001$ and $p = 0.037$, respectively). There was no diagnosed intracranial hemorrhage, brachial plexus injury and birth trauma in any groups. Also, there was no early neonatal death. **Conclusion.** For breech presentation elective cesarean section remains the major delivery method in nuliparous older than 35 years, while vaginal delivery is considered to be the method of choice in younger multiparous with ultrasonographically estimated neonatal birth weight 2 500–3 500 grams.

Key words:
parturition; cesarean section; risk assessment; risk factors; surgical procedures, elective; breech presentation.

Uvod

Prema podacima iz literature učestalost prezentacija ploda karlicom, nakon navršene 37. nedelje gestacije, je 3–4%, a incidencija porođaja sa karličnom prezentacijom ploda je oko 7% što *per se* stavlja završavanje ovih trudnoća u žižu velikog interesovanja akušera. U terminskoj trudnoći faktori rizika od karlične prezentacije veoma su raznoliki i mnogobrojni, a najčešći su višeploidnost, poremećaj u količini plodove vode (*hydramnion*, *oligoamnion*), anomalije fetusa (*hydrocephalus*, *anencephalus*), anomalije uterusa, prethodni carski rez¹.

U akušerstvu se opisuju četiri varijeteta karlične prezentacije ploda¹: 1) jednostavni (donji ekstremiteti fetusa flektirani u kukovima i u potpunoj ekstenziji u zglobovima kolena) čini 65–70% svih porođaja sa karličnom prezentacijom; 2) potpuni fleksija donjih ekstremiteta fetusa u kukovima i kolenima, sa petama uz karlicu; 3) nožna prezentacija (do 27%) i 4) ekstremno retka, kolena prezentacija (do 8%).

Stavovi o vođenju porođaja sa karličnom prezentacijom menjali su se sa vremenom, a značajna razlika postoji i u odnosu na opstetričke centre, jer već dugo ovo predstavlja jedno od najkontroverznijih pitanja u perinatologiji. Još šezdesetih godina XX veka došlo se do zaključka da porođaj vaginalnim putem (VP) ploda u karličnoj prezentaciji nosi 3–4 puta viši rizik od perinatalnog morbiditeta i mortaliteta, čak i u uslovima isključivanja prematurnih porođaja i porođaja

fetusa sa pre- i postnatalno utvrđenim malformacijama. Upravo takva saznanja dovela su do progresivnog rasta procenta operativnog završavanja porođaja u terminskoj trudnoći sa plodom u karličnoj prezentaciji².

Predisponirajući faktori ishoda porođaja sa karličnom prezentacijom fetusa su tip karlične prezentacije fetusa, paritet, procenjena telesna masa fetusa, životno doba majke, karlične mere majke, postojanje defleksionih anomalija, trajanje porođaja, veština i iskustvo akušera³.

Hannah i sar.⁴ preporučuju planirani carski rez kod fetusa prepartalno sonografski procenjene telesne mase preko 4 000 g, i prepartalno vizuelizovane hiperekstenzije glave ploda, kod postojanja ranijeg porođaja završenog operativnim putem, kao i u slučaju anomalija uterusa. Nepovoljan ishod porođaja u terminu sa karličnom prezentacijom fetusa rezultat je previđanja faktora koji su je usloveli i porođajnih faktora.

Cilj ove studije bio je da se ispita uticaj životnog doba i pariteta ispitanica i procenjene telesne mase neonatusa na izbor načina porođaja posle 37. nedelje gestacije sa karličnom prezentacijom ploda, kao i uticaj načina porođaja na njegov ishod.

Metode

Retrospektivnom studijom, tokom 2007. i 2008. godine, u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije u Beogradu, analiziran je rani neonatalni morbiditet kod

porodaja u terminskoj trudnoći sa karličnom prezentacijom ploda. Analizirani su životno doba i paritet porodilja, trajanje porodaja, vrednost Apgar skora u 5. minutu, postojanje perinatalne asfiksije, neonatalne hipotrofije (telesna masa na rođenju ispod 10. percentila za gestacijsku starost), neonatalne hipertrofije (telesna masa na rođenju iznad 90. percentila za gestacijsku starost), kao i dužina boravka u jedinici intenzivne neonatalne nege (JINN). U odnosu na način završavanja porodaja, porodilje su bile podeljene u tri grupe: porođene VP, porođene hitnim (urgentnim) carskim rezom (UCR) i porođene elektivnim carskim rezom (ECR).

Za statističku obradu korišćeni su Studentov *t* test, Kruskal Wallisov, Mann Whitneyov test, ANOVA i χ^2 test, a statistički značajnim smatrane su razlike srednjih vrednosti posmatranih varijabli na nivou $p < 0,05$.

Iz studije su bili isključeni neonatusi sa anomalijom utvrđenom pre ili nakon porodaja, i neonatusi sa teškom formom fetalne anemije usled Rh aloimunizacije majke.

Rezultati

Prema načinu završavanja porodaja, od ukupno 401 porodilje formirane su tri grupe: grupa I – trudnice porođene VP (139 ili 35%); grupa II – trudnice porođene UCR (128 ili 32%) i grupa III – trudnice porođene ECR (134 ili 33%).

Prosečno životno doba porodilja porođenih VP bilo je $28,29 \pm 4,97$ godina, onih porođenih UCR $29,68 \pm 5,92$ i porođenih ECR $30,06 \pm 5,41$ godina. Analizom ANOVA utvrđena je statistički značajna razlika u starosti porodilja porođenih VP u odnosu na porođene ECR ($p = 0,022$). Od ukupnog broja porođenih porodilja, pomoću ECR 99 (73,9%) bile su prvorođene. Kod 94 prvorođene (73,4%) porodaj je započeo

vaginalnim putem, a završio sa UCR. Od trudnica porođenih VP 74 (53,2%) pripadale su grupi prvorođene. Putem UCR porođeno je 34 (26,6%), ECR 35 (26,1%), a VP 65 (46,8%) višerođene (tabela 1).

Među analiziranim trudnicama bilo je 267 prvorođene, od kojih je 234 (87,6%) bilo mlađe od 35 godina, a ostale 33 (12,4%) bile su starije od 35 godina.

Putem UCR porođene su 83 (35,5%) prvorođene, putem ECR 81 (34,6%), a VP 70 (29,9%) prvorođene mlađih od 35 godina. Između ispitivanih grupa nije postojala statistički značajna razlika ($p = 0,534$) (tabela 2).

Kod 54,6% prvorođene starijih od 35 godina primenjen je ECR, kod 33,3% UCR, a VP kod 12,1% porodilja iz ove grupe. Statistički značajna razlika utvrđena je između grupe porođene VP u odnosu na ispitanice porođene UCR ($p = 0,012$).

Najveći procenat višerođene mlađih od 35 godina (54,4%) porođeno je VP, 20,8% njih porođeno je UCR, a 24,8% ECR. Statistički značajna razlika utvrđena je između grupa ispitanica porođenih VP i UCR ($p = 0,000$) (tabela 3).

Spontani VP trajao je $7,24 \pm 2,68$ h, a stimulisani $7,24 \pm 2,02$ h. Statistički značajna razlika u trajanju porodaja nije utvrđena ($p = 0,706$).

Od intervencija u porodaju najčešće je primenjivana ručna pomoć prema Lowsetu, kod 88,5% porodaja, dok je pomoć prema Brachtu korišćena kod 10,8% porodaja.

Najčešća indikacija za završavanje porodaja putem UCR bila je intrapartalna fetalna asfiksija (5,5% porodaja), a za ECR cefalopelvična disproporcija kod 60 porodaja (44,8% rođenih).

Prosečna telesna masa na rođenju neonatusa rođenih vaginalnim putem bila je $3 189,93 \pm 399,42$ g, UCR $3 218,59 \pm 517,71$ g i ECR $3 427,99 \pm 460,04$ g.

Tabela 1

Distribucija porodilja prema paritetu i načinu porodaja

Paritet	Vaginalni porodaj		Hitni carski rez		Elektivni carski rez	
	n	%	n	%	n	%
Prvorođene	74	53,2	94	73,4	99	73,9
Višerođene	65	46,8	34	26,6	35	26,1
Ukupno	139	100,0	128	100	134	100,0

Tabela 2

Distribucija prvorođene prema načinu porodaja i životnom dobu

Način porodaja	Životno doba porodilje (godine)			
	< 35		> 35	
	n	%	n	%
Vaginalni porodaj	70	29,9	4	12,1
Hitni carski rez	83	35,5	11	33,3
Elektivni carski rez	81	34,6	18	54,6
Ukupno	234	100,0	33	100,0

Tabela 3

Distribucija višerođene prema načinu porodaja i životnom dobu

Način porodaja	Životno doba porodilje (godine)			
	< 35		> 35	
	n	%	n	%
Vaginalni porodaj	55	54,4	10	30,3
Hitni carski rez	21	20,8	13	39,4
Elektivni carski rez	25	24,8	10	30,3
Ukupno	101	100,0	33	100,0

Statistički značajna razlika između prosečne telesne mase neonatusa na rođenju utvrđena je između rođenih VP i rođenih UCR ($p = 0,001$), kao i između neonatusa rođenih UCR i rođenih ECR ($p = 0,001$).

Hitnim carskim rezom rođeno je 7 (5,5%) neonatusa telesne mase ispod 2 500 g, VP 5 (3,6%), a ECR 3 (2,2%). Kod 102 (73,4%) porodilje sa neonatusima procenjene telesne mase od 2 500 g do 3 500 g, VP bio je izabrani način porođaja.

Telesnu masu iznad 3 500 g imalo je 60 (44,8%) neonatusa rođenih ECR, 39 (30,5%) rođenih UCR, i 32 (23,0%) rođenih VP; χ^2 testom utvrđeno je postojanje statistički značajne razlike između ovih grupa ($p = 0,004$).

Urednu adaptaciju pokazalo je 75,5% neonatusa rođenih VP, 72,4% rođenih ECR i 65,5% rođenih UCR (tabela 4).

Perinatalna asfiksija bila je najčešća kod neonatusa rođenih VP sa statistički značajnom razlikom u odnosu na one rođene UCR ($p = 0,001$), ali i u odnosu na one rođene ECR ($p = 0,016$).

Perinatalni morbiditet u odnosu na način porođaja prikazan je u tabeli 4.

anamneza, akušerska anamneza), kao i intrapartalnim komplikacijama koje su u ovoj grupi češće⁵.

Prema rezultatima naše studije višerotke mlade od 35 godina češće su (54,4%) porađane vaginalno (tabela 3), što je znatno ređe od 70% u studiji Kumari i Grundsella⁵.

Jedan od faktora koji određuju ishod porođaja je njegovo trajanje. Bez obzira na paritet, porođaj sa karličnom prezentacijom traje duže nego porođaj sa cefaličnom prezentacijom ploda. Oksitocinska stimulacija ne menja trajanje vaginalnog porođaja. Oksitocinska indukcija je kontroverzna. U mnogobrojnim ranijim studijama pokazano je da je indukcija opravdana posebno zbog hipotonije uterusa, dok drugi autori ističu da je ona nefiziološka i da može imati za posledicu nekompletnu dilataciju cervikalnog kanala, kao i usporavanje rađanja glave ploda. I pored ovih kontroverzi, indukcija ostaje u akušerskim standardima porođaja VP, posebno u posttermnskoj trudnoći, izuzev u fetopelvičnoj disproporciji⁶.

U rađanju ramena neonatusa, najčešće se u našoj praksi koristi ručni manevar prema Lowsetu, što je kod jednostavnog stava karlicom od presudne važnosti da bi se uma-

Tabela 4

Perinatalni morbiditet u odnosu na način porođaja

Perinatalni morbiditet	Način porođaja					
	Vaginalni porođaj (n = 139)		Hitan carski rez (n = 128)		Elektivan carski rez (n = 134)	
	n	%	n	%	n	%
Uredna neonatalna adaptacija	105	75,5	84	65,5	97	72,4
Perinatalna asfiksija	13	9,4	7	5,5	4	3,0
Neonatalna hipertrofija	12	8,6	6	4,7	16	11,9
Neonatalna hipotrofija	8	5,8	7	5,5	4	3,0

Apgar skorom 8 i višim od 8 u 5. minutu nakon rođenja ocenjeno je 134 (96%) neonatusa rođenih VP, 130 (97,5%) UCR i 121 (94,5%) neonatusa rođenih ECR. Način porođaja nije uticao na adaptaciju neonatusa na rođenju ($p = 0,708$).

Neonatusi rođeni UCR najduže su lečeni u JINN ($7,21 \pm 10,24$ dana) što je statistički značajno duže u odnosu na neonatuse rođene VP ($3,99 \pm 1,33$ dana; $p = 0,001$) i ECR ($5,34 \pm 2,88$ dana; $p = 0,037$).

Intrakranijalna hemoragija, povreda brahijalnog pleksusa, kao ni bilo koji drugi vid porođajne traume, nisu dijagnostikovani ni kod jednog novorođenog deteta.

Perinatalni mortalitet u studiji iznosio je 0%.

Diskusija

Poznato je da odluku o načinu porođaja često udruženo određuju dva faktora: životno doba porodilje i paritet.

Prvorotke su u približno sličnom broju porađane primenom ECR (73,9%) i UCR (73,4%), u odnosu na ukupan broj porodilja porođenih ECR, odnosno UCR. To opravdava neophodnost prepartalne akušerske procene stanja majke i ploda, ali i intenzivnog fetomaternalnog monitoringa tokom porođaja.

Naša studija je pokazala da je ECR, kao način porođaja, izbor za prvorotke starije od 35 godina. Izbor te vrste porođaja često je uslovljen prepartalnim stanjem (prekonceptiona-

njo rizik od intraportalne asfiksije, povrede *plexus brachialis* i dr.

Prema podacima iz literature posebno je naglašeno ekspektativno vođenje porođaja sa karličnom prezentacijom uz stalan monitoring stanja majke i ploda⁷.

Dosadašnje studije sugerišu da je za fetuse procenjene telesne mase od 3 500 do 4 000 g i više, planirani carski rez preporučeni način porođaja, posebno u slučaju inkompletnih karličnih prezentacija (npr. nožna), što je potvrdila i naša studija sa 44,8% porođaja u ovoj grupi završenih ECR⁸. Putem UCR (30,5%) značajno češće smo završavali porođaje sa intraportalno postavljenom sumnjom na hipertrofiju fetusa.

Porođaj sa karličnom prezentacijom ploda telesne mase ispod 2 500 g ostaje i dalje velika akušerska dilema. U našoj studiji 5,5% dece rođeno je UCR, a 2,2% ECR. Razlika se tumači činjenicom da je u prvom slučaju nekontrolisane ili nepravilno kontrolisane trudnoće previđen uticaj placentalne insuficijencije na rast ploda koji nije evaluiran redovnim sonografskim kontrolama, te je CTG monitoringom registrovana intraportalna asfiksija nastala usled porođajnog stresa bila najčešća indikacija za intervenciju. Pravovremeno uočeni zastoj u rastu ploda bio je razlog za planirani operativni način završavanja porođaja u čemu smo saglasni sa studijom Le Raya i sar.⁹

Ovome treba dodati da je preko 90% neonatusa u sve tri grupe ocenjeno visokim vrednostima Apgar skora u 5. min, bez obzira na izabrani način završavanja porođaja, što potvrđuje i studija Vazqueza i sar.¹⁰

Kod preko 70% neonatusa u karličnoj prezentaciji na rođenju nakon porođaja VP ili ECR utvrđena je uredna adaptacija, dok se to ne može reći za neonatuse rođene UCR, što je i razumljivo s obzirom na dužinu porođaja i uticaj nepovoljnih faktora porođaja na fetus (distocija, intrapartalna asfiksija, fetalni distres).

Studija je potvrdila najveću učestalost neonatalne asfiksije kod neonatusa rođenih VP i očekivano najnižu učestalost kod neonatusa rođenih ECR (tabela 4). To potvrđuje i statistički značajna razlika između grupa, što je u saglasnosti sa studijom Gilberta i sar.¹¹ koji navode učestalost asfiksije od 5,7% na 4 952 porođaja VP vs 3,9% na 35 297 porođaja UCR, iako postoji značajna razlika u veličini uzoraka. Perinatalna asfiksija je najređa posle ECR, što se objašnjava izostankom uticaja nepovoljnih prepartalnih i intrapartalnih faktora na fetus. U grupi neonatusa rođenih UCR, terminski zrela placenta najčešće nije u mogućnosti da kompenzuje intrapartalnu hipoksiju fetusa, koja prestaje da bude akutni promotor maturacije pluća, već se postiže suprotni efekat – odlaganje maturacije fetalnih pluća sa posledičnom neonatalnom asfiksijom.

Ni u jednoj od tri grupe nije dijagnostikovana neonatalna intrakranijalna hemoragija. Studijom su obuhvaćeni terminski porođaji kod kojih intrakranijalna hemoragija nastaje kao posledica neadekvatne akušerske procene ili nedostatka veštine i iskustva akušera, za razliku od pretermijskih porođaja kod kojih je ona, uglavnom, posledica nerazvijenosti

subependimnog tkiva, kao i endotelijuma intrakranijalnih krvnih sudova koji su fragilni i senzibilni na uticaj hipoksije. Zbog toga je intrakranijalna hemoragija češća kod prematurusa.

Deca rođena primenom UCR najduže su lečena u JINN, a nađena je statistički značajna razlika između tri grupe. Najveća razlika bila je između neonatusa rođenih UCR i rođenih VP, što potvrđuju i podaci iz Medicinskog registra novorođenih u Norveškoj¹².

Porođajne traume: *fractura clavicularae* i povrede *plexusa brahialis* nisu dijagnostikovane kod terminske novorođenčadi, a izostanak perinatalnog mortaliteta ukazuje na značaj adekvatne akušerske procene, uz permanentan nadzor majke i ploda.

Zaključak

Kod karlične prezentacije fetusa ECR ostaje preporučeni način porođaja za prvorođene starije od 35 godina, dok se VP smatra izabranim načinom porođaja kod višerotki mladih od 35 godina. Za ovaj način porođaja opredeljuje nas prepartalno procenjena telesna masa neonatusa od 2 500 do 3 500 g. Indukciju porođaja treba izbeći, ali stimulacija porođaja ima značajno mesto, posebno u fazi ekspulzije. Hitan carski rez takođe treba izbeći adekvatnom prepartalnom procenom stanja majke i ploda, intrapartalnim monitoringom majke i ploda od strane obučenog tima, u cilju postizanja uredne neonatalne adaptacije i manje potrebe za dijagnostičko-terapijskim postupcima u jedinici intenzivne neonatalne nege. Jedan od bitnih uslova za povoljan tok i ishod porođaja predstavlja veština, kao i iskustvo akušera.

L I T E R A T U R A

1. Krebs L. Breech at term. Early and late consequences of mode of delivery. Dan Med Bull 2005; 52(4): 234–52.
2. Vendittelli F, Riviere O, Crenn-Hébert C, Rožan MA, Maria B, Jaquetin B. Is a breech presentation at term more frequent in women with a history of cesarean delivery? Am J Obstet Gynecol 2008; 198(5): 521.e1–6.
3. Hofmeyr GJ, Kulier R. External cephalic version for breech presentation at term. Cochrane Database Syst Rev 1996; 1: CD000083.
4. Hofmeyr GJ, Hannah M. Planned caesarean section for term breech delivery. Cochrane Database Syst Rev 2003; 2: CD00016. DOI 10.1002/14651858.CD 000166.
5. Kumari AS, Grundsell H. Mode of delivery in breech presentations in grandmultiparous women. Int J Gynecol Obstet 2004; 85(3): 234–9.
6. Goffinet F, Carayol M, Foidart MJ, Alexander S, Uzan S, Subtil D, et al. Is planned vaginal delivery for breech presentation at term still an option? Results of an observational prospective survey in France and Belgium. Am J Obstet Gynecol 2006; 194: 1002–11.
7. Phipps H, Roberts CL, Nassar N, Raynes-Greenow CH, Peat B, Hutton EK. The management of breech pregnancies in Australia and New Zealand. Aust N Z J Obstet Gynaecol 2003; 43(4): 294–7.
8. Recommendations of the FIGO Committee on Perinatal Health on guidelines for the management of breech delivery, September 18th, 1993, Rome, Italy. Chairman: Professor Dr W. Künzel, Giessen, Germany. Int J Gynaecol Obstet 1994; 44(3): 297–300.
9. Le Ray C, Lacerte M, Iglesias MH, Audibert F, Morin L. Routine third trimester ultrasound: What is the evidence? J Obstet Gynaecol Can 2008; 30(2): 118–22.
10. Vázquez JA, Villanueva LA, Lara FG, Martínez AH, García LE. Associated factors to Apgar score in new borns delivery by breech presentation. Rev Hosp M Gea Glz 2000; 3(1): 16–8. (Spanish)
11. Gilbert W, Hicks S, Boe N, Danielsen B. Vaginal versus cesarean delivery for breech presentation in California: A population-based study. Obstet Gynecol 2003; 102(5): 911–7.
12. Kolas T, Saughtad OD, Dalveit AK, Nilsen ST, Oian P. Planned cesarean versus planned vaginal delivery at term: comparison of newborn infant outcomes. Am J Obstet Gynecol 2006; 195: 1538–43.

Primljen 17. VII 2009.
Revidiran 16. XI 2009.
Prihvaćen 20. XII 2009.



Preciznost optičkih metoda skeniranja Cerec[®] 3D sistema u postupku izrade keramičkih inleja

Accuracy of optical scanning methods of the Cerec[®] 3D system in the process of making ceramic inlays

Branka Trifković*, Aleksandar Todorović*, Vojkan Lazić*,
Miroslav Draganjac†, Nemanja Mirković†, Bojan Jokić‡

*Stomatološki fakultet, Klinika za stomatološku protetiku, Beograd, Srbija;

†Vojnomedicinska akademija, Klinika za stomatologiju, Beograd, Srbija;

‡Tehnološko-metalurški fakultet, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Jedan od rezultata dugogodišnjeg tehnološkog usavršavanja Cerec[®] 3D sistema jeste implementacija jednog intraoralnog i dva ekstraoralna metoda optičkog skeniranja koji se, u zavisnosti od postojeće indikacije, primenjuju u izradi fiksnih nadoknada. Cilj rada bio je da se utvrdi stepen preciznosti optičkih metoda skeniranja Cerec[®] 3D sistema u postupku izrade keramičkih inleja. **Metode.** Ispitivanje je sprovedeno u okviru tri eksperimentalne grupe inleja u čijoj izradi su primenjena tri postupka skeniranja Cerec[®] 3D sistema. Keramički inleji izrađeni konvencionalnom metodologijom predstavljali su kontrolnu grupu. Preciznost optičkih metoda skeniranja Cerec[®] 3D sistema ispitivana je indirektno, merenjem veličine rubnog zaptivanja između inleja i demarkacije preparacije pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa (SEM). **Rezultati.** Istraživanjem je ustanovljeno da postoji razlika u preciznosti postojećih metoda skeniranja stomatoloških *Computer aided design-computer aided manufacturing* (CAD/CAM) tehnologija. Najviši stepen preciznosti pokazala je tehnika optičkog ekstraoralnog površinskog skeniranja. Vrednost rubnog zaptivanja inleja izrađenih primenom ove tehnike iznosila je $32,97 \pm 13,17 \mu$. Tehnike intraoralnog optičkog površinskog i ekstraoralnog tačkastog skeniranja pokazuju niži nivo preciznosti ($40,29 \pm 21,46 \mu$ za inleje intraoralnog optičkog površinskog i $99,67 \pm 37,25 \mu$ za inleje ekstraoralnog tačkastog skeniranja). **Zaključak.** Optičke metode skeniranja u stomatološkim CAD/CAM tehnologijama predstavljaju precizne metode prostorne digitalizacije modela; pri tom, najveću preciznost pruža primena ekstraoralnih optičkih metoda skeniranja.

Ključne reči:

zub, trajne nadoknade; porculan, stomatološki; stomatološki otisci, tehnike; osetljivost i specifičnost; tomografija, optička.

Abstract

Background/Aim. One of the results of many years of Cerec[®] 3D CAD/CAM system technological development is implementation of one intraoral and two extraoral optical scanning methods which, depending on the current indications, are applied in making fixed restorations. The aim of this study was to determine the degree of precision of optical scanning methods by the use of the Cerec[®] 3D CAD/CAM system in the process of making ceramic inlays. **Methods.** The study was conducted in three experimental groups of inlays prepared using the procedure of three methods of scanning Cerec[®] 3D system. Ceramic inlays made by conventional methodology were the control group. The accuracy of optical scanning methods of the Cerec[®] 3D system computer aided design-computer aided manufacturing (CAD/CAM) was indirectly examined by measuring a marginal gap size between inlays and demarcation preparation by scanning electron microscope (SEM). **Results.** The results of the study showed a difference in the accuracy of the existing methods of scanning dental CAD/CAM systems. The highest level of accuracy was achieved by the extraoral optical superficial scanning technique. The value of marginal gap size inlays made with the technique of extraoral optical superficial scanning was $32.97 \pm 13.17 \mu$. Techniques of intraoral optical superficial and extraoral point laser scanning showed a lower level of accuracy ($40.29 \pm 21.46 \mu$ for inlays of intraoral optical superficial scanning and $99.67 \pm 37.25 \mu$ for inlays of extraoral point laser scanning). **Conclusion.** Optical scanning methods in dental CAM/CAM technologies are precise methods of digitizing the spatial models; application of extraoral optical scanning methods provides the highest precision.

Key words:

denture, partial, fixed; metal ceramic alloys; dental casting technique; sensitivity and specificity; tomography, optical.

Uvod

Temelj savremene fiksne protetike predstavlja preciznost zubnih nadoknada¹. Trodimenzionalno skeniranje, kompjutersko dizajniranje i numerički upravljana izrada zubnih nadoknada predstavljaju značajna tehnološka dostignuća koja su doprinela povećanju njihove preciznosti.

Jedan od najvažnijih kriterijuma u kliničkoj i laboratorijskoj evaluaciji vrednosti fiksnih nadoknada jeste veličina marginalnog zjapa, odnosno kvalitet rubnog zaptivanja. U „lancu“ konvencionalne izrade fiksnih nadoknada tri najslabije karike koje utiču na njihovu preciznost jesu: postupak otiskivanja i manuelna izrada radnog modela i nadoknade. Analogno pomenutoj konstataciji, u dentalnoj *computer aided technics* (CAD/CAM) tehnologiji, na preciznost izrade utiču: prostorna digitalizacija, kompjutersko dizajniranje i mašinska izrada nadoknade. Nezavisno od primene konvencionalnih ili CAD/CAM postupaka, svaki segment rada ima svoju grešku. Nepreciznost završene nadoknade je veća ukoliko se greška javlja u ranijoj fazi njene izrade².

Kvalitet otisaka ima prvi i odlučujući uticaj na preciznost postupka izrade zubne nadoknade³. Trend u razvoju dentalne CAD/CAM tehnologije jeste da različite metode prostorne digitalizacije preparisanog zuba zamene njegovo konvencionalno otiskivanje. Nažalost, premeravanje gipsanog modela ili ređe otiska, još uvek predstavlja najčešću realnost^{4,5}.

Optičko skeniranje, dugogodišnja primena i neprestano usavršavanje tehničkih karakteristika predstavljaju neka od obeležja po kojima je prepoznatljiv Cerec[®]3D sistem. Početak razvoja sistema (1980–1985) obeležila je primena postupka intraoralnog optičkog skeniranja. Nekoliko godina kasnije na tržištu se pojavljuju dva optička ekstraoralna skenera: Cerec Scan (2000) koji u postupku skeniranja koristi laserske zrake i InEos skener (2005) koji koristi svetlosne zrake^{6,7}. Postavljaju se pitanja da li postoji i kolika je razlika u preciznosti postupaka optičkog skeniranja Cerec[®]3D sistema, kao i koji faktori utiču na preciznost.

Cerec[®]3D sistem ne pruža mogućnost da se podaci o skeniranom objektu dobiju u obliku „slobodne“ forme, što isključuje mogućnost da se preciznost skeniranih podataka ispita u nekom od softvera specijalne namene. Rukovodeći se precizno definisanom metodologijom istraživanja, preciznost optičkih metoda skeniranja primenom sistema Cerec[®]3D ispitivana je indirektno, merenjem veličine rubnog zaptivanja između inleja i demarkacije preparacije pomoću SEM (*scanning electron microscope*). Najčešći izvor grešaka u postupka trodimenzionalnog skeniranja predstavljaju kompleksne forme površina manuelno preparisanog zuba za čiju digitalizaciju je neophodna primena različitih mernih principa^{8,9}.

Polazeći od pomenutih karakteristika, definisana je radna hipoteza uz pretpostavku da postoji razlika u preciznosti keramičkih inleja izrađenih primenom tri različita postupka optičkog skeniranja Cerec[®]3D sistema. Na osnovu radne hipoteze cilj ove studije bio je da se utvrdi stepen preciznosti optičkih metoda skeniranja Cerec[®]3D sistema u postupku izrade keramičkih inleja.

Metode

Testiranje radne hipoteze sprovedeno je u okviru tri eksperimentalne i jedne kontrolne grupe: grupa I – 15 keramičkih inleja izrađenih tehnikom intraoralnog optičkog površinskog skeniranja; grupa II – 15 keramičkih inleja izrađenih tehnikom ekstraoralnog optičkog površinskog skeniranja; grupa III – 15 keramičkih inleja izrađenih tehnikom ekstraoralnog optičkog tačkastog skeniranja; grupa IV (kontrolna) – 15 keramičkih inleja izrađenih tehnikom livenja rastopljene staklokeramike.

U okviru istraživanja upotrebljeni su akrilatni zubi (DSP-model *teeth*, Nr.16. KaVo, Germany), koji su za potrebe brušenja i otiskivanja postavljeni u radni model (KaVo, *basic study model*). Preparacija je izvršena u aparatu za frezovanje (SCHICK, Dentalgeräte, S3 Master, Germany), na koji je postavljen specijalni držač za turbinu.

Preparacija za inleje klase II lokalizovane okluzomezijalno podrazumevala je dubinu kaviteta od 2 mm, zaobljene prelaze između unutrašnjih zidova, divergenciju zidova kaviteta oko 6° ka okluzalnoj i aproksimalnim površinama, širinu okluzalnog kaviteta u veličini ½ kvržičnog rastojanja i širinu istmusa na okluzalnoj površini oko 2 mm. Dimenzija stepenika na aproksimalnom zidu kaviteta iznosila je 2 mm. Stepnik je bio udaljen 1 mm od glednocementne granice i sa aproksimalnim zidom kaviteta formirao je ugao od 90°¹⁰.

Radni model bio je fiksiran na postolje aparata za frezovanje tako da omogućiti da položaj borera bude paralelan sa aksijalnom osovinom zuba koji se prepariše. Na ovaj način postignuto je da nagib aksijalnih zidova kaviteta za inlej determiniše koničnost upotrebljenih borera. Ovakav način preparacije omogućio je vodeno hlađenje, upotrebu dijamantskih borera adekvatnih dimenzija i stepena koničnosti od 6° i završnu obradu ultrafinim dijamantskim borerima (Logic – Set 3, NTI).

Primenom standardizovane metodologije preparacije, preparisano je 15 akrilatnih zuba koji su poslužili kao osnovni modeli na kojima su, primenom odabranih tehnika skeniranja, napravljeni eksperimentalni uzorci.

Skeniranje radnih modela obavljeno je pomoću tri skenera Cerec[®]3D sistema: intraoralni optički skener (Cerec, Sirona) – tehnika intraoralnog optičkog površinskog skeniranja; InEos optički skener (Cerec, Sirona) – tehnika ekstraoralnog optičkog površinskog skeniranja i Cerec Scan laserski tačkasti skener integrisan u mašini za frezovanje (Cerec, Sirona) – tehnika ekstraoralnog optičkog tačkastog skeniranja.

Eksperimentalno skeniranje optičkim površinskim intraoralnim skenerom u *in vitro* uslovima zahtevalo je da se modifikuje tehnika intraoralnog skeniranja. *In vitro* eksperimentalni uslovi zahtevali su skeniranje osnovnog modela sa preparisanim zubima. Priprema zuba za intraoralno skeniranje podrazumevala je nanošenje tankog sloja tečnosti (CEREC[®] – *liquid*, VITA, Bad Sackingen, Nemačka) i adekvatnog praha (CEREC[®] – *powder*, VITA, Bad Sackingen, Nemačka) (slika 1). Skeniranje je izvršeno pomoću intraoralnog optičkog površinskog skenera.



Sl. 1 – Model (prah nanešen)

Za potrebe skeniranja optičkim ekstraoralnim površinskim i tačkastim skenerom bilo je neophodno izlivanje radnih modela od gipsa. Kao osnova za otiskivanje upotrebljeni su modeli koji su skenirani intraoralnim skenerom. Otisak za izradu radnih modela uzet je adicijom silikonima (A *silicone impression material – elite HD+*, ZHERMACK), standardnom kašikom, primenom jednofazne tehnike otiskivanja. Radni modeli izliveni su od specijalnog gipsa koji se proizvodi isključivo za potrebe Cerec® sistema (CAM stone M, Siladent) (slika 2). Tehničke karakteristike Cerec® sistema omogućile su skeniranje istog gipsanog modela pomoću InEos i Cerec Scan skenera.



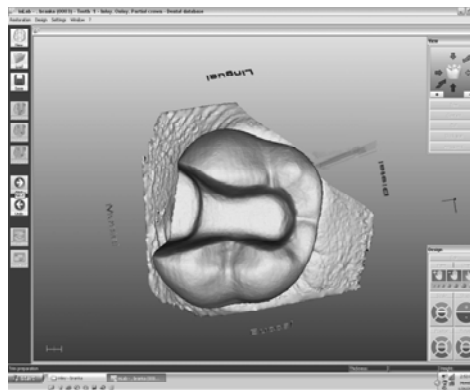
Sl. 2 – Radni model od gipsa

Kontrolnu grupu predstavljalo je 15 keramičkih inleja (IPS *Empress-2 esthetic*, A3, Ivoclar Vivadent) izrađenih u skladu sa uputstvima proizvođača.

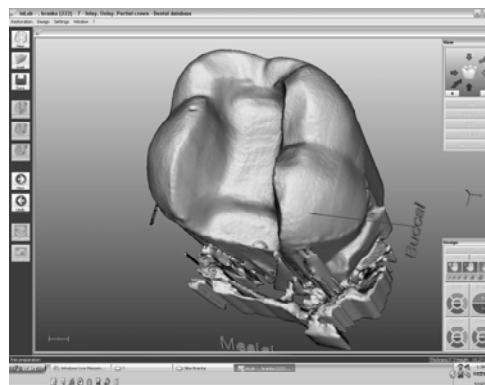
Tehničke karakteristike Cerec®3D sistema koji objedinjuje tri različita metoda optičkog skeniranja, pružaju mogućnost da postupak kompjuterskog dizajniranja i mašinske izrade nadoknada budu identični za sve načine 3D skeniranja. Pomenuta karakteristika omogućava da u okviru sistema u kome su od tri parametra dva konstantna (kompjuterom kontrolisano dizajniranje i izrada), a jedan promenljiv (prostorna digitalizacija), utvrdimo vrednost promenljivog parametra.

Kompjutersko dizajniranje vršeno je pomoću softvera Cerec®3D, verzija 3,10 (slike 3 i 4). Predviđena debljina prostora za cementni film, determinisana u sistemskom softveru, iznosila je 0 μ.

Mašinska izrada inleja eksperimentalnih grupa izvedena je u numerički upravljanoj glodalici Cerec in Lab koja ima dva motora (u levom motoru pozicioniran je borer *Step Bur* 12, dok je u desnom motoru pozicioniran *Cylinder Pointed*



Sl. 3 – Virtualni radni model (ekstraoralni skener)



Sl. 4 – Virtualni radni model (tačkasti skener)

Bur Ø1,6). Da bismo sveli na minimum uticaj koji trošenje borera ima na preciznost nadoknada, u postupku izrade nadoknada svake eksperimentalne grupe upotrebljeni su novi boreri. Za izradu inleja svih eksperimentalnih grupa upotrebljeni su blokovi od alumina keramike (Vita Mark II, A3, Vita). Inleji kontrolne grupe izrađeni su od livene staklo keramike (IPS *Empress-2 esthetic*, A3, Ivoclar Vivadent).

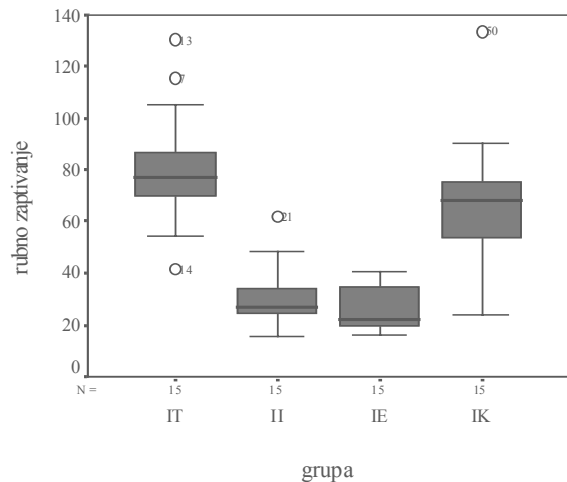
Da bi mogli da se podvrgnu merenju, svi uzorci morali su da zadovolje propisane kriterijume koji determinišu podobnost nadoknada za cementiranje (Ryge i Sayder), a oni podrazumevaju da oštra sonda ne može da penetrira u prostor između zuba i nadoknade i da nema okom vidljivih defekta na mestu njihovog kontakta¹¹.

Priprema eksperimentalnih uzoraka za merenje podrazumevala je fiksiranje za osnovni model na osnovu koga su izrađeni eksperimentalni uzorci. Fiksacija je izvršena pomoću paste za privremeno fiksiranje nadoknada za zub (Rely X™ Temp NE, 3M ESPE). Na pripremljenim uzorcima determinisano je 18 mernih tačaka od kojih je 12 lokalizovano na okluzalnoj, a šest na aproksimalnoj površini kaviteta. Merenje preciznosti vršeno je pomoću skenirajućeg elektronskog mikroskopa JOEL JSM-5800 – *scanning* mikroskop, sa uveličanjem 100×. Merenja su obuhvatala skeniranje uzoraka na determinisanim mernim tačkama i kvantifikaciju veličine diskrepance između inleja i demarkacije preparacije. Za obradu skeniranih slika upotrebljen je program Image pro 40.

Statistička analiza dobijenih rezultata obavljena je pomoću statističkog programskog paketa SPSS (SPSS 17,0 za Windows, SPSS Inc., 2005).

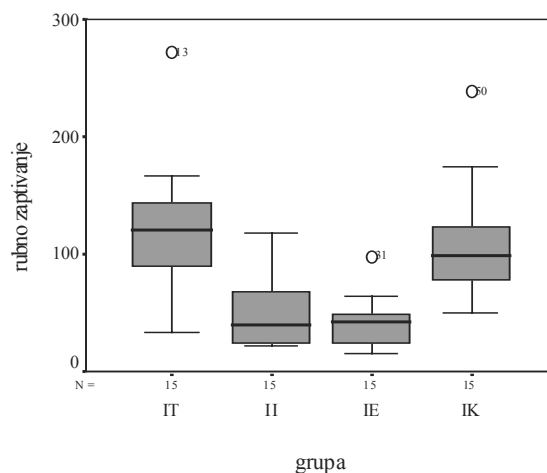
Rezultati

Izmerene vrednosti rubnog zaptivanja na okluzalnoj površini inleja pokazuju statistički značajnu razliku između posmatranih grupa. U svih 12 tačaka najveće vrednosti zjapa rubnog zaptivanja izmerene su kod inleja tačkastog, a najmanje kod inleja ekstraoralnog skeniranja (slika 5), što je bilo statistički značajno.



Sl. 5 – Prosečne vrednosti rubnog zaptivanja na okluzalnoj površini inleja

Rubno zaptivanje vrednosti od 0 do 140 μ , grupa IT inleja tačkastog skeniranja; grupa II inleja intraoralnog skeniranja; grupa IE inleja ekstraoralnog skeniranja; inleji IK kontrolne grupe.



Sl. 6 – Inleji, rubno zaptivanje u šest tačaka na aproksimalnoj površini

Rubno zaptivanje vrednosti od 0 do 300 μ ; grupa IT inleja tačkastog skeniranja; grupa II inleja intraoralnog skeniranja; grupa IE inleja ekstraoralnog skeniranja; IK inleji kontrolne grupe.

Kad su u pitanju prosečne vrednosti rubnog zaptivanja na okluzalnoj i aproksimalnoj površini inleja između posmatranih grupa inleja statistički značajna razlika u vrednostima rubnog zaptivanja uočena je kod svih posmatranih parametara u 18 tačaka merenja. Najveće vrednosti rubnog zaptivanja izmerene su u grupi inleja tačkastog, a najmanje kod ekstraoralnog skeniranja (tabela 1).

Tabela 1

Vrednosti rubnog zaptivanja na okluznoj i aproksimalnoj površini inleja

Površina inleje	Rubno zaptivanje ($\bar{x} \pm SD, \mu$)				<i>p</i>
	Tačkasto skeniranje	Intraoralno skeniranje	Ekstraoralno skeniranje	Kontrolna grupa	
Okluzno, 12 tačaka	80,59 \pm 22,96	30,97 \pm 12,66	25,82 \pm 8,56	65,49 \pm 28,48	0,000*
Aproksimalno, 6 tačaka	118,76 \pm 57,72	49,62 \pm 33,09	40,11 \pm 21,57	108,38 \pm 48,95	0,000*
Okluzno + aproksimalno	99,67 \pm 37,25	40,29 \pm 21,46	32,97 \pm 13,17	86,93 \pm 36,76	0,000*

*statistički značajna razlika (jednofaktorske analize varijanse)

Između grupe inleja tačkastog skeniranja i kontrolne grupe nije uočena statistički značajna razlika ($p = 0,249$). Nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima rubnog zaptivanja između inleja intra- i ekstraoralnog skeniranja ($p = 0,998$). Statistički značajno veće vrednosti rubnog zaptivanja izmerene su u kontrolnoj grupi inleja u odnosu na grupu inleja ekstraoralnog skeniranja.

Na aproksimalnoj površini inleja, najmanje vrednosti rubnog zaptivanja izmerene su, takođe, u grupi inleja ekstraoralnog skeniranja. Statistički značajno najviše vrednosti izmerene su u grupi inleja tačkastog skeniranja i u kontrolnoj grupi inleja (slika 6).

Između inleja intra- i ekstraoralnog skeniranja nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima rubnog zaptivanja ($p = 0,997$). U ekstraoralnoj grupi inleja vrednosti ovog parametra bile su statistički značajno veće nego u kontrolnoj grupi ($p = 0,002$). Statistički značajno manje vrednosti rubnog zaptivanja izmerene su u grupi inleja intraoralnog skeniranja nego u kontrolnoj grupi inleja ($p = 0,000$).

Vrednosti rubnog zaptivanja izmerene na obe posmatrane površine u grupi inleja sa tačkastim skeniranjem bile su statistički značajno veće od vrednosti izmerenih u grupi sa ekstraoralnim skeniranjem ($p = 0,000$) i intraoralnim skeniranjem ($p = 0,000$). Između ove grupe inleja i kontrolne grupe nije uočena statistički značajna razlika u vrednostima ovog parametra ($p = 0,998$). U grupi inleja sa intraoralnim skeniranjem prosečne vrednosti rubnog zaptivanja u svim posmatranim tačkama nisu se statistički značajno razlikovale u poređenju sa vrednostima ovog parametra u grupi inleja ekstraoralnog skeniranja ($p = 0,995$), dok su bile značajno manje od vrednosti u kontrolnoj grupi inleja ($p = 0,000$). Statistički značajno manje vrednosti rubnog zaptivanja izmerene su u grupi inleja ekstraoralnog skeniranja, nego u kontrolnoj grupi inleja ($p = 0,000$).

Diskusija

Iskustva iz kliničke prakse pokazuju da na preciznost fiksnih nadoknada utiče svaka faza u postupku njihove izrade, počevši od preparacije zuba pa do cementiranja nadokna-

de^{12,13}. Ako uzmemo u obzir da sve komponente CAD/CAM sistema utiču na preciznost, može se konstatovati da je ukupna greška u preciznosti zbir svih pojedinačnih grešaka koje se javljaju u celokupnom postupku izrade nadoknada. Ove činjenice najbolje ilustruje istraživanje koje pokazuje da preciznosti sistema Titan koji koristi mehaničku digitalizacija na nivou skeniranja iznosi 3–5 μ , a da konačna preciznost na nivou demarkacije iznosi 111 μ ¹⁴. Pomenuta konstatacija jasno ističe da postupci kompjuterskog dizajniranja i mašinske obrade u velikoj meri utiču na krajnju preciznost fiksnih nadoknada.

CAD/CAM sistemi koji primenjuju različite metode skeniranja poseduju veliki broj elementa koji utiču na preciznost: kompjuterom vođena inspekcija ili prostorna digitalizacija modela (način prikupljanja skeniranih podataka, vrsta kamere za optičko skeniranje, klinički parametri, upotreba praha, udaljenost kamere od objekta koji se skenira, veličina triangulacionog ugla, preciznost i tačnost skenera i sl.), kompjuterom vođeno dizajniranje (mogućnosti hardvera i softvera, gustina oblaka tačaka 3 D skenera, kvalitet postupka interpolacije i sl.) i izrada nadoknada (broj stepeni slobode radnih delova, dimenzije borera za frezovanje, usklađenost brusnih instrumenata sa tehničkim mogućnostima mašine za frezovanje)¹⁵.

Svaki od pomenutih elemenata pojedinačno doprinosi ukupnoj grešci celog sistema. Kada bi se svi elementi približili idealnim uslovima moguće je postići preciznost od 1 μ ¹⁶. Na ovom nivou preciznosti nema mogućnosti da se izvede precizno cementiranje nijednom konvencionalnom metodom, a razlog za to je veličina čestica cemenata koja znatno premašuje pomenutu dimenziju. CAD/CAM sistemi u okviru svojih softvera poseduju opcije koje omogućavaju da se unapred determiniše dimenzija prostora za cementni film. Nakamura i sar.¹⁷ ističu da debljina cementnog filma od 10 do 50 μ omogućava bolju marginalnu adaptaciju nadoknada izrađenih Cerec[®]3D sistemom.

Intraoralno optičko skeniranje predstavlja najpoželjniju metodu čije su greške vezane za grešku metoda i postupka skeniranja, dok su greške koje su posledica konvencionalnog otiskivanja i izrade radnog modela isključene. Intraoralne metode omogućavaju skeniranje geometrijski komplikovanih struktura (inleji, onleji, delimične krune, nepravilna površina krune zuba), međutim ove metode skeniranja prate i izvesni nedostaci. Intraoralni skeneri nemaju mogućnost skeniranja podminiranih površina i subgingivalno lociranih demarkacija. Primena ovog metoda kod Cerec sistema uglavnom je ograničena na mali broj kliničkih indikacija (inleji, onleji, fasete, endokrune, mostovi do tri člana).

Aplikacija praha ili adekvatnih zamena za prah dovodi do toga da se ne skenira direktno površina zuba. Prah u najtanjem nanetom sloju dovodi do greške u preciznosti od 20 do 40 μ ¹⁸. Neki autori smatraju da sloj praha ima debljinu od 13 do 85 μ ¹⁹. Debljina sloja praha ili adekvatnih zamena za prah zavisi od tehnike nanošenja i veštine terapeuta da ga nanese u ravnomernom i najtanjem mogućem sloju. Prevelika količina praha može da kompromituje preciznost skeniranja, jer se dimenzije i oblik izvorne površine menjaju.

Postupak intraoralnog skeniranja prate i problemi koji su redovno prisutni u usnoj duplji: skoro 100% vlažnost vazduha u usnoj duplji, prisustvo pljuvačke, pokreti bolesnika i ruke terapeuta za vreme skeniranja. Pokreti kamere i bolesnika dovode do zamućenja slike. Nejasne slike ivica preparacije kompromituju precizno definisanje demarkacije, što za krajnju posledicu ima neadekvatnu marginalnu adaptaciju fiksne nadoknade. Ne smemo zaboraviti ni postupak pozicioniranja kamere za vreme skeniranja, propisane udaljenosti kamere od objekta koji se skenira (za Cerec preporučeno 3–4 mm od okluzalne površine objekta), kao ni veličinu triangulacionog ugla koji za Cerec iznosi od 3–4°²⁰.

Ograničene mogućnosti intraoralnih metoda kompenzuje primena ekstraoralnih metoda skeniranja, naročito kada je potrebno skenirati površine većih dimenzija ili celu vilicu. Primena ekstraoralnih metoda zahteva konvencionalno otiskivanje i izradu radnih modela. Ove postupke prate problemi vezani za trodimenzionalne promene i dimenzionalna stabilnost stomatoloških materijala koji su posledica komplikovanih hemijskih reakcija u toku njihovog vezivanja, što direktno utiče na preciznost nadoknada. Poželjno je da za vreme skeniranja skener i model miruju, što je karakteristika većine ekstraoralnih skenera. Međutim, skeniranje pomoću Cerec Scan skenera zahteva da se model pomera, što može da utiče na preciznost skeniranih podataka.

Rudolph i sar.²¹ upoređivali su uticaj postupaka skeniranja na ukupnu preciznost CAD/CAM sistema. Rezultati pokazuju da odabrani postupci digitalizacije na različite načine utiču na preciznost i da je najveća devijacija skeniranih podataka u zonama zuba koje naglo menjaju zakrivljenost. U proseku, ukupna odstupanja u preciznosti između modela i gotove nadoknade izrađene CAD/CAM tehnologijama iznose od 50 do 75 μ ^{22,23}.

Luthardt i sar.²⁴ u svojim *in vitro* istraživanjima dolaze do rezultata koji prikazuju veću preciznost ekstraoralnih metoda skeniranja u poređenju sa intraoralnim metodama Cerec[®]3D sistema. Kao moguće razloge za ovakvu razliku navode različitu metodologiju postupaka digitalizacije modela, kao i činjenicu da su dimenzionalne promene otisnih materijala u kliničkim uslovima znatno veće od dimenzionalnih promena u *in vitro* uslovima. Ova konstatacija ukazuje na mogućnost da preciznost ekstraoralnih metoda skeniranja u *in vivo* uslovima, a u poređenju sa rezultatima njihove studije, bude neznatno niža.

Rezultati ovog eksperimenta pokazuju značajne razlike u vrednostima rubnog zaptivanja izmerenim na okluzalnoj i aproksimalnoj površini uzoraka. Najprecizniji su bili inleji ekstraoralnog skeniranja i u proseku vrednosti su iznosile $32,97 \pm 13,17 \mu$, potom slede inleji intraoralnog skeniranja $40,29 \pm 21,46 \mu$, inleji kontrolne grupe u proseku pokazuju vrednosti rubnog zaptivanja oko $86,93 \pm 36,76 \mu$, dok su inleji tačkastog skeniranja imali najmanji stepen preciznosti, $99,67 \pm 37,25 \mu$. Dobijeni rezultati ukazuju na to da tehnika ekstraoralnog optičkog površinskog skeniranja ima najviši nivo preciznosti. Visoke vrednosti rubnog zaptivanja inleja tačkastog ekstraoralnog skeniranja, koji ukazuju na nepreci-

znost primenjene tehnike, potvrđuju brojni autori koji ukazuju na to da pomeranje objekta ili izvora zraka u toku skeniranja smanjuje preciznost skeniranih podataka²⁵.

Činjenica da ne postoji statistički značajna razlika u vrednostima rubnog zaptivanja između inleja tačkastog skeniranja i kontrolne grupe inleja ukazuje na to da se ukupna greška koja nastaje u postupku tačkastog skeniranja ne razlikuju bitno od ukupne greške konvencionalne tehnike izrade. Dobijeni rezultati istraživanja potvrđuju teze koje ističu da intraoralne optičke tehnike skeniranja omogućavaju izradu nadoknada veće preciznosti u poređenju sa konvencionalnim načinom izrade. Razlog za ovakve rezultate treba tražiti u različitim tehnologijama izrade nadoknada.

Preciznost nadoknada na nivou rubnog zaptivanja Cerec[®]2 sistema iznosila je u proseku od 50 do čak 300 μ ^{26, 27}. Međutim, treba uzeti u obzir debljinu prostora za cementni film Cerec sistema.

Chen i sar.²⁸ u svojoj studiji pokazuju da je vrednost marginalnog zjapa inleja druge klase izrađenih Cerec[®]2 sistemom pre cementiranja iznosila na aksijalnom zidu $67 \pm 18 \mu$, cervikalnom stepeniku $84 \pm 22 \mu$ i okluzalnoj površini 58μ . Vrednosti rubnog zaptivanja inleja druge klase Cerec[®]1 sistema na okluzalnoj površini iznosile su $89 \pm 65 \mu$, dok su na aproksimalnoj površini izmerene vrednosti bile $105 \pm 81 \mu$. Isti autori ističu da su vrednosti marginalnog zjapa inleja II klase Cerec[®]2 sistema na okluzalnoj površini iznosile $59 \pm 35 \mu$, dok su vrednosti na aproksimalnoj površini iznosile $97 \pm 66 \mu$ ²⁹. Podaci ukazuju na veću preciznost Cerec[®]2 sistema u poređenju sa njegovim predhodnikom.

Ako pomenute vrednosti uporedimo sa vrednostima dobijenim u ovom eksperimentu možemo konstatovati da je preciznost pojedinih tehnika skeniranja Cerec[®]3D sistema različita. Kod određenih metoda skeniranja znatno je veća u odnosu na preciznost Cerec[®]1 i Cerec[®]2 sistema. Moramo uzeti u obzir i konstataciju da se dobijene vrednosti o Cerec[®]1 i 2 sistemu odnose na rezultate intraoralnog skeniranja (kao što je poznato ovi sistemi ne podržavaju tehnike ekstraoralnih skeniranja koje su implementirane u okviru Cerec[®]3D sistema).

Zaključak

Rezultati istraživanja objektivno potvrđuju radnu hipotezu da postoji razlika u preciznosti optičkih metoda skeniranja primenom Cerec[®]3D CAD/CAM sistema u postupku izrade inleja.

Ekstraoralne metode skeniranja pokazuju najviši stepen preciznosti u poređenju sa intraoralnim optičkim površinskim i tačkastim ekstraoralnim skeniranjem. Intraoralne metode prostorne digitalizacije modela pokazuju visok stepen preciznosti. U poređenju sa metodom ekstraoralnog optičkog površinskog skeniranja, intraoralne metode imaju neznatno niži stepen preciznosti, dok u odnosu na tačkasto skeniranje intraoralne metode pokazuju znatno viši stepen preciznosti.

Optičke metode skeniranja primenom Cerec[®]3D CAD/CAM sistema predstavljaju precizne metode prostorne digitalizacije modela.

L I T E R A T U R A

1. *Todorović A, Lazjić V.* Computer aided design and manufacturing of dental restorations „computerized impression” technology. Stomatološki glasnik Srbije 2006; 53(1): 42–53. (Serbian)
2. *Todorović A.* CAD/CAM technology in the planning and development of the partial dentures [dissertation]. Belgrade: Scool of Dentistry; 2000. (Serbian).
3. *Luthardt RG, Bornemann G, Lemelson S, Walter MH, Huls A.* An innovative method for evaluation of the 3-D internal fit of CAD/CAM crowns fabricated after direct optical versus indirect laser scan digitizing. Int J Prosthodont 2004;17(6): 680–5.
4. *Rekow D.* Computer-aided design and manufacturing in dentistry: a review of the state of the art. J Prosthet Dent 1987; 58: 512–6.
5. *Becker J.* CAD/CAM in dentistry. Part I. ZWR 1996; 105: 119–25. (Germany)
6. *Schug J, Pfeiffer J, Sener B, Mörmann WH.* Grinding precision and accuracy of the fit of CEREC-2 CAD/CIM inlays. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1995; 105: 913–9. (Germany)
7. *Arnetz G, Pongratz D.* Milling precision and fitting accuracy of Cerec Scan milled restorations. Int J Comput Dent 2005; 8: 273–81.
8. *Bindl A, Mörmann WH.* An up to 5-Year Clinical Evaluation of Posterior In-Ceram CAD/CAM Core. Crowns. Int J Prosthodont 2002; 15: 451–6.
9. *Mörmann WH, Bindl A.* All-ceramic chair-side computer-aided design/computer-aided machining restorations. Dent Clin N Am 2002; 46: 405–26.
10. *Arnetz G, Arnetz G.* Design of preparations for all-ceramic inlay materials. Int J Comput Dent 2006; 9(4): 289–98.
11. *Ryge G, Snyder M.* Evaluating the clinical quality of restorations. J Am Dent Asso 1973; 87: 369–77.
12. *Luthardt RG, Koch R, Rudolph H, Walter MH.* Qualitative computer aided evaluation of dental impressions in vivo. Dent Mater 2006; 22(1): 69–76.
13. *Wang CJ, Millstein PL, Nathanson D.* Effects of cement, cement space, marginal design, seating aid materials, and seating force on crown cementation. Int J Prosthodont 1992; 16: 587–92.
14. *Frantz W.* Variability in dentist's design of a removable maxillary partial denture. J Prosthet Dent 1973; 29: 172–82.
15. *Wiedbahn K.* The optical Cerec impression–electronic model production. Int J Comput Dent 1998; 1: 41–54.
16. *Rudolph H, Luthardt RG, Walter MH.* Computer-aided analysis of the influence of digitizing and surfacing on the accuracy in dental CAD/CAM technology. Comput Biol Med 2007; 37(5): 579–87.
17. *Nakamura T, Tanaka H, Kimura S, Akao T, Okamoto K, Wakabayashi K, et al.* In vitro study on marginal and internal fit of CAD/CAM all-ceramic crowns. Dent Mater J 2005; 24(3): 456–9.
18. *Hickel R, Dasch W, Mehl A, Kremers L.* CAD/CAM – Fillings of the future? Int Dent J 1997; 47: 247–58.
19. *Meyer BJ, Mörmann WH, Lutz F.* Optimization of the powder application in the Cerec method with environment –friendly propellant systems. Schweiz Monatsschr Zahnmed 1990; 100: 1462–8. (German)
20. *Wiedbahn K.* The optical Cerec impression–electronic model production. Int J Comput Dent 1998; 1(1): 41–54. (English, German)

21. *Rudolph H, Lutbarđt RG, Walter MH.* Computer-aided analysis of the influence of digitizing and surfacing on the accuracy in dental CAD/CAM technology. *Comput Biol Med* 2007; 37: 579–87.
22. *Van der Zel JM.* Ceramic-fused-to-metal restorations with a new CAD/CAM system. *Quintessence Int* 1993; 24: 769–78.
23. *van der Zel JM, Vlaar S, de Ruiter WJ, Davidson C.* The CICERO system for CAD/CAM fabrication of full-ceramic crowns. *J Prosthet Dent* 2001; 85(3): 261–7.
24. *Lutbarđt RG, Loos R, Quaas S.* Accuracy of intraoral data acquisition in comparison to the conventional impression. *Int J Comput Dent* 2005; 8: 283–94.
25. *Pfeiffer J.* Dental CAD/CAM technologies: the optical impression (I). *Int J Comput Dent* 1998; 1(1): 29–33. (English, German)
26. *Mou SH, Chai T, Wang JS, Shiau YY.* Influence of different convergence angles and tooth preparation heights on the internal adaptation of Cerec crowns. *J Prosthet Dent* 2002; 87: 248–55.
27. *Bindl A, Windisch S, Mörmann WH.* Full-ceramic CAD/CIM anterior crowns and copings. *Int J Comp Dent* 1999; 2: 97–111.
28. *Chen Y, Zhao Y, Wang H.* Marginal fit of CAD/CAM ceramic inlays. *Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi* 1997; 15(4): 317–8. (Chinese)
29. *Sturdevant JR, Bayne SC, Heymann HO.* Margin gap size of ceramic inlays using second-generation CAD/CAM equipment. *J Esthet Dent* 1999; 11(4): 206–14.

Primljen 21. X 2009.
Revidiran 29. I 2010.
Prihvaćen 17. II 2010.



Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis

Faktori rizika od nastanka rekurentne vulvovaginalne kandidijaze

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

*University of Kragujevac, Medical Faculty, Kragujevac, Serbia;

†Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. Recurrent vulvovaginal candidiasis is relatively frequent condition, and may have serious health consequences, like chronic vulvovaginal pain syndrome. The aim of our study was to determine possible risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in non-pregnant females within the reproductive age. **Methods.** The design of our study was of a case-control type. Case and control patients were selected from the gynecological patients at six primary care facilities in Serbia and in Montenegro. The data on the patients' health condition, concomitant therapy and diseases were taken from their records, and the data on habits were obtained by unstructured interview. For potential risk factors crude odds ratios were calculated, and then adjusted by logistic regression. **Results.** A total of fifty-one patients had four or more episodes of vulvovaginal candidiasis during the last year (cases), and 132 patients with one to three episodes of vulvovaginal candidiasis were sampled as controls, matched by age. The only two significant associations were found between recurrent vulvovaginal candidiasis and continual wearing of panty liners during the last year (Odds ratio – OR_{adjusted}: 3.97; confidence interval – CI: 1.57–10.02; $p = 0.004$), and between recurrent vulvovaginal candidiasis and predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year (OR_{adjusted}: 4.25; CI: 1.11–16.27; $p = 0.035$). The synergistic effect was observed for the concurrent continual wearing of panty liners during the last year and self-medication with antimycotics. **Conclusions.** Local factors, like wearing of panty liners or use of tampons during menstruation, may promote recurrence of vulvovaginal candidiasis, especially in patients who practice self-medication with antimycotics.

Key words:

candidiasis, vulvovaginal; recurrence; risk factors; risk; data interpretation, statistical.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Rekurentna vulvovaginalna kandidijaza je često zdravstveno stanje koje može da ima i ozbiljne posledice, kao što je sindrom hroničnog vulvovaginalnog bola. Cilj ove studije bio je da se utvrde faktori rizika od nastanka rekurentne vulvovaginalne kandidijaze kod negravidnih žena u reproduktivnom periodu. **Metode.** U našoj studiji tipa *case-control* učestvovale su ginekološke bolesnice iz šest ustanova primarne zdravstvene zaštite Republike Srbije i Republike Crne Gore. Podaci o zdravstvenom stanju, stanju bolesti i pratećoj terapiji bolesnica prikupljeni su iz njihovih zdravstvenih kartona, dok su podaci o navikama dobijeni nestrukturisanim intervjuom. Značaj potencijalnih faktora rizika prvo je pojedinačno procenjivan neprilagođenim unakrsnim odnosom, da bi zatim, uz pomoć binarne logističke regresije, unakrsni odnos bio prilagođen za istovremeno dejstvo više faktora. **Rezultati.** Grupa od 51 bolesnice imala je četiri ili više od četiri epizoda vulvovaginalne kandidijaze tokom protekle godine, dok su 132 bolesnice kontrolne grupe imale po jednu do tri epizode u istom periodu (grupe su bile usklađene po životnom dobu). Utvrđena je značajna povezanost između rekurentne vulvovaginalne kandidijaze i kontinuiranog nošenja dnevnih uložaka tokom proteklih godinu dana [*dds-ratio* (OR)_{adjusted} = 3,97; interval poverenja (CI) = 1,57–10,02; $p = 0,004$], kao i između rekurentne vulvovaginalne kandidijaze i predominantne upotrebe vaginalnih tampona tokom menstruacije u proteklih godinu dana [OR_{adjusted} = 4,25; CI = 1,11–16,27; $p = 0,035$]. Zapaženo je da istovremeno kontinualno nošenje dnevnih uložaka tokom poslednjih godinu dana i samomedikacija antimikoticima dodatno povećavaju sklonost nastanku rekurentne vulvovaginalne kandidijaze. **Zaključak.** Lokalni faktori, kao što su nošenje dnevnih uložaka ili upotreba tampona tokom menstruacije, doprinose recidivu vulvovaginalne kandidijaze, pogotovo kod bolesnica koje praktikuju samomedikaciju antimikoticima.

Ključne reči:

kandidijaza, vulvovaginalna; recidiv; faktori rizika; rizik; statistička interpretacija podataka.

Introduction

Vulvovaginal candidiasis is an inflammation of the vagina and vulva caused by *Candida albicans* (46.9–75%), or one of other *Candida* species: *Candida glabrata* (14–36.7%), *Candida parapsilosis* (10.2%), *Candida tropicalis* (2.8–7%), *Candida krusei* (1.4–3.5%), and *Candida kefyer* (1.9%)^{1,2}. Prevalence of symptomatic vulvovaginal candidiasis among the patients of gynecology clinics is around 8%³, and vaginal carriers of these fungal species are encountered in as often as 27% of cases⁴.

The patients who experience more than three attacks of vulvovaginitis caused by *Candida* species during the last year or have previous disease history longer than one year are classified as patients with recurrent vulvovaginal candidiasis^{5,6}. Recurrent vulvovaginal candidiasis is relatively frequent (around 8.5% in patients with symptomatic vulvovaginal candidiasis)⁷, and may have serious health consequences, like chronic vulvovaginal pain syndrome⁸.

There are many risk factors for development of vulvovaginal candidiasis⁷, like advanced reproductive age, pregnancy, diabetes, hormonal contraception⁹, recent antibiotic use, dietary practices, gastrointestinal colonization by the organism, clothing and sanitary protection practices, sexual communicability of the organism, and specific immunological defects¹⁰. However, risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis are somewhat different, and not yet established with certainty. Stress¹¹, use of panty liners or pantyhose, consumption of cranberry juice or acidophil-containing products, a history of bacterial vaginosis, steroid therapy, diabetes mellitus, age < 40 years and abnormal local host response to *Candida*¹² were positively associated with recurrent vulvovaginal candidiasis^{13,14}, but this association was not confirmed in more than one study and the pathophysiology of chronic, recurrent vulvovaginal candidiasis remains unclear¹⁵. Some studies did not confirm these risk factors at all, but only pointed to the importance of hormonal contraception, frequency of sexual intercours and technique of vulvovaginal hygiene¹⁶.

The aim of our study was to determine association of previously investigated and some new risk factors with recurrent vulvovaginal candidiasis in non-pregnant females within the reproductive age, and therefore resolve controversies made by opposing results of previous studies.

Methods

Our study was conducted in six primary care gynecological dispensaries in Serbia and Montenegro, located in six cities: Belgrade, Jagodina, Kragujevac, Novi Pazar, Uzice (in Serbia) and Podgorica (in Montenegro), covering population of approximately 800 000 inhabitants. The source population of our study consisted of all consecutive patients in reproductive age with vulvovaginal candidiasis (microbiologically proved) who visited gynecological dispensaries (n = 804) during one-month period, from March 1st, 2009, to March 31st, 2009. Data on drug prescription and (co)morbidity were obtained from medical records. Data on non-prescription drugs use and habits were obtained by unstructured interview

with the patients. All data were kept anonymous, with previous consent of the patients, and the study protocol was approved by Ethics Committee of the School of Medicine, University of Kragujevac, empowered to make decisions on clinical studies in six primary care facilities.

The design of the study was of a case-control type, with the aim to assess the relationship between potential risk factors and occurrence of recurrent vulvovaginal candidiasis (more than three episodes during the previous year) in patients within reproductive age. The case and control patients (study population) were selected from the gynecological examination records made during the study period, at the study primary care facilities. Pregnant and lactating patients, patients of pre-menarche and post-menopause age were excluded from the study.

The cases were chosen from the study population if they experienced more than three episodes of vulvovaginal candidiasis during the last year. Vulvovaginal candidiasis episode was defined as simultaneous existence of two out of three following criteria: 1) isolation of *Candida* species from culture of vaginal smear; 2) detection of *Candida* species on potassium hydroxide (KOH) preparation of vaginal smear; and 3) clinical diagnosis made by a gynecologist working in the study primary care facilities. Recurrent episodes were considered and calculated as new events if the patients were previously treated with appropriate antimycotics, and if at least 30 days elapsed from the achieved clinical resolution of symptoms in a previous episode. The case patients were counted only once, even if they had more than one visit to the gynecological dispensary during the study period.

For each case, at least two age-matched control patients were randomly selected from the source population. The control patients were defined as those patients with one to three episodes of vulvovaginal candidiasis during the last year.

In order to identify risk factors and potential confounders, the following data on status, habits, (co)medication and (co)morbidity were collected for each patient: age, body mass index, existence of diabetes mellitus type 1 or 2; antibiotic use during seven or more days within the last month; systemic use of corticosteroids for at least 15 days in the last 15 months; continual wearing of panty liners during the last year; wearing of tight clothes during 90% of time in the last year; predominant wearing of underwear made from synthetic fabric; predominant wearing of lace thong underwear during the last year; predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year; use of immunosuppressive drugs for at least one month during the last year; the presence of intrauterine contraceptive device during at least 6 months in the last year; the rate of sexual intercours during the last year; the use of hormonal contraceptives during at least 6 months before enrollment to the study; exposure to training in vaginal irrigation offered by health workers; smoking (more than 5 cigarettes daily during the last year); bacteria in vaginal smear confirmed at least once during the last year; concomitant chronic non-contagious disease except diabetes mellitus; self-medication with antimycotics (without being prescribed by a physician) during the last year; serious event causing stress during the last year (divorce, death of a

first-line relative, loss of job or change of a place of living); concomitant hypothyreosis or hyperthyreosis; employment status; regular daily intake of coffee during the last year; previous hysterectomy; sedentary job during the last year; alcohol intake per week during the last year; average weekly intake of fermented milk products during the last year; level of education; number of irregular periods during the last year; average duration of menstrual bleeding and religion (Christian, Muslim or Atheist).

The prevalence of each characteristic during the last 3 years was determined for both cases and controls. The differences between cases and controls in the observed characteristics were assessed by a Student's *t* test for continuous variables and a χ^2 test for frequencies. The differences were considered significant if probability of null hypothesis was less than 0.05. In order to estimate the association between independent variables and recurrent vulvovaginal candidiasis crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were calculated using logistic regression^{17,18}.

Results

A total number of patients with vulvovaginal candidiasis in the six gynecological dispensaries during the study period was 804. Fifty-one patients had four or more episodes of vulvovaginal candidiasis during the last year (cases), and 132 patients with one to three episodes of vulvovaginal candidiasis were sampled as controls, matched by age. Significant differences between cases and controls were observed in: antibiotic use during seven or more days within the last month ($\chi^2 = 3.877$; $p = 0.049$; OR = 1.97; CI = 0.98–3.94), continual wearing of panty liners during the last year ($\chi^2 = 13.131$; $p = 0.0001$; OR = 3.23; CI = 1.68–6.22), predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year ($\chi^2 = 6.467$; $p = 0.011$; OR = 3.25; CI = 1.24–8.50) and self-medication with antimycotics ($\chi^2 = 4.055$; $p = 0.044$; OR = 1.95; CI = 1.00–3.83) (Table 1).

Table 1

Baseline characteristics of cases and controls

Variable	Cases (n = 51)	Controls (n = 132)	Test value and significance of null hypothesis	Crude odds ratios with confidence intervals (1.96 SE)
Age (years)	32.7 ± 7.0	34.5 ± 9.4	T = -1.376, $p = 0.171$	N/A
BMI (kg/m ²)	22.3 ± 3.1	23.2 ± 3.7	T = -1.684, $p = 0.095$	N/A
Concomitant diabetes	2 (4%)	2 (2%)	$\chi^2 = 0.189$, $p = 0.664$	2.60 (0.36–18.92)
Antibiotic use, 7 days in the last month	18 (35%)	28 (21%)	$\chi^2 = 3.877$, $p = 0.049^*$	1.97 (0.98–3.94)
Corticosteroids use	5 (10%)	6 (5%)	$\chi^2 = 0.990$, $p = 0.320$	2.23 (0.65–7.64)
Panty liners	28 (54%)	35 (27%)	$\chi^2 = 13.131$, $p = 0.000^*$	3.23 (1.68–6.22)
Tight clothes	24 (46%)	45 (34%)	$\chi^2 = 2.634$, $p = 0.105$	1.66 (0.88–3.13)
Synthetic underwear	11 (21%)	27 (20%)	$\chi^2 = 0.028$, $p = 0.868$	1.04 (0.48–2.27)
Lace thong underwear	8 (16%)	15 (11%)	$\chi^2 = 0.626$, $p = 0.429$	1.42 (0.57–3.55)
Vaginal tampons	10 (20%)	9 (7%)	$\chi^2 = 6.467$, $p = 0.011^*$	3.25 (1.24–8.50)
Immunosuppressive drugs	1 (2%)	6 (5%)	$\chi^2 = 0.150$, $p = 0.698$	0.41 (0.05–3.50)
Intrauterine contraceptive device	1 (2%)	6 (5%)	$\chi^2 = 0.150$, $p = 0.698$	0.41 (0.05–3.50)
Rate of sexual intercourses <i>per</i> week	1.4 ± 1.2	1.5 ± 1.4	T = -0.567, $p = 0.571$	N/A
Oral contraceptives	5 (10%)	3 (2%)	$\chi^2 = 3.352$, $p = 0.067$	3.58 (0.78–16.55)
Vaginal irrigation training	14 (27%)	38 (29%)	$\chi^2 = 0.032$, $p = 0.857$	0.91 (0.45–1.84)
Smoking	21 (41%)	52 (39%)	$\chi^2 = 0.049$, $p = 0.825$	0.89 (0.47–1.68)
Bacterial vaginosis	21 (41%)	45 (34%)	$\chi^2 = 0.801$, $p = 0.371$	1.31 (0.70–2.49)
Chronic disease	6 (12%)	13 (10%)	$\chi^2 = 0.145$, $p = 0.703$	1.19 (0.43–3.31)
Self-medication with antimycotics	20 (39%)	32 (24%)	$\chi^2 = 4.055$, $p = 0.044^*$	1.95 (1.00–3.83)
Stressful event	17 (33%)	31 (23%)	$\chi^2 = 1.844$, $p = 0.174$	1.52 (0.76–3.03)
Thyroid dysfunction	2 (4%)	4 (3%)	$\chi^2 = 0.092$, $p = 0.761$	1.28 (0.23–7.19)
Unemployed	29 (57%)	73 (55%)	$\chi^2 = 0.036$, $p = 0.849$	1.02 (0.55–1.88)
Regular daily intake of coffee	47 (92%)	122 (92%)	$\chi^2 = 0.004$, $p = 0.951$	0.98 (0.35–2.80)
Hysterectomy	0 (0%)	2 (2%)	$\chi^2 = 0.008$, $p = 0.928$	1.25 (0.11–14.06)
Sedentary job	15 (29%)	41 (31%)	$\chi^2 = 0.047$, $p = 0.828$	0.90 (0.45–1.79)
Average alcohol intake <i>per</i> week (mL of pure ethanol)	4.97 ± 14.95	1.71 ± 10.04	$t = 1.703$, $p = 0.090$	N/A
Average weekly intake of fermented milk products (mL)	1 793.92 ± 1 249.51	1 702.65 ± 3 141.97	$t = 0.003$, $p = 0.998$	N/A
Level of education ($\bar{x} \pm SD$)				
high	3 (6%)	17 (13%)	$\chi^2 = 1.916$, $p = 0.384$	N/A
middle	32 (63%)	79 (60%)		
low	16 (31%)	36 (27%)		
No of irregular menstrual cycles <i>per</i> year	1.6 ± 3.6	1.0 ± 2.4	$t = 1.265$, $p = 0.207$	N/A
Average duration of menstrual bleeding ($\bar{x} \pm SD$)	5.04 ± 1.38	4.96 ± 1.75	$t = 0.315$, $p = 0.754$	N/A
Religion, n (%)				
Christan	35 (69%)	94 (71%)	$\chi^2 = 3.490$, $p = 0.479$	N/A
Muslim	2 (4%)	3 (2%)		
Atheist	14 (27%)	14 (27%)		

Results are presented as $\bar{x} \pm SD$, or n(%); *Significant difference; SE – standard error; N/A –not available

There were no significant differences between the cases and controls in: age; body mass index; existence of diabetes mellitus type 1 or 2; systemic use of corticosteroids for at least 15 days in the last 15 months; wearing of tight clothes during 90% of time in the last year; predominant wearing of underwear made from synthetic fabric; predominant wearing of lace thong underwear during the last year; the use of immunosuppressive drugs for at least one month during the last year; the presence of intrauterine contraceptive device during at least 6 months in the last year; the rate of sexual intercours during the last year; the use of hormonal contraceptives during at least 6 months before enrollment to the study; exposure to training in vaginal irrigation offered by health workers; smoking (more than 5 cigarettes daily during the last year); bacteria in vaginal smear confirmed at least once during the last year; concomitant chronic non-contagious disease except for diabetes mellitus; serious event causing stress during the last year (divorce, death of a first-line relative, loss of job or change of a city); concomitant hypothyreosis or hyperthyreosis; employment status; regular daily intake of coffee during the last year; previous hysterectomy; sedentary job during the last year; alcohol intake per week during the last year; average weekly intake of fermented

milk products during the last year; the level of education; number of irregular periods during the last year; average duration of menstrual bleeding and religion (Christian, Muslim or atheist).

The results of the logistic regression analysis with the adjustment for potential confounders are shown in Table 2. The only two significant associations were between recurrent vulvovaginal candidiasis and continual wearing of panty liners during the last year ($OR_{adjusted} = 3.97$; $CI = 1.57-10.02$; $p = 0.004$), and between recurrent vulvovaginal candidiasis and predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year ($OR_{adjusted} = 4.25$; $CI = 1.11-16.27$; $p = 0.035$). Although the crude odds ratios for antibiotic use during seven or more days within the last month ($OR = 1.97$; $CI = 0.98-3.94$) and self-medication with antimycotics ($OR = 1.95$; $CI = 1.00-3.83$) were above one, and the difference was significant ($p = 0.049$ and 0.044 , respectively), after adjustment these odds ratios dropped to values close to one, their CIs included 1, and the differences became statistically not significant ($p = 0.778$ and 0.309 , respectively).

The interactions between risk factors which are likely to have an additive risk for recurrent vulvovaginal candidiasis were investigated (Table 3). The analysis did not show a syn-

Table 2

Crude and adjusted odds ratios (OR) of the risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis

Risk factors	Crude OR (95% CI)	Adjusted* OR (95% CI)
Antibiotic use during seven or more days within the last month	1.97 (0.98–3.94)	1.17 (0.39–3.47)
Continual wearing of panty liners during the last year	3.23 (1.68–6.22)	3.97 (1.57–10.02)
Predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year	3.25 (1.24–8.50)	4.25 (1.11–16.27)
Self-medication with antimycotics	1.95 (1.00–3.83)	1.76 (0.59–5.23)

*Adjusted for age, body mass index, existence of diabetes mellitus type 1 or 2; antibiotic use during seven or more days within the last month; systemic use of corticosteroids for at least 15 days in the last 15 months; continual wearing of panty liners during the last year; wearing of tight clothes during 90% of time in the last year; predominant wearing of underwear made from synthetic fabric; predominant wearing of lace thong underwear during the last year; predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year; use of immunosuppressive drugs for at least one month during the last year; presence of intrauterine contraceptive device during at least 6 months in the last year; rate of sexual intercours during the last year; use of hormonal contraceptives during at least 6 months before enrollment to the study; exposure to training in vaginal irrigation offered by health workers; smoking; bacteria in vaginal smear confirmed at least once during the last year; concomitant chronic non-contagious disease except diabetes mellitus; self-medication with antimycotics (without being prescribed by a physician) during the last year; serious event causing stress during the last year; concomitant hypothyreosis or hyperthyreosis; employment status; regular daily intake of coffee during the last year; previous hysterectomy; sedentary job during the last year; alcohol intake per week during the last year; average weekly intake of fermented milk products during the last year; level of education; number of irregular periods during the last year; average duration of menstrual bleeding and religion. CI – confidence interval.

Table 3

Interactions between the concurrent continual wearing of panty liners during the last year, predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year, antibiotic use during seven or more days within the last month and self-medication with antimycotics

Risk factors	Crude odds ratio (95% CI)	Adjusted* odds ratio (95% CI)
Only antibiotic use during seven or more days within the last month (A)	1.97 (0.98–3.94)	1.17 (0.39–3.47)
Only continual wearing of panty liners during the last year (B)	3.23 (1.68–6.22)	3.97 (1.57–10.02)
Only predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year (C)	3.25 (1.24–8.50)	4.25 (1.11–16.27)
Only self-medication with antimycotics (D)	1.95 (1.00–3.83)	1.76 (0.59–5.23)
Both A and B	3.08 (1.32–7.16)	2.59 (0.74–9.07)
Both A and C	3.65 (0.79–16.91)	3.03 (0.35–26.23)
Both A and D	2.59 (1.11–6.04)	2.61 (0.83–8.21)
Both B and C	4.27 (1.16–15.75)	3.97 (0.78–20.17)
Both B and D [†]	3.13 (1.35–7.28)	5.35 (1.57–18.28)
Both C and D	5.73 (1.38–23.80)	6.10 (0.90–41.40)

*Adjusted for age, body mass index, existence of diabetes mellitus type 1 or 2; antibiotic use during seven or more days within the last month; systemic use of corticosteroids for at least 15 days in the last 15 months; continual wearing of panty liners during the last year; wearing of tight clothes during 90% of time in the last year; predominant wearing of underwear made from synthetic fabric; predominant wearing of lace thong underwear during the last year; predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year; use of immunosuppressive drugs for at least one month during the last year; presence of intrauterine contraceptive device during at least 6 months in the last year; rate of sexual intercours during the last year; use of hormonal contraceptives during at least 6 months before enrollment to the study; exposure to training in vaginal irrigation offered by health workers; smoking; bacteria in vaginal smear confirmed at least once during the last year; concomitant chronic non-contagious disease except diabetes mellitus; self-medication with antimycotics (without being prescribed by a physician) during the last year; serious event causing stress during the last year; concomitant hypothyreosis or hyperthyreosis; employment status; regular daily intake of coffee during the last year; previous hysterectomy; sedentary job during the last year; alcohol intake per week during the last year; average weekly intake of fermented milk products during the last year; level of education; number of irregular periods during the last year; average duration of menstrual bleeding and religion. [†]Synergistic combination; CI – confidence interval.

ergistic effect for: 1) the concurrent continual wearing of panty liners during the last year and predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year; 2) antibiotic use during seven or more days within the last month and self-medication with antimycotics; 3) predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year and antibiotic use during seven or more days within the last month; 4) predominant use of vaginal tampons during menstruation in the last year and self-medication with antimycotics; 5) the concurrent continual wearing of panty liners during the last year and antibiotic use during seven or more days within the last month. After adjustment, the odds ratios either dropped down or their confidence intervals included 1, and were not statistically significant ($p > 0.05$). However, the synergistic effect was observed for the concurrent continual wearing of panty liners during the last year and self-medication with antimycotics: the odds ratio increased to 5.35 (CI = 1.57–18.28), and was highly statistically significant ($p = 0.007$).

Discussion

The results of our study did not confirm the results of previous studies which identified factors like stress¹¹, consumption of acidophil-containing products, a history of bacterial vaginosis, steroid therapy, diabetes mellitus, age < 40 years¹², hormonal contraception, frequency of sexual intercourse and technique of vulvovaginal hygiene¹⁶ as predisposing for recurrent vulvovaginal candidiasis. However, continual wearing of panty liners during the last year emerged as significant risk factor in our study, which is in accordance with studies described by Sheary and Dayan¹². Both this factor and predominant use of vaginal tampons during menstruation (which also has been significantly associated with recurrent candidiasis in our study) could somehow promote growth of *Candida* or break normal protective mechanisms of vaginal mucosa, allowing invasion of the yeast and inflammation. According to the vaginal relapse theory¹⁹, female vagina is often colonized with small numbers of yeast. If predisposing factors are present, the yeast increases in number, invades mucosa and causes a new clinical episode of vulvovaginal candidiasis. The exact mechanism how these two local factors promote growth or mucosal invasion of the yeast remains unclear, and needs to be investigated.

It seems that systemic factors that decrease a host immune defense are not important in pathogenesis of recurrent

vulvovaginal candidiasis: neither diabetes mellitus, systemic use of corticosteroids, the use of immunosuppressants, smoking, concomitant chronic non-contagious disease except diabetes mellitus, serious event causing stress during the last year nor concomitant hypothyreosis or hyperthyreosis were associated with recurrent candidiasis in our study. Other studies also did not find straightforward connection between these systemic factors and recurrence of vulvovaginal disease²⁰. At most, the systemic factors may assist to local risk factors to break vaginal mucosal defense.

Although the emergence of increasingly resistant *Candida* species does not seem to play a major part in recurrent vulvovaginal candidiasis, women with recurrent disease do have higher prevalence (10–15%) of *Candida glabrata*, which is inherently less sensitive to the imidazole group of drugs^{20, 21}. In our study, self-medication with antimycotics, as one of the causes of selection of resistant *Candida* species^{19, 20}, was not associated by itself with recurrent vulvovaginal candidiasis. However, it interacts with the local risk factor (wearing of panty liners), and increases likelihood of recurrence in women who already have this local risk factor (significant increase in odds ratio – see Table 3). This means that women who wear panty liners increase their chances to have recurrent vulvovaginal candidiasis if they simultaneously practice self-medication with antimycotics. This interaction suggests that clusters of risk factors could be more important for the development of recurrent vulvovaginal candidiasis than individual risk factors itself, which should be clarified by further research.

Conclusion

Our study confirmed only two local factors identified by previous studies (wearing of panty liners and the use of tampons during menstruation) as important for recurrence of vulvovaginal candidiasis, and showed that recurrence-promoting effect of one of them (wearing of panty liners) is augmented by the practice of self-medication with antimycotics.

Acknowledgements

This study was partially funded by Grant No 145005 given by the Ministry of Science and Technology, Republic of Serbia.

R E F E R E N C E S

- Ahmad A, Khan AU. Prevalence of *Candida* species and potential risk factors for vulvovaginal candidiasis in Aligarh, India. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 144(1): 68–71.
- Ozcan SK, Budak F, Yucsoy G, Susever S, Willke A. Prevalence, susceptibility profile and proteinase production of yeasts causing vulvovaginitis in Turkish women. *APMIS* 2006; 114(2): 139–45.
- Arzeni D, Del Poeta M, Simonetti O, Offidani AM, Lamura L, Balducci M, et al. Prevalence and antifungal susceptibility of vaginal yeasts in outpatients attending a gynecological center in Ancona, Italy. *Eur J Epidemiol* 1997; 13(4): 447–50.
- Nowakowska D, Gaj Z, Nowakowska-Glab A, Wilczyński J. Occurrence of fungal infections in pregnant women and non-pregnant women with diabetes and without diabetes. *Ginekol Pol* 2009; 80(3): 207–12. (Polish)
- Ono F, Yasumoto S. Genital candidiasis. *Nippon Rinsho* 2009; 67(1): 157–61. (Japanese)
- Ratnam KV, Lee CT, Wong TW. Risk factors for acute and recurrent vaginal candidiasis in Singapore. *Singapore Med J* 1987; 28(3): 241–3.
- Grigoriou O, Baka S, Makrakis E, Hassiakos D, Kapparos G, Kouskouni E. Prevalence of clinical vaginal candidiasis in a uni-

- versity hospital and possible risk factors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 126(1):121–5.
8. MacNeill C, Carey JC. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Curr Womens Health Rep* 2001; 1(1): 31–5.
 9. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola S, Baltaro F, Ferrari A, Monaco A. The impact of oral contraception on vulvovaginal candidiasis. *Contraception* 1995; 51(5): 293–7.
 10. Reed BD. Risk factors for *Candida* vulvovaginitis. *Obstet Gynecol Surv* 1992; 47(8): 551–60.
 11. Meyer H, Goettlicher S, Mendling W. Stress as a cause of chronic recurrent vulvovaginal candidosis and the effectiveness of the conventional antimycotic therapy. *Mycoses* 2006; 49(3): 202–9.
 12. Sheary B, Dayan L. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Aust Fam Physician* 2005; 34(3): 147–50.
 13. Patel DA, Gillespie B, Sobel JD, Leaman D, Nyirjesy P, Weitz MV, et al. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis in women receiving maintenance antifungal therapy: results of a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(3): 644–53.
 14. Lob KY, Sivalingam N. Recurrent vaginal candidiasis. *Med J Malaysia* 2003; 58(5): 788–92.
 15. Eschenbach DA. Chronic vulvovaginal candidiasis. *N Engl J Med* 2004; 351(9): 851–2.
 16. Spinillo A, Pizzoli G, Colonna L, Nicola S, De Seta F, Guaschino S. Epidemiologic characteristics of women with idiopathic recurrent vulvovaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 721–7.
 17. Campbell MJ, Machin D, Walters SJ. *Medical statistics : a textbook for the health sciences*. 4th ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons Ltd; 2007. pp. 331.
 18. Perera R, Heneghan C, Badenoch D. *Statistics Toolkit*. 1st ed. Oxford (UK): Blackwell Publishing; 2008.
 19. Nyirjesy P. Chronic vulvovaginal candidiasis. *Am Fam Physician* 2001; 63(4): 697–702.
 20. Marruzzo J. Vulvovaginal candidiasis. *BMJ* 2003; 326: 993–4.
 21. Sobel JD, Kapernick PS, Zervos M, Reed BD, Hooton T, Soper D, et al. Treatment of complicated *Candida* vaginitis: comparison of single and sequential doses of fluconazole. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 363–9.

Received on November 18, 2009.

Revised on December 30, 2009.

Accepted on March 18, 2010.



Aktivnost želatinaza A i B u serumu bolesnika u različitim stadijumima koronarne bolesti

Gelatinases A and B activities in the serum of patients with various coronary artery disease stages

Sandra Radenković*, Milan Brajović†, Gordana Konjević*,
Kristina Gopčević‡

*Institut za onkologiju i radiologiju Srbije, Odeljenje za eksperimentalnu onkologiju,
Beograd, Srbija; †Klinička bolnica Zvezdara, Kardiološko odeljenje, Beograd, Srbija;

‡Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Glavna karakteristika matriks metaloproteinaza (MMP) je razgradnja ekstrasćelijskog matriksa. Pokazano je da aterosklerotske promene u koronarnim arterijama kod bolesnika sa koronarnom bolešću (KB) proizvode MMP, što ukazuje na patološku ulogu MMP u razvoju ove bolesti. Najviše ispitivane MMP u patološkom procesu destabilizacije aterosklerotskih plakova su želatinaza A (proMMP-2) i želatinaza B (proMMP-9). Cilj ove studije bio je da se metodom želatin zimografije ispita da li ima aktivnih želatinaza u serumu obolelih od KB i da li je njihova aktivnost povišena kod ovih bolesnika u poređenju sa zdravim osobama. **Metode.** Metodom želatin zimografije ispitali smo aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu 50 bolesnika sa različitim stadijumima KB i 15 zdravih osoba. Aktivnost MMP merena je postupkom gelimage Kodak Image 1D 3.6. **Rezultati.** Pokazano je da bolesnici sa KB imaju značajno veću aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu u poređenju sa zdravim osobama. Pored toga, bolesnici sa akutnim infarktom miokarda praćenih ST elevacijom (STEMI), u poređenju sa bolesnicima sa stabilnom anginom pektorisa (SAP), imaju veću aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu. Takođe, bolesnici sa nestabilnom anginom pektorisa (NAP) imaju viši nivo proMMP-9 u odnosu na one sa SAP. **Zaključak.** ProMMP-2 i proMMP-9 učestvuju u procesima povezanim sa destabilizacijom aterosklerotskih plakova i razjašnjavanje procesa aktivacije i regulacije MMP može predstavljati značajni doprinos u kliničkoj interpretaciji ovog oboljenja. Povišena aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu bolesnika sa KB ukazuje na ulogu koju ovi enzimi mogu imati u prognozi KB, kao i u dizajniranju novih lekova.

Ključne reči:

koronarna bolest; matriks metaloproteinaza 2; matriks metaloproteinaza 9; serum.

Abstract

Background/Aim. The main characteristic of matrix metalloproteinases (MMPs) is the degradation of extracellular matrix. Synthesis of MMPs has been reported in coronary atherosclerotic lesions in patients with coronary disease (CD) suggesting a pathogenic role of MMPs in its development. Recently there is increasing evidence that gelatinase A (proMMP-2) and gelatinase B (proMMP-9) play a pathogenic role in the development of the atherosclerotic plaques. The aim of the study was to determine, by the use of a gel image system, a possible presence of active gelatinases in the serum of the patients with CD, as well as if their activity is higher in these patients than in healthy people. **Methods.** By gelatin zymography we analyzed the activity of proMMP-2 and proMMP-9 in the serum of 50 patients with various coronary artery disease stages and in the serum of 15 healthy controls. The activity was measured by using a gel image system (Kodak Image 1D 3.6.). **Results.** ProMMP-2 and proMMP-9 activity was significantly higher in the serum of patients with CD compared to controls. There was higher activity of MMP-2 and MMP-9 in the serum of patients with acute myocardial infarction (AMI) compared to patients with stable angina pectoris, as well as higher proMMP-9 activity in patients with unstable angina pectoris compared to patients with stable angina pectoris. **Conclusion.** ProMMP-2 and proMMP-9 participate in processes associated with destabilizing plaques and understanding the processes of MMPs activation and regulation may have significant benefits in clinical interpretation. The reported higher proMMP-2 and proMMP-9 activity in the serum of patients with CD suggests a role of proMMP-2 and proMMP-9 in prognostic stratification of these patients and in designing new drugs.

Key words:

coronary disease; matrix metalloproteinase 2; matrix metalloproteinase 9; serum.

Uvod

Matriks metaloproteinaze (MMP) predstavljaju familiju od 23 strukturno povezanih Zn^{2+} zavisnih endopeptidaza koje imaju sposobnost da degradiraju ekstraćelijski matriks (EĆM) i razgrađuju bazalnu membranu. Metaloproteinaze razgrađujući EĆM posređuju u mnogobrojnim fiziološkim procesima kao što su reprodukcija, embrionalni razvoj, angiogeneza, ali i u patološkim procesima kao što je ateroskleroza. Bazalna membrana (BM) i intersticijalna stroma izgrađene su od različitih proteina kao što su kolagen, elastin, kao i brojnih proteoglikana i glikozaminoglikana¹. Metaloproteinaze se sekretuju kao solubilni proenzimi koji se aktiviraju zahvaljujući jonu Zn^{2+} koji se nalazi u središtu molekula i spoljnom prisustvu jona Ca^{2+} . Enzimska aktivnost metaloproteinaza strogo je kontrolisana na više nivoa i disregulacija ove aktivnosti dovodi do nekontrolisane razgradnje EĆM koja je u osnovi procesa remodeliranja krvnih sudova. Najčešće povezivane metaloproteinaze sa procesom ateroskleroze su MMP-2 (želatinaza A) i MMP-9 (želatinaza B), zbog njihove sposobnosti da razlažu kolagen tipa IV, glavnu komponentu BM krvnih sudova².

Konstitutivna ekspresija MMP je niska, ali u određenim fiziološkim i patološkim uslovima koji podrazumevaju remodeliranje matriksa, njihova ekspresija se povećava. Aktivnost MMP je modulirana familijom sopstvenih prirodnih tkivnih inhibitora MMP (TIMP). Ravnoteža između metaloproteinaza i njihovih tkivnih inhibitora je veoma značajna, jer narušavanje te ravnoteže vodi nekontrolisanoj razgradnji EĆM koja je u osnovi različitih patoloških stanja¹.

Takođe, pokazano je da je proces razgradnje EĆM pomoću MMP uključen u patogenezu širokog spektra kardiovaskularnih bolesti uključujući i aterosklozu, restenozu, kardiomiopatiju, kongestivni zastoj srca, infarkt miokarda i aneurizmu aorte. Povećana lokalna ekspresija i aktivnost MMP-2 i MMP-9 potvrđena je u obolelim arterijama ljudi i povezana je sa morfološkim promenama u zidu arterija na eksperimentalnom modelu ateroskleroze³. Imuni mehanizmi su uključeni u formiranje i aktivaciju aterosklerotskih plakova posredstvom leukocita koji sekretuju MMP, a koje im omo-

gućavaju migraciju kroz tkivo⁴⁻⁶. Matriks metaloproteinaze učestvuju u procesu ateroskleroze koristeći nekoliko puteva, a smatra se da veći deo ovih enzima potiče iz leukocita (T limfocita i monocita) koji su infiltrisali plak⁶. Aktivnost MMP doprinosi patogenezi ateroskleroze tako što potpomaže migraciju glatkih mišićnih ćelija krvnih sudova i leukocita kroz unutrašnju elastičnu laminu u intimu krvnih sudova, gde proliferišu i pomažu stvaranje plaka. Aktivnost MMP, takođe, može smanjiti volumen plaka putem razgradnje EĆM^{4,5}.

Plakovi koji imaju sklonost da rupturaju imaju veliko lipidno jezgro infiltrisano inflamatornim ćelijama sa fibroznom omotačem sastavljenim od glatkih mišićnih ćelija. Leukociti i makrofagi sekretuju proMMP-2 i proMMP-9 koje razgrađuju fibrozni omotač i tako dovode do rupture plaka. ProMMP-2 i proMMP-9 mogu biti aktivirane trombinom u aterosklerotskom plaku^{1,5,7}.

Smatra se da nivo aktivnosti enzima proMMP-2 i proMMP-9 u serumu reflektuje nivo aktivnosti želatinaza u krvnim sudovima miokarda. U tom smislu, želatinaze bi mogle predstavljati moguće inflamatorne markere različitih stadijuma koronarne bolesti (KB). Cilj ove studije bio je da se metodom želatin zimografije ispita da li ima aktivnih želatinaza u serumu obolelih od KB i da li je njihova aktivnost povišena kod ovih bolesnika u poređenju sa zdravim osobama.

Metode

U ovom istraživanju ispitivali smo serume 50 bolesnika sa KB od kojih 14 sa stabilnom (SAP) i 16 sa nestabilnom anginom pektoris (NAP) [$n = 30$; prosečna starost ($\bar{x} \pm SD$) = $63,7 \pm 14,5$ godina] i 20 sa akutnim infarktom miokarda praćenog ST elevacijom (STEMI) [prosečna starost ($\bar{x} \pm SD$) = $70,3 \pm 21$ godina] i 15 seruma zdravih osoba [prosečna starost ($\bar{x} \pm SD$) = $48,5 \pm 10,7$ godina]. U istraživanje nisu bili uključivani bolesnici sa srčanom insuficijencijom, valvularnim manama, dijabetes melitusom, hroničnim inflamatornim, cerebrovaskularnim, malignim, kao i autoimunim bolestima (tabela 1). Svaki ispitanik, pre uključanja u studiju, potpisao je informisani pristanak.

Tabela 1
Kliničke karakteristike bolesnika sa anginom pektoris (AP) i akutnim infarktom miokarda praćenim ST elevacijom

Karakteristike bolesnika	Kontrolna grupa (n = 15)	Bolesnici sa AP (n = 30)	Bolesnici sa STEMI (n = 20)
Godine života ($\bar{x} \pm SD$)	48,5 ± 10,7	63,7 ± 14,5	70,3 ± 21
Pol (n)			
muškarci/žene	3/5	17/13	10/10
Hipertenzija (n)	0	30	20
Pušači (n)	6	16	14
Hiperholesterolemija (n)	–	22	14
(ukupni hol > 200 mg/mL)			
Angina pektoris u istoriji bolesti (n)	–	28	18
Prethodni infarkti miokarda (n)	–	5	4
Upotreba terapije (n)			
nitrat	–	7	7
beta-blokatori	–	3	3
antagonisti kalcijuma	–	3	3
aspirin	–	7	6
heparin	–	7	7
streptokinaza	–	–	9

Kriterijumi za dijagnozu STEMI podrazumevali su postojanje elevacije ST segmenta od najmanje 1 mm u bar tri različita odvoda, trajanje anginoznog bola preko 30 minuta i vrednosti serumskog troponina najmanje dvostruko više od referentnih vrednosti. U ovo istraživanje bilo je uključeno 20 bolesnika sa STEMI koji su stigli u koronarnu jedinicu do 9 h od početka bolova u grudima i kojima su uzorci krvi za laboratorijske analize uzeti neposredno posle prijema, a pre primene bilo koje terapije. Nakon uzimanja krvi bolesnici su tretirani kombinacijom standardne terapije koja uključuje oralne nitrate, beta blokatore, kalcijumske antagoniste, aspirin, intravenske nitrate, heparin, a u slučaju dolaska tokom 6 h od početka bola i trombolitičkom (streptokinaza) terapijom (9 bolesnika sa STEMI). Dijagnoza bolesnika sa NAP postavljena je ukoliko je postojao, u toku 24 h, više puta ponavljani anginozni bol u miru, u trajanju od 30 minuta i to bar dva dana pre prijema, i praćen promenama u vidu nove horizontalne ili descendentne depresije ST segmenta od najmanje 1 mm, 80 msec iza J-tačke, u bar tri uzastopna odvoda bez povećanja vrednosti troponina. Bolesnici sa SAP imali su anginozni bol samo u toku fizičkog napora u trajanju do najviše 10 min, što je bilo praćeno pojavom nove prolazne horizontalne ili descendentne depresije ST segmenta od najmanje 1 mm, 80 msec iza J-tačke u bar tri uzastopna odvoda bez povećanja vrednosti troponina. Uzorci krvi uzeti su iz periferne vene sa heparinom. Uzorci seruma zamrznuti su i čuvani na -80°C do nanošenja na gel.

Natrijum-dodecil-sulfat poliakrilamid gel elektroforeza (SDS-PAGE). Uzorci analizirani su SDS-PAGE tehnikom za određivanje molekulske mase. Elektroforeza je rađena u 7,5% gelu pod deanaturišućim i redukujućim uslovima. Serum su pripremljeni rastvaranjem u saharozu i pre nanošenja na gel u serume je dodavana ista zapremina pufera za uzorak; na gel je nanošeno 20 μL seruma. Standardna smeša proteina za određivanje molekulske mase sadrži: ovoalbumin (45 kDa), albumin govedeg seruma (67 kDa), β -galaktozidazu (90 kDa) i miozin (220 kDa).

Natrijum-dodecil sulfat poliakrilamid gel elektroforeza (SDS-PAGE) – *želatin zimografija*. Metoda SDS-PAGE sa kopolimerizovanim želatinom rađena je prema protokolu koji su opisali Kleiner i Stetler-Stevenson⁸. Koncen-

tracija kopolimerizovanog želatina u gelu bila je 0,1%. Pre nanošenja na gel uzorci seruma su aktivirani inkubiranjem na 37°C u trajanju od 40 minuta, a zatim nanošeni na gel kako je opisano u prethodnom paragrafu. Elektroforeza je izvođena na $+4^{\circ}\text{C}$ pri konstantnoj struji od 2 mA po bunaru, u trajanju od 90 minuta. Gel je po završenoj elektroforezi inkubiran 45 minuta u rastvoru tritona X-100 i ispiran dva puta, na $+4^{\circ}\text{C}$. Inkubacija na 37°C u trajanju od 60 sati vršena je u puferu za renaturaciju koji sadrži: 0,1 mol/L glicina, 50 mmol/L Tris-HCl, 5 mmol/L CaCl_2 , 1 $\mu\text{mol/L}$ ZnCl_2 i 0,5 mol/L NaCl, pH 8,3. Nakon toga gelovi su bojeni u rastvoru CBB G-250. Na mestu aktivnosti želatinaza nalazila se svetla zona na tamno plavoj pozadini⁸. Gelovi su skenirani programom KodakImage1D3. Slike su invertovane, tako da je prisustvo traka obrađeno kao pozitivna vrednost. Gustina piksela je određena nakon oduzimanja pozadine i iskorišćena da bi se izračunala integrisana gustina selektovanih traka. Vrednosti integrisane gustine prezentovane su u jedinicama intenziteta piksela po mm^2 . Integrisana gustina svake trake dobijena je kao srednja vrednost tri različita merenja određenog gela svakog uzorka.

Inhibicija aktivnosti želatinaza. Da bismo potvrdili da svetle zone na tamno plavoj pozadini u gelu odgovaraju aktivnosti želatinaza, uradili smo test njihove inhibicije dodavanjem specifičnog inhibitora metaloproteaza, orto-fenantrolina u koncentraciji od 5 mmol/L u serume. Ovako tretirani serumski podvrgnuti su zimografiji sa kopolimerizovanim želatinom.

Kvantifikacija aktivnosti proMMP-2 i proMMP-9. Poređenjem sa standardom koji odgovara njihovoj molekularnoj masi (masa od 92 kDa odgovara proMMP-9, masa od 72 kDa odgovara proMMP-2) određuju se i polukvantitativno mere želatinaze (Kodak Image 1D 3.6.).

Podaci o aktivnosti proMMP-2 i proMMP-9 u serumu bolesnika sa KB, STEMI, SAP i NAP analizirani su međusobno i u poređenju sa zdravim osobama neparametarskim Mann-Whitneyevim *U*-testom u slučaju $\text{CV} > 30\%$ (tabela 2). Razlika u aktivnosti proMMP-9 u serumu između bolesnika sa STEMI i NAP utvrđena je parametarskim *t*-testom $\text{CV} < 30\%$ (tabela 2).

Tabela 2

Nivo aktivnosti želatinaze A (proMMP-2) i želatinaze B (proMMP-9) u različitim stadijumima koronarne bolesti

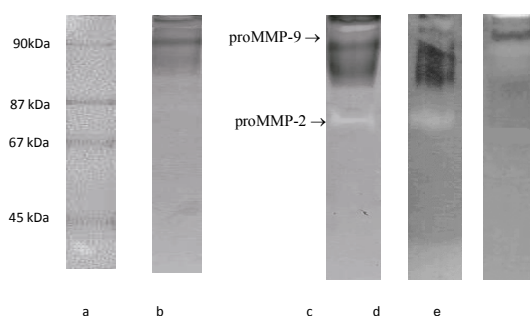
Ispitanici	n	proMMP-2				proMMP-9			
		$\bar{x} \pm \text{SD}$	Min	Max	CV	$\bar{x} \pm \text{SD}$	Min	Max	CV
Zdrave osobe	15	178,9 \pm 84,84	94,0	373,0	47,42	143,9 \pm 50,61	85,0	270,0	35,17
Bolesnici sa KB	50	647,9 \pm 256,9	127,0	1198,0	39,64	359,3 \pm 217,8	1,0	930,0	60,63
Bolesnici sa AP	30	414,7 \pm 240,4	127,0	930,0	57,98	303,9 \pm 188,5	1,0	580,0	62,03
Bolesnici sa STEMI	20	791,1 \pm 287,7	410,0	1198,0	36,37	504,8 \pm 106,2	325,0	650,0	21,05
Bolesnici sa nestabilnom AP	14	543,6 \pm 277,3	162,0	930,0	51,02	434,0 \pm 83,45	340,0	580,0	19,23
Bolesnici sa stabilnom AP	16	285,8 \pm 96,4	127,0	397,0	33,73	173,8 \pm 152,2	1,0	364,0	87,56
Bolesnici sa AP nepušači	14	482,8 \pm 288,3	162,0	930,0	59,72	284,8 \pm 212,6	1,0	580,0	74,64
Bolesnici sa AP pušači	16	346,6 \pm 188,0	127,0	607,0	54,24	323,0 \pm 184,0	12,06	463,0	56,97
Bolesnici sa AP bez hiperholesterolemije	8	371,8 \pm 177,1	127,0	638,0	47,63	315,6 \pm 182,0	1,0	503,0	57,68
Bolesnici sa AP sa hiperholesterolemijom	22	457,6 \pm 306,8	177,0	930,0	67,04	292,2 \pm 215,6	19,0	580,0	73,79

KB – koronarna bolest; AP – angina pektoris; STEMI – infarkt miokarda sa ST elevacijom; CV – koeficijent varijacije

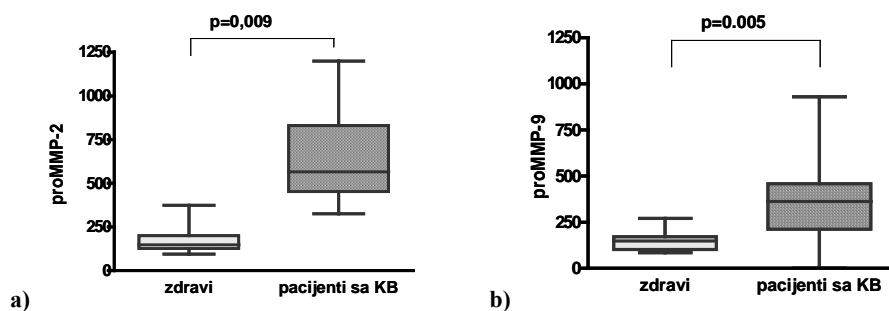
Rezultati

Zimogram seruma bolesnika sa akutnim koronarnim sindromom pokazuje trake na poziciji molekularnih masa od 72 kDa i 92 kDa. Molekularna masa proteina od 72 kDa odgovara enzimu želatinazi A (proMMP-2), dok molekularna masa proteina od 92 kDa odgovara želatinazi B (proMMP-9). Aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 detektuje se u serumima svih ispitivanih bolesnika, dok je aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 kod zdravih osoba prisutna kod većine ispitanika (proMMP-2 ima 75%, proMMP-9 ima 58,3%) (slika 1 a, b, c, d). Zimografske trake odgovaraju aktivnosti želatinaza jer je inhibitor metaloproteaza, orto-fenantrolin, blokirao aktivnost želatinaza u svim serumima u kojima je postojala aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 (slika 1e).

Ispitivanja nivoa aktivnosti proMMP-2 u serumu bolesnika sa KB pokazuju da je nivo aktivnosti ovih enzima značajno viši kod bolesnika nego kod zdravih ($p = 0,009$, neparametarski Mann–Whitneyev U -test) (slika 2a). Takođe, nivo aktivnosti proMMP-9 značajno je viši u serumu bolesnika sa KB nego zdravih osoba ($p = 0,005$, neparametarski Mann–Whitneyev U -test) (slika 2b). Analiza nivoa aktivnosti proMMP-2 pokazuje visok nivo enzima kod bolesnika sa STEMI u poređenju sa nivoom enzima kod bolesnika obolelih od AP, kao što je pokazano na slici 3a ($p = 0,010$, neparametarski Mann–Whitneyev U -test). Takođe, nivo aktivnosti proMMP-9 značajno je viši kod bolesnika sa STEMI nego kod bolesnika sa AP ($p = 0,013$, neparametarski Mann–Whitneyev U -test) (slika 3b).

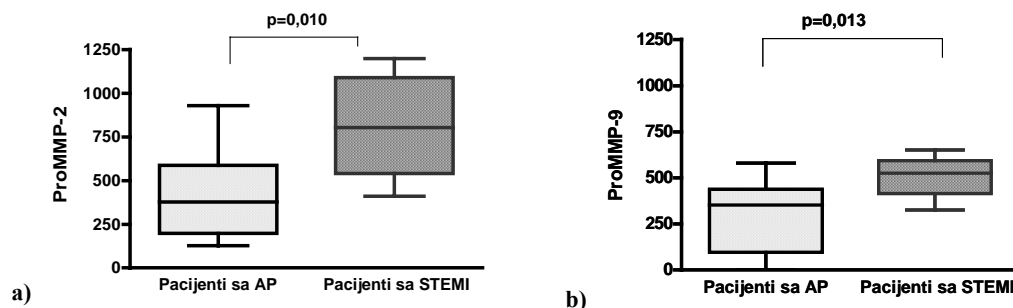


Sl. 1 – Aktivnost želatinaze A (proMMP-2) i želatinaze B (proMMP-9) u serumu zdravih i bolesnih osoba a) standardni marker molekularnih masa proteina; b) zimografska traka seruma zdrave osobe; c) zimografska traka koja pokazuje aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu bolesnice sa nestabilnom anginom; d) zimografska traka koja pokazuje aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu bolesnika sa akutnim infarktom miokarda; e) zimografska traka bolesnika po d) čiji je serum tretiran orto-fenantrolinom koji je blokirao aktivnost proMMP-2 i proMMP-9



Sl. 2 – Aktivnost želatinaza A i B (proMMP-2 i proMMP-9) u serumu bolesnika sa koronarnom bolešću (KB) u poređenju sa zdravim osobama

a) serumi bolesnika sa KB pokazuju značajno višu aktivnost proMMP-2 u poređenju sa zdravim osobama ($p = 0,009$); b) serumi bolesnika sa KB pokazuju značajno višu aktivnost proMMP-9 u poređenju sa zdravim osobama ($p = 0,005$). Vrednosti integrisane gustine su prezentovane u jedinicama intenziteta piksela po mm^2 . Integrisana gustina svake trake je dobijena kao srednja vrednost tri različita merenja određenog gela svakog uzorka

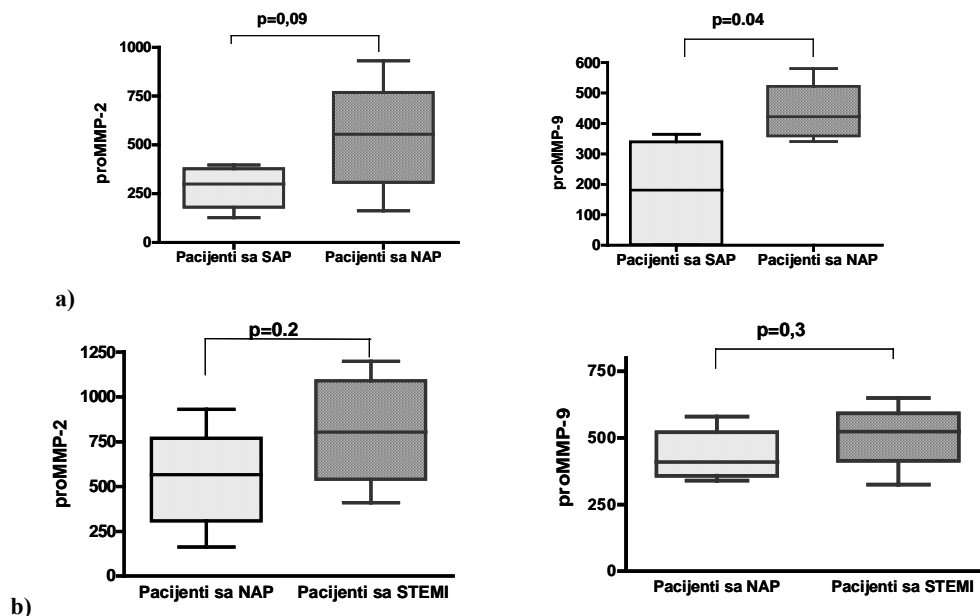


Sl. 3 – Aktivnosti želatinaza A i B (proMMP-2 i proMMP-9) u serumu bolesnika sa infarktom miokarda i ST elevacijom (STEMI) u poređenju sa obolelim od angine pektoris (AP)

a) serumi bolesnika sa STEMI pokazuju značajno višu aktivnost proMMP-9 u poređenju sa bolesnicima sa AP ($p = 0,013$); b) serumi bolesnika sa STEMI pokazuju značajno višu aktivnost proMMP-2 u poređenju sa bolesnicima sa AP ($p = 0,010$). Vrednosti integrisane gustine su prezentovane u jedinicama intenziteta piksela po mm^2 , integrisana gustina svake trake je dobijena kao srednja vrednost tri različita merenja određenog gela svakog uzorka

Analiza nivoa aktivnosti proMMP-2 u serumu bolesnika sa NAP pokazuje viši, ali ne značajno, nivo enzima u poređenju sa bolesnicima sa SAP, ($p = 0,09$, neparametarski Mann–Whitneyev U -test) (slika 4a). Nasuprot tome, aktivnost proMMP-9 u serumu bolesnika sa NAP značajno je viša nego kod bolesnika sa SAP ($p = 0,04$), (slika 4a). Serumi bolesnika sa STEMI imaju približno iste vrednosti aktivnosti proMMP-2 i proMMP-9, kao i oni od bolesnika sa AP, ($p = 0,3$, $p = 0,2$, neparametarski Mann–Whitneyev (U -test) (slika 4b).

bolesnici sa KB imaju značajno veću aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu nego zdrave osobe. Takođe, pokazano je da bolesnici sa STEMI, u poređenju sa bolesnicima sa AP, imaju veću aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu, kao i da bolesnici sa NAP imaju viši nivo proMMP-9 u odnosu na one sa SAP. Naši rezultati sugerišu da u toku progresije koronarne bolesti, kome pripadaju oboleli od STEMI i NAP, dolazi do povećanja produkcije proMMP-2 i proMMP-9 u koronarnim arterijama, usled aktivacije monocita i limfocita. U tom smislu, ovi rezultati sugerišu da bi



Sl. 4 – Aktivnosti želatinaza A i B (proMMP-2 i proMMP-9) u serumu bolesnika sa nestabilnom anginom pektoris (NAP), stabilnom anginom pektoris (SAP) i akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom (STEMI)

a) serumi bolesnika obolelih od NAP pokazuju značajno višu aktivnost proMMP-9 u poređenju sa bolesnicima sa SAP ($p < 0,05$), dok aktivnost proMMP-2 nije značajno viša ($p = 0,09$), b) serumi bolesnika sa NAP nemaju značajno višu aktivnost proMMP-9 i proMMP-2 nego bolesnici sa STEMI ($p = 0,3$, $p = 0,2$). Vrednosti integrisane gustine prezentovane su u jedinicama intenziteta piksela po mm^2 , integrisana gustina svake trake je dobijena kao srednja vrednost tri različita merenja određenog gela svakog uzorka

Dalja analiza aktivnosti proMMP-2 i proMMP-9 u serumu bolesnika sa AP, pokazuje da nema razlike između aktivnosti ovih enzima kod bolesnika pušača u poređenju sa bolesnicima nepušačima, kao što je pokazano u tabeli 2 ($p = 0,54$, $p = 0,42$, neparametarski Mann–Whitneyev U -test). Takođe, nema razlike između nivoa aktivnosti proMMP-2 i proMMP-9 kod bolesnika sa AP i hiperholesterolemijom u poređenju sa onima koji imaju AP, ali ne i hiperholesterolemiju ($p = 0,84$, $p = 0,69$, neparametarski Mann–Whitneyev U -test)(tabela 2).

Diskusija

Radovi u kojima je ispitivan nivo aktivnosti želatinaza potvrđuju da postoji povećana aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu bolesnika sa NAP i STEMI u poređenju sa zdravim osobama, dok je samo aktivnost proMMP-9 povišena kod bolesnika sa težim oblicima koronarne ateroskleroze^{9,10}. Takođe, u drugim studijama navodi se da je nivo proMMP-9 i TIMP-1 povišen kod oštećenja leve prednje descendente arterije u poređenju sa zdravim osobama^{10,11}. U tom smislu, u ovom istraživanju pokazano je da

proMMP-2 i proMMP-9 mogli biti inflamatorni markeri akutne ruptur plaka.

Povećanje aktivnosti proMMP-2 i proMMP-9 može biti povezano sa progresijom i destabilizacijom aterosklerotskih plakova koronarnih sudova ili sa fenotipskim promenama vaskularnih glatkih mišićnih ćelija u takvim lezijama¹². Indukcija ekspresije MMP-9, intersticijalnih kolagenaza i stromelizina pokazana je u glatkim mišićnim ćelijama krvnih sudova i makrofagima nakupljenim u aterosklerotskim plakovima, posebno u jezgrima plakova sklonih rupturi¹³. Ova istraživanja ukazuju na to da su MMP u sklopu inflamatornog odgovora usko povezane sa molekularnim mehanizmom nastanka i razvoja KB^{6,14}. Povišenje nivoa aktivnosti proMMP-9 u serumu bolesnika sa NAP verovatno potiče od povećane ekspresije MMP-9 u aktiviranim makrofagima plakova krvnih sudova sklonih rupturi, kao i aktiviranim leukocitima u cirkulaciji¹⁵. Iz tih razloga, nivo aktivnosti proMMP-9 mogao bi predstavljati mogući parametar kojim bi se stratifikovali bolesnici oboleli od AP, što bi pospešilo adekvatnije određivanje terapije ovih bolesnika. Faktori rizika, kao što su pušenje, hiperholesterolemija i drugi predstavljaju značajne faktore koji mogu uticati na težinu KB, ali i

AP¹⁶. Iz tih razloga, analizirali smo podatke o aktivnosti MMP u grupi obolelih od AP, a u odnosu na faktore rizika od AP, i pokazali da nema razlike u nivou aktivnosti proMMP-2 i proMMP-9 u serumu bolesnika sa AP, pušača i nepušača, kao i kod bolesnika sa hiperholesterolemijom i bez nje, što sugerise da nivoi aktivnosti proMMP-2 i proMMP-9 mogu biti nezavisan faktor progresije bolesti. Takođe, neophodno je da se povezanost nivoa želatinaza sa faktorima rizika od KB ispituje na većem broju ispitanika radi dobijanja validnijih rezultata.

S obzirom na to da vrednosti proMMP-2 i proMMP-9 u istoj grupi bolesnika imaju veliki raspon vrednosti, može se pretpostaviti da mehaničke i hemodinamske sile, reološki faktori i vazokonstrikcija, takođe, mogu izazvati disrupciju plakova. Moguće je i da ishemija uzrokuje oslobađanje MMP iz zida krvnog suda ili iz miokarda³. Međutim, mala je mogućnost da je oslobađanje MMP usled nekroze miokarda glavni izvor proMMP-2 i proMMP-9 jer neki objavljeni radovi pokazuju da nivo MMP u serumu ne korelira sa nivoom kreatin kinaze (CK) ili CK-MB izoformom CK u serumu bolesnika sa STEMI¹¹. Najverovatnije, periferni makrofagi i leukociti izvor su povišenih proMMP-2 i proMMP-9 u serumu s obzirom na to da je poznato da su monociti u sistemskoj cirkulaciji aktivisani kod bolesnika sa STEMI i NAP^{15,17,18}. Naši rezultati pokazuju da nema razlike u nivou aktivnosti proMMP-2 i proMMP-9 izme-

đu bolesnika sa STEMI i sa NAP što sugerise da verovatno postoji isti izvor MMP kod ovih bolesnika, tj. aktivisani leukociti i makrofagi u plakovima i u cirkulaciji koji, sekretujući želatinaze, ali i citokine, mogu nepovoljno uticati na tok bolesti. Navedena istraživanja pokazuju da imuni odgovor igra važnu ulogu u patogenezi ateroskleroze i samim tim faktori koji posreduju u imunom odgovoru predstavljaju moguće mete u prevenciji, dijagnozi i terapiji koronarne bolesti¹⁹.

Zaključak

ProMMP-2 i proMMP-9 učestvuju u procesima povezanim sa destabilizacijom aterosklerotskih plakova, pa razjašnjavanje procesa aktivacije i regulacije MMP značajno doprinosi kliničkoj interpretaciji uznapredovalih stadijuma KB. Pokazana veća aktivnost proMMP-2 i proMMP-9 u serumu bolesnika sa KB ukazuje na ulogu koju ovi enzimi mogu imati kao inflamatorni markeri različitih stadijuma ove bolesti, ali i u dizajnanju novih lekova u koronarnoj patologiji.

Zahvalnica

Ovo istraživanje pomoglo je Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije finansiranjem projekta br.145056.

L I T E R A T U R A

- Nagase H, Woessner JF. Matrix metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-4.
- Agevall S. Matrix metalloproteinases and cardiovascular disease. *Eur Heart J* 2006; 27(2): 121-2.
- Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, Guntaka RV, Weber KT. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 1281-92.
- Agevall S, Henareh L, Kublickiene K. Endothelial function in conduit and resistance arteries in men with coronary disease. *Atherosclerosis* 2006; 184(1): 130-6.
- Ramm HB, Falk E. Histopathology of plaque rupture. *Cardiol Clin* 1999; 17: 263-70.
- Shah PK. Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis. *Vasc Med* 1998; 3: 199-206.
- Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493-503.
- Kleiner DE, Steller-Stevenson WG. Quantitative zymography: detection of picogram quantities of gelatinases. *Anal Biochem* 1994; 218: 325-9.
- Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions: association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 2125-31.
- Ardans JA, Blum A, Mangan PR, Wientroub S, Cannon RO III, Wabl LM. Raloxifene-mediated increase in matrix metalloproteinase-1 production by activated monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1265-8.
- Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, et al. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 368-72.
- Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* 2001; 141: 211-7.
- Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, Bickel C, Smieja M, Hafner G, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 1579-85.
- Hirohata S, Kusachi S, Murakami M, Murakami T, Sano I, Watanabe T, et al. Time dependent alterations of serum matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-1 tissue inhibitor after successful reperfusion of acute myocardial infarction. *Heart* 1997; 78: 278-84.
- Hansson GK. Atherosclerosis-an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007. *Atherosclerosis* 2009; 202(1): 2-10.
- Leone A. Relationship between cigarette smoking and other coronary risk factors in atherosclerosis: Risk of cardiovascular disease and preventive measures. *Curr Pharm Des* 2003; 9(29): 2417-23.
- Sasaguri Y, Murahashi N, Sugama K, Kato S, Hiraoka K, Satoh T, et al. Development-related changes in matrix metalloproteinase expression in human aortic smooth muscle cells. *Lab Invest* 1994; 71: 261-9.
- Jude B, Agraou B, McFadden EP, Susen S, Bauters C, Cosson A, et al. Evidence for time-dependent activation of monocytes in the systemic circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation* 1994; 90(4): 1662-8.
- Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(7): 508-19.

Primljen 1. XII 2009.
Revidiran 31. III 2010.
Prihvaćen 19. IV 2010



Analiza upotrebe dijetetskih suplemenata za smanjenje telesne mase

Analysis of the consumption of dietary supplements for weight loss

Ivana Tadić*, Ljiljana Tasić*, Brižita Djordjević†, Tatjana Kundaković‡, Milan Rakić||, Nataša Bogavac-Stanojević§

Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu, *Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo, †Katedra za bromatologiju, ‡Katedra za farmakognoziju, §Katedra za biohemiju, Beograd, Srbija; ||Apoteka Prokuplje, Prokuplje, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Gojaznost i prekomerna telesna masa mogu izazvati mnoge bolesti. Uvođenje blagovremenih mera prevencije, može dati značajne rezultate u regulaciji telesne mase. Cilj ove studije bio je da se utvrde vrednosti indeksa telesne mase (ITM) ispitanika, upotreba dijetetskih suplemenata za smanjenje telesne mase (DSTM) prema vrsti preparata i polu ispitanika, stavovi i izvori informisanja ispitanika o DSTM, i informacije o DSTM koje pružaju lekari i farmaceuti. **Metode.** Istraživanjem sprovedenim na teritoriji Nišavskog okruga obuhvaćeni su ispitanici stariji od 15 godina odabrani po metodi slučajnog izbora. Kao instrument istraživanja korišćen je upitnik. **Rezultati.** Istraživanjem je obuhvaćeno 505 osoba (243 muškog i 262 ženskog pola) starije od 15 godina. Trend porasta vrednosti ITM usled starenja bio je prisutan kod obe posmatrane grupe. Ukupno 20,39% ispitanika koristilo je DSTM. Najveći broj ispitanika koji su koristili DSTM nalazio se u kategoriji predgojaznog stanja i koristili su ove preparate iz estetskih razloga. Žene su, uglavnom, pribegavale dijeti, a muškarci povećanom unosu tečnosti pre nego što su započinjali upotrebu DSTM. Ispitanici oba pola najčešće su koristili televiziju kao izvor informisanja o DSTM. Najveći broj ispitanika (64,08%) dobio je osnovne informacije o upotrebi preparata od zdravstvenih radnika, dok je samo trećina ispitanika (31,07%) dobila detaljne informacije o upotrebi, režimu ishrane, unosu tečnosti i fizičkoj aktivnosti. **Zaključak.** Sa merama prevencije gojaznosti potrebno je početi još u periodu rane mladosti. U cilju smanjenja rizika od pogrešne upotrebe DSTM zdravstveni radnici trebalo bi da pružaju potpune informacije o njima. S obzirom na to da se preparati DSTM prodaju u apotekama, farmaceuti imaju presudnu ulogu u kontroli upotrebe ovih preparata i racionalnoj i efektivnoj prevenciji gojaznosti.

Ključne reči:

ishrana, dopune; upitnici; telesna masa, indeks; gojaznost; rizik, procena; etika, farmaceutska.

Abstract

Background/Aim. Overweight and obesity may lead to a large number of health problems. Prevention and adequately timed treatment can lead to successful body mass regulation. The aim of the study was to analyze body mass index (BMI) of the examinees, usage of dietary supplement for weight loss (DSWL) by gender and particular products, types of information source and types of information about DSWL which provide doctors and pharmacists. **Methods.** The survey was conducted in the region of the town of Niš. The survey was carried out among a random sample of 505 participants, 243 men and 262 women, older than 15 years. The tool used was a questionnaire. **Results.** There is a positive association between aging and BMI. DSWL are used by 20.39% of the examinees. The most of the examinees that use DSWL were overweight and used it for esthetic reasons. Before the use of DSWL, women usually practice diets and men practice fluid consumption. Television is the most important source of information about DSWL. Health care professionals mostly provide information about DSWL consumption (64.08%), and only a third of them provide all the information (usage, eating regime, fluid consumption, and physical activity). **Conclusion.** The prevalence of obesity emphasizes the need for concentrated efforts to prevent obesity in the early age. The only way to reduce the risk of DSWLs misuse is providing all of the necessary information by the health care professionals. As pharmacists are in the direct contact with patients they have the most important role in rational and effective use of DSWL.

Key words:

dietary supplements; questionnaires; body mass index; obesity; risk assessment; ethics, pharmacy.

Uvod

Više od jedne milijarde odraslog stanovništva širom sveta ima prekomernu telesnu masu. Od ovog broja, 300 miliona je klinički gojazno. Ekonomski rast, modernizacija, urbanizacija i globalizacija tržišta hrane doveli su do razvoja modernih stilova života koji su uglavnom uzrok nepravilne ishrane. Nepravilna ishrana, u kombinaciji sa smanjenom fizičkom aktivnošću, uzrok je povećanja incidencije gojaznosti¹. Incidencija dosta varira na različitim kontinentima i u različitim državama. Tako, 2004. godine u Srbiji i Crnoj Gori i Grčkoj skoro trećina građana bilo je gojazno, dok je u Švajcarskoj i Holandiji zabeležena incidencija od 10%².

Poznato je da su gojaznost i prekomerna telesna masa uzrok mnogih hroničnih oboljenja: dijabetesa tip 2, kardiovaskularnih bolesti (povišeni krvni pritisak, moždani udar) i nekih oblika kancera (dojke i kolona)^{1,3-5}. Zbog toga prevencija gojaznosti, kao i korigovanje već povećane telesne mase, od presudnog su značaja.

Neki od dijetetskih suplemenata mogu da se koriste u svrhu smanjenja/korigovanja telesne mase. Upotreba dijetetskih suplemenata za smanjenje telesne mase (DSTM) zavisi od više faktora, kao što su percepcija sopstvenog fizičkog izgleda, zdravstveni status, razumevanje značaja prevencije bolesti, uticaj oglasa/reklama, uticaj okoline, sezona u godini. Zdravstveni radnici se uključuju u donošenje odluka građana o izboru i upotrebi DSTM tako što lekari na indirektan način daju preporuke za izbor određenog DSTM, a farmaceuti direktno, budući da se DSTM nalaze u slobodnoj prodaji u javnim apotekama. Postoje studije u kojima je pokazano da lekari opšte prakse imaju veliki uticaj na kontrolu gojaznosti⁶.

U Evropi i Americi publikovane su mnoge studije koje se bave istraživanjem upotrebe DSTM. Na prostorima Srbije do sada nije bilo ovakvih istraživanja, tako da je ovo prva studija o upotrebi DSTM kod nas. Cilj ove studije bio je da se utvrde vrednosti indeksa telesne mase (ITM) ispitanika, upotreba i vrsta DSTM prema intervalu ITM i polu ispitanika, stavovi o načinima smanjenja telesne mase ispitanika, izvori informisanja o DSTM, i saveti koje pružaju lekari i farmaceuti za upotrebu DSTM.

Metode

Istraživanje, kojim je obuhvaćeno 505 ispitanika starijih od 15 godina (243 muškarca i 262 žene), sprovedeno je na teritoriji Nišavskog okruga u periodu jul-avgust 2007. godine. Budući da je istraživanje sprovedeno u opštinama koje imaju različit broj stanovnika, broj ispitanika je određen pro-

porcionalno broju stanovnika svake opštine Nišavskog okruga⁷. Istraživanje je sprovedeno ispred apoteka, a ispitanici su odabrani po metodi slučajnog uzorka.

Za ispitivanje stavova ispitanika o DSTM korišćen je upitnik od 11 kratkih pitanja, koja se mogu grupisati u 4 celine: opšti podaci o ispitanicima (datum rođenja, visina i telesna masa), način regulisanja telesne mase, upotreba i učestalost upotrebe DSTM, poznavanje neželjenih dejstava i interakcija DSTM, izvori saznanja i tip saveta koje zdravstveni radnici pružaju o DSTM.

Za klasifikovanje gojaznosti korišćena je Internacionalna klasifikacija gojaznosti Svetske zdravstvene organizacije⁸. Po ovoj klasifikaciji, osobe koje imaju $ITM < 18,50 \text{ kg/m}^2$ su pothranjene, $18,50 \text{ kg/m}^2 < ITM < 24,99 \text{ kg/m}^2$ normalno uhranjene, $ITM \geq 25,00 \text{ kg/m}^2$ predgojazne i $ITM \geq 30,00 \text{ kg/m}^2$ gojazne⁸.

Naša studija je uključila i ispitivanje vrsta informacija koje su lekari/farmaceuti pružali ispitanicima u vezi sa DSTM. Studijom su analizirane dve grupe informacija: o primeni DSTM i informacije o njihovim neželjenim dejstvima i interakcijama. Prva grupa informacija je od velike važnosti za pravilnu regulaciju telesne mase, dok druga grupa može doprineti bezbednoj upotrebi DSTM.

Za ispitivanje razlike srednjih vrednosti ITM između muškaraca i žena korišćen je Studentov *t*-test. Razlike u ITM muškaraca i žena, udelu upotrebe DSTM prema polu i ITM, stavovima o upotrebi DSTM prema polu i ITM, kao i pridržavanju uputstva za primenu DSTM, ispitane su χ^2 testom. Linearnom regresijom ispitana je korelacija između godina života ispitanika i vrednosti ITM. Statistička značajnost utvrđena je za nivo verovatnoće od $p < 0,05$. Statističke analize urađene su u programu Microsoft Excel 2003 i programu „Calculation for the Chi-Square Test“⁹.

Rezultati

Prema demografskim podacima iz upitnika, za svakog ispitanika je, na osnovu vrednosti telesne mase i visine, izračunat ITM. Srednja vrednost ITM muškaraca bila je $26,91 \text{ kg/m}^2$ (SD = 3,29), dok je kod žena ona iznosila $25,54 \text{ kg/m}^2$ (SD = 5,06). Studentovim *t*-testom pokazano je da postoji statistički značajna razlika u srednjim vrednostima ITM između muškaraca i žena ($p = 0,005$). Analizom podataka ITM ispitanika pokazano je da je raspon minimalne i maksimalne vrednosti ITM kod muškaraca manji u odnosu na žene ($18,40 \text{ kg/m}^2$ prema $24,70 \text{ kg/m}^2$).

U tabeli 1 prikazane su vrednosti ITM ispitanika u odnosu na pol. Vrednosti ITM su grupisane u intervalima koji

Tabela 1

Vrednosti indeksa telesne mase (ITM) kod ispitanika oba pola

Raspon ITM (kg/m^2)	Žene		Muškarci		Ukupno	
	n	%	n	%	n	%
< 18,50	19	7,25	1	0,41	20	3,96
18,50 – 24,99	113	43,13	72	29,63	185	36,63
25,00 – 29,99	83	31,68	129	53,09	212	41,98
30,00 – 34,99	37	14,12	35	14,40	72	14,26
35,00 – 39,99	10	3,82	6	2,47	16	3,17
$\geq 40,00$	0		0		0	

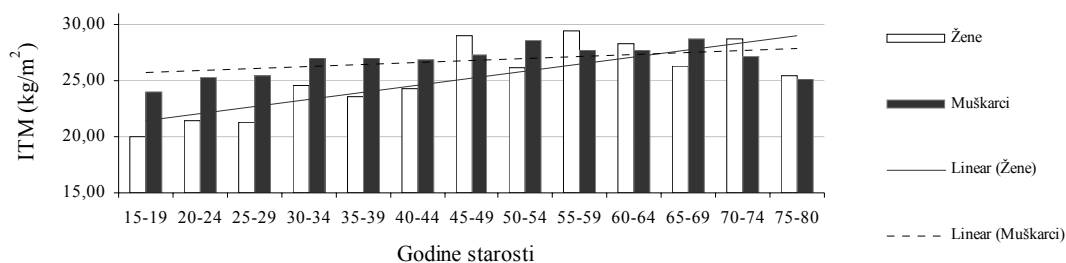
odgovaraju Internacionalnoj klasifikaciji gojaznosti⁸. Najviše je bilo zastupljeno normalno uhranjenih žena (43,13%) i predgojaznih muškaraca (53,09%).

Razlika u procentualnoj zastupljenosti žena i muškaraca koji su imali ITM iznad 30 kg/m² nije bila statistički značajna (17,94% žena i 16,87% muškaraca, $p = 0,410$).

Na slici 1 prikazane su srednje vrednosti ITM u funkciji životnog doba ispitanika (u intervalima od po 5 godina za

lacije telesne mase, dok kod muškaraca takvih nije bilo (tabela 2). Na ovo pitanje je ispitanicima bilo dozvoljeno da zaokruže više odgovora, što je razlog većeg broja odgovora u odnosu na broj ispitanika koji koriste ili su koristili DSTM.

Ispitanici koji su koristili DSTM grupisani su prema polu i intervalima ITM korišćenjem međunarodne klasifikacije gojaznosti (tabela 3). Ovakav prikaz olakšao je donošenje zaključaka o opravdanosti upotrebe DSTM.



Sl. 1 – Odnos ITM i starosnih grupa žena i muškaraca

Tabela 2

Načini regulacije telesne mase pre upotrebe dijetetskih suplemenata za smanjenje telesne mase kod ispitanika oba pola

Način regulacije telesne mase	Žene		Muškarci	
	n	%	n	%
Dijeta	49	29,70	10	24,39
Smanjen unos hrane	47	28,48	10	24,39
Povećan unos tečnosti	22	13,33	11	26,83
Povećana fizička aktivnost	41	24,85	10	24,39
Ništa od navedenog	6	3,64	0	0,0
Ukupan broj odgovora	165	100,0	41	100,0

muškarce i žene odvojeno). Kod obe posmatrane populacije bio je prisutan trend porasta vrednosti ITM usled starenja. Linearnom regresijom je pokazano da postoji pozitivna korelacija između životnog doba žena ($r = 0,514$, $p < 0,001$) i muškaraca ($r = 0,35$, $p < 0,001$) i vrednosti ITM.

Od ukupnog broja ispitanika, 23 (4,55%) aktuelno je koristilo DSTM, 80 (15,84%) povremeno i 402 (79,61%) nije koristilo ove preparate. Prema frekvencijama upotrebe DSTM u odnosu na pol, utvrđeno je da 93,42% muškaraca i 66,79% žena nikada nije koristilo DSTM. Razlika u ukupnom broju ispitanika, kao i u broju žena i muškaraca, koji koriste i onih koji ne koriste DSTM bila je statistički značajna ($p < 0,001$).

U daljem prikazu rezultata, dati su samo rezultati koji se odnose na grupu ispitanika koji su ranije koristili DSTM, odnosno koji su koristili DSTM u periodu ispitivanja.

Najveći broj žena, u odnosu na ukupan broj žena koje su tada ili ranije koristile DSTM, pokušao je da smanji telesnu masu dijetom – 49 (29,70%), zatim smanjenim unosom hrane – 47 (28,48%), povećanom fizičkom aktivnošću – 41 žena (24,85%) i povećanim unosom tečnosti – 22 žene (13,33%). Kod muškaraca je rezultat nešto drugačiji: 11 muškaraca (26,83%) povećao je unos tečnosti u cilju smanjenja telesne mase, dok je ostale navedene mere koristilo po 10 muškaraca (24,39%). Šest žena (3,64%) nije koristilo nijednu meru regu-

Utvrđeno je da su DSTM najčešće koristili žene i muškarci koji su se nalazili u kategoriji predgojaznog stanja (35,63%, tj. 62,50%) (tabela 3). Zanimljiv je podatak da je 5,26% pothranjenih i 25,66% normalno uhranjenih žena koristilo DSTM. Muškarci su počinjali da upotrebljavaju DSTM tek u predgojaznom stanju (62,50%). Razlika u upotrebi DSTM između muškaraca i žena različitih ITM bila je statistički značajna ($p = 0,036$).

Stavovi ispitanika u vezi razloga za upotrebu DSTM dosta se razlikovala prema polu i vrednosti intervala ITM. U upitniku, kao mogući razlozi upotrebe DSTM navedeni su lepši izgled, bolest i prevencija bolesti. Ispitanici su mogli da zaokruže više od jednog ponuđenog odgovora. Najviše ispitanika ženskog (59,80%) i muškog (69,56%) pola koristilo je DSTM zbog lepšeg izgleda (postoji statistički značajna razlika prema polu i intervalu ITM, $p = 0,011$). Manji procenat i žena (30,39%) i muškaraca (30,44%) koristio je DSTM radi prevencije bolesti (nije pokazana statistički značajna razlika prema polu i intervalu ITM, $p = 0,446$). Zbog bolesti DSTM je koristilo 9,81% žena, i niko od muškaraca (slika 2).

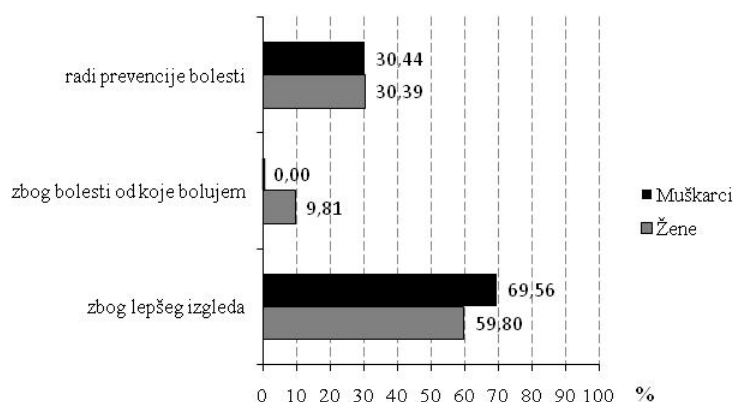
DSTM su preparati koji se mogu oglašavati putem medija i drugih sredstava informisanja. U tabeli 4 dati su podaci o izvorima informisanja o DSTM koje su koristili ispitanici. Budući da je postojala velika razlika u broju ispitivanih muškaraca i žena, ovi podaci su prikazani odvojeno.

Tabela 3

Upotreba dijetetskih suplementa za smanjenje telesne mase (DSTM) prema polu, i intervalu indeksa telesne mase (ITM)

Broj žena (Ž) i muškaraca (M)	Interval ITM (kg/m ²)						Ukupno
	< 18,50	18,50–24,99	25,00–29,99	30,00–34,99	35,00–39,99	≥ 40,00	
Ukupan broj Ž	19	113	83	37	10	0	262
Broj Ž koje koriste DSTM	1	29	31	20	6	0	87
% Ž koje koriste DSTM u odnosu na broj Ž iz svakog pojedinačnog intervala ITM	5,26	25,66	37,35	54,05	60,00	0,00	33,21
% Ž koje koriste DSTM u odnosu na ukupan broj Ž koje koriste DSTM	1,15	33,33	35,63	22,99	6,90	0,00	100
Ukupan broj M	1	72	129	35	6	0	243
Broj M koji koriste DSTM	0	0	10	3	3	0	16
% M koji koriste DSTM u odnosu na broj M iz svakog pojedinačnog intervala ITM	0,00	0,00	7,75	8,57	50,00	0,00	6,58
% M koji koriste DSTM u odnosu na ukupan broj M koji koriste DSTM	0,00	0,00	62,50	18,75	18,75	0,00	100

Od ukupno 103 ispitanice koje su koristile DSTM, 87 je bilo ženskog, a 16 muškog pola



Sl. 2 – Razlozi upotrebe dijetetskih suplemenata za smanjenje telesne mase prema polu ispitanika (odgovori izraženi u %)

Tabela 4

Izvori informisanja o dijetetskim suplementima za smanjenje telesne mase prema polu ispitanika

Izvori informisanja	Muškarci %	Žene %
Novine	9,09	16,51
Televizija	50,00	38,53
Radio	0,00	1,83
Flajeri iz apoteke	9,09	15,60
Informacije dobijene od prijatelja	31,82	27,52

Najveći broj i muškaraca i žena koristio je TV programe kao izvor informisanja o DSTM (50%, i 38,53% respektivno), zatim slede saveti prijatelja. Radio kao izvor informisanja koristile su jedino žene i to u veoma niskom procentu – 1,83% (tabela 4).

Na pitanje o informacijama vezanim za upotrebu DSTM koje su dobijene od lekara/farmaceuta ispitanicima je bilo dozvoljeno da zaokruže više odgovora, što je razlog većeg broja odgovora u odnosu na ukupan broj ispitanika koji su aktuelno ili prethodno koristili DSTM (tabela 5).

Najviši procenat ispitanika (67,89%) nije dobio informacije o neželjenim dejstvima i mogućim interakcijama DSTM.

Najviše ispitanika (64,08%) dobilo je informacije od zdravstvenih radnika jedino u vezi sa upotrebom preparata, dok je trećina njih (31,07%) dobila detaljne informacije u vezi sa upotrebom DSTM (o načinu upotrebe, režimu ishrane, unosu tečnosti i fizičkoj aktivnosti).

Više od polovine ispitanika (61,17%), koji su koristili DSTM pridržavalo se uputstva za upotrebu DSTM, ali 5,83% nije se pridržavalo uputstva. Razlika između muškaraca i žena o pridržavanju uputstva za upotrebu DSTM nije bila statistički značajna ($p = 0,52$).

Prema odgovorima svih ispitanika, prvih 10 DSTM koji su najviše koristili prikazani su u tabeli 6.

Tabela 5

**Upitnik o dijetetskim suplementima za smanjenje telesne mase (DSTM)
koje su lekari/farmaceuti pružali ispitanicima**

Pitanja iz Upitnika	Muškarci n (%)	Žene n (%)	Ukupno n (%)
DA LI STE DOBILI INFORMACIJE OD ZDRAVSTVENIH RADNIKA O:			
- Upotrebi preparata (pozitivan odgovor)	13 (81,25)	53 (60,92)	66 (64,08)
- Upotrebi preparata + režimu ishrane (pozitivan odgovor)	0 (0,00)	2 (2,29)	2 (1,94)
- Upotrebi preparata + režimu ishrane + dnevnom unosu tečnosti (pozitivan odgovor)	0 (0,00)	3 (3,45)	3 (2,91)
- Upotrebi preparata + režimu ishrane + dnevnom unosu tečnosti + fizičkoj aktivnosti (pozitivan odgovor)	3 (18,75)	29 (33,33)	32 (31,07)
Nikakve savete nisu dobili	0 (0,00)	0 (0,00)	0 (0,00)
DA LI SU ZDRAVSTVENI RADNICI PRUŽALI INFORMACIJE O:			
- Neželjenim dejstvima preparata	2 (11,76)	23 (25,00)	25 (22,94)
- Interakcijama DSTM	1 (5,88)	9 (9,78)	10 (9,17)
- Ni o neželjenim dejstvima ni o interakcijama DSTM	14 (82,35)	60 (65,22)	74 (67,89)

Tabela 6

**Zavisnost upotrebe dijetetskih suplemenata za smanjenje telesne mase (DSTM)
od pola ispitanika**

DSTM	Sastav DSTM deklarisan na spoljašnjem pakovanju preparata	Žene n	Muškarci n	Ukupno n (%)
„Turbo-šlank“	<i>Fucus vesiculosus, Betula alba, Folia Apii, Frangulae cortex</i> i druge materije	26	4	30 (24,39)
Kirkolina čaj	<i>Frangulae cortex, Sennae folium, Maydis stigmata, Cynosbati fructus</i>	22	0	22 (17,89)
„Herbafast“ (sastav tableta iz 2007. godine)	<i>Rhei radix et rhizoma, Stephaniae tetrandrae radix et rhizoma, Salviae miltiorrhizae radix et rhizoma, Artemisiae scopariae herba, Alismatis rhizoma, Crataegi fructus, Cornu Bubali, Epimedii herba, Astragali radix, Atractylodis macrocephalae rhizoma i Chuanxiong rhizoma</i>	20	10	30 (24,39)
„Biomed 4“	80% prirodnog meda i 20% lekovitog bilja (<i>Betulae folium, Cynosbati fructus, Ribis nigri fructus</i>)	12	1	13 (10,57)
„Tanana“ kapsule/čaj	<i>L-karnitin tartarat, bromelin, mentol/Betulae folium, Urticae folium, Sennae folium, Cynosbati fructus</i>	9	0	9 (7,32)
Čaj za mršavljenje (Institut „Dr Josif Pančić“)	<i>Betulae folium, Cynosbati fructus, Foeniculi fructus, Frangulae cortex, Juniperi fructus, Melissa herba, Petroselinum fructus, Sambuci flos, Tiliae flos</i>	7	0	7 (5,69)
„C-chitosan“	<i>LipoSan ultra, vitamin C</i>	3	1	4 (3,25)
„Fitnes“ čaj	<i>Ononidis radix, Sennae folium, Maydis stigmata, Foeniculi fructus, Cynosbati fructus, Hibisci flos, Liquiritiae radix, Chamomillae flos</i>	2	0	2 (1,62)
Zeleni čaj	<i>Camellia sinensis</i>	2	0	2 (1,62)
Čaj „Mršavko“	<i>Rhamnus frangula, Cassia angustifolia, Zea mays, Petroselinum sativum, Melissa officinalis, Urtica dioica, Foeniculum vulgare, Betula verucosa, Mentha piperita, Matricaria chamomilla, Rosa canina, Glycyrrhiza glabra</i>	2	0	2 (1,62)
Kapsule jabukovog sirćeta	Suvi ekstrakt jabukovog sirćeta, vitamin B6, Jabučni pektin	2	0	2 (1,62)
UKUPNO				123

Među odgovorima o DSTM koje su ispitanici koristili bili su navedeni i odgovori: Xenical® kapsule (registrovane kao lek koji se prepisuje na lekarski recept) i Cefamadar® (homeopatski preparat). Ovi odgovori nisu uzeti u razmatranje budući da preparati ne pripadaju kategoriji DSTM. Sa druge strane, neki ispitanici su koristili više od jednog preparata (31,07%), što je razlog za neslaganje ukupnog broja preparata sa brojem ispitanika koji su tada ili ranije koristili DSTM.

Diskusija

Prema podacima Ministarstva zdravlja Republike Srbije iz 2006. godine ¹⁰ 38,8% građana bilo je normalno uhranjeno, skoro svaka treća osoba (36,2%) predgojazna, a svaka peta (18,3%) gojazna. Rezultati našeg istraživanja slični su ovim podacima (normalnu vrednost ITM imalo je 36,63% građana, predgojazno bilo je 41,98%, a gojazno 17,43% građana).

Mnoge studije ukazuju na porast incidencije gojaznosti u mladoj populaciji. Jedna od ovih studija, sprovedena u Americi, koja je obuhvatila 4 722 deteta, pokazala je da incidencija gojaznosti kod dece životnog doba između 12 i 19 godina iznosi 15,5%¹¹. U Srbiji je u 2006. godini zabeležena incidencija od 11,6% umereno gojazne i 6,4% gojazne dece između 7 i 19 godina¹⁰. U našem radu praćena je zastupljenost gojaznosti na populaciji starijoj od 15 godina, međutim, dalje studije trebalo bi da ispituju kakva je učestalost i kakav je pristup gojaznosti kod dece mlađe od 15 godina.

Rezultati našeg istraživanja ukazuju na to da žene do 45. godine imaju manji ITM nego muškarci istog životnog doba, a nakon 45 godine njihov ITM je u proseku veći nego kod muškarca. Muškarci postaju predgojazni (ITM > 25) već posle 30. godine, a žene tek nakon 45. godine života. Razlika u srednjim vrednostima ITM muškaraca i žena statistički je značajna. Kod obe posmatrane populacije prisutan je trend porasta vrednosti ITM usled starenja (slika 1). Pokazano je da sa porastom godina života raste i vrednost ITM kod obe posmatrane populacije (postoji pozitivna korelacija).

U terapiji gojaznosti potrebno je razmatranje više faktora: ITM, obim struka, faktore rizika. Pristup lečenju gojaznosti zavisi od broja prisutnih faktora. Što je veći broj faktora rizika, algoritam lečenja brže vodi ka medikamentoznom lečenju uz kontrolu faktora rizika¹². Naše istraživanje baziralo se samo na ITM vrednosti, tako da nije razmatrano dalje lečenje ispitanika.

Regulisanje gojaznosti obuhvata smanjenje telesne mase kombinovanjem dijeta, fizičke aktivnosti i kontrole ponašanja pojedinaca¹². Prema Nacionalnom vodiču za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti „Gojaznost“¹³, lečenje gojaznosti obuhvata elemente bihevioralne i psihološke podrške kod određenog broja bolesnika, kada za to postoje uslovi. Lečenje se sprovodi: dijetetskim režimom ishrane, programiranom fizičkom aktivnosti, bihevioralnom terapijom, medikamentozno i hirurški. Medikamentozna terapija uvodi se nakon 3 - 6 meseci sprovedene dijeta i/ili fizičke aktivnosti koje nisu uspele da dostignu ili održe 10% gubitka telesne mase. Lekari u primarnoj zdravstvenoj zaštiti za uvođenje medikamentozne terapije pored ovih uslova razmatraju i indikacije: ITM > 30 kg/m²; ITM = 28 kg/m² udružen sa nekim od komorbiditeta (hipertenzija, koronarna bolest, dislipidemija, dijabetes tip 2, *sleep apnea* sindrom); obim struka > 102 cm (muškarci) i 88 cm (žene); i bolesnici sa visokim apsolutnim rizikom¹³. Naše istraživanje pokazalo je da su pre početka upotrebe DSTM osobe ženskog pola u najvišem procentu pokušavale da smanje telesnu masu dijetom, dok su ispitanici muškog pola to pokušavali unosom tečnosti. Studijom, kojom je praćena upotreba sibutamina (leka protiv gojaznosti centralnog dejstva koji se izdaje na recept), sa i bez modifikacije životnog stila u terapiji gojaznosti kod 224 gojazne, odrasle osobe, pokazano je da je najefikasniji način za smanjenje telesne mase medikamentozna terapija u kombinaciji sa kontrolom životnog stila¹⁴.

Studija sprovedena u nekoliko američkih država pokazala je da je došlo do porasta upotrebe DSTM i lekova za terapiju gojaznosti. Ove preparate u najvišem procentu koriste gojazne mlade žene (28,4%), ali je zabeležena i njihova upotreba kod žena normalne telesne mase (7,9%)¹⁵.

Rezultati našeg ispitivanja pokazali su da je 4,55% ispitanika aktuelno koristilo preparate za smanjenje telesne mase, 15,84% ponekad, dok 79,61% nikada nije koristilo preparate. Verovatno je da je procenat građana koji koriste preparate za smanjenje telesne mase nešto veći, budući da istraživanje nije obuhvatalo istraživanje upotrebe lekova koji se obavezno prepisuju na recept i homeopatskih lekova koji su indikovani za terapiju smanjenja telesne mase. Najveći broj ispitanika koji koristi preparate DSTM ima ITM u intervalu 25 kg/m² < ITM < 29,99 kg/m². Određeni procenat žena koje prema ITM pripada kategoriji nedovoljno uhranjenih (5,26%), kao i normalno uhranjenih (25,66%), ipak koristi DSTM. Zdravstveni radnici, a naročito farmaceuti, koji rade u ustanovama primarnog nivoa zdravstvene zaštite, imaju mogućnost da prepoznaju slučajeve neadekvatne primene DSTM i da kroz savetovanje i edukaciju građana utiču na adekvatnu i pravilnu upotrebu preparata DSTM. Zanimljivo je da muškarci počinju sa upotrebom DSTM u predgojaznom stanju, dok veliki broj žena koristi DSTM pri normalnoj telesnoj masi (25,66% svih ispitanih žena sa normalnom telesnom masom). Preporuka je da pri vrednosti ITM ≥ 25,00 kg/m² treba uvesti mere prevencije za sprečavanje daljeg povećanja telesne mase¹².

Naše istraživanje pokazalo je da želja za lepšim estetskim izgledom i potreba za prevencijom gojaznosti utiču na povećanu upotrebu preparata za korekciju telesne mase. Najveći broj ispitanika ženskog (59,80%) i muškog (69,56%) pola koristi DSTM zbog lepšeg izgleda, dok u svrhu prevencije gojaznosti DSTM koristi 30,39% žena i 30,44% muškaraca. Promena životnog stila jako je teška. Zbog toga, lakše se bira alternativa kao što su DSTM i lakše se prihvataju lekovi za terapiju gojaznosti.

Trećina ispitanika (31,07%) navela je da je od zdravstvenih radnika dobila potpune informacije u vezi sa upotrebom DSTM, tačnije, informacije o upotrebi, režimu ishrane, dnevnom unosu tečnosti i fizičkoj aktivnosti. U svim drugim situacijama saveti nisu obuhvatali sve navedene tematske celine. Takođe, najviši procenat ispitanika (67,89%) nije dobio ni informacije o neželjenim dejstvima DSTM, ni o mogućim interakcijama ovih preparata (tabela 5).

Istraživanjem je otkriveno da su anketirani građani koristili 20 različitih DSTM. Oko trećine njih koristi, ili je koristilo, dva ili više DSTM. Međutim, zdravstveni radnici moraju biti oprezniji pri izboru i preporuci DSTM. Objavljeni pregledni radovi u kojima su analizirani različiti DSTM pokazali su da nema dovoljno informacija o efikasnosti i bezbednosti ovih preparata (za mnoge preparate nisu urađene kliničke studije)^{16,17}. Dijetetski suplementi za smanjenje telesne mase ne moraju da budu registrovani (odobreni od nadležnog tela), a samim tim ni detaljno ispitani u smislu kliničkozdravstvenih ishoda pre nego što se nađu na tržištu. U periodu trajanja istraživanja nije postojala zakonska obaveza kontrole kvalitativnog i kvantitativnog sastava ovih preparata, zbog čega su zdravstveni radnici imali veoma odgovornu ulogu za sprovođenje bezbedne upotrebe DSTM od strane građana. Edukacija zdravstvenih radnika o dijetetskim suplementima od presudne je važnosti za razvoj kritičkog pristupa pri pružanju saveta o izboru adekvatnih preparata i prepoznavanju nedovoljno efikasnih ili čak falsifikovanih preparata. Postoje podaci o tome da više od

50% gojaznih osoba samoinicijativno primenjuje alternativne načine za smanjenje telesne mase (alternativne lekove i tretmane - u našim zakonskim propisima alternativni lekovi i tretmani ne postoje kao takvi, ali su u nekim zemljama zakonski regulisani i obuhvataju: akupunkturu, masažu, homeopatiju, naturopatiju i dijetetske suplemente, biljne, vitaminske i homeopatske preparate)¹⁸. Neželjena dejstva se prepoznaju samo na osnovu prijave gađana koji ih koriste, ali mogu biti veoma ozbiljna: oštećenje jetre, aritmije, anafilaktički šok, rabdomioliza, poremećaj rada bubrega, nefrotoksičnost¹⁸⁻²⁰. Zbog lake dostupnosti DSTM, treba uzeti u obzir i mogućnost kombinovanja ovih preparata sa lekovima¹⁸⁻¹⁹. Rezultati našeg istraživanja pokazali su da građani nisu dovoljno informisani o karakteristikama, efikasnosti i riziku povezanim sa upotrebom DSTM. Naši rezultati ukazuju na to da je potrebno veće angažovanje farmaceuta i lekara u pružanju detaljnijih informacija o DSTM. S druge strane, istraživanje sprovedeno sa farmaceutima Australije pokazalo je da i sami farmaceuti imaju probleme oko dobijanja i pružanja informacija o alternativnim preparatima i postupcima koji se, između ostalog, koriste i za smanjenje telesne mase. Kao nedostatke naveli su nedovoljno zvaničnih kurseva, nedovoljno adekvatnih izvora informacija, potrebu za promenom regulative, nedovoljno vremena za savetovanje pacijenata i davanje odgovora na sve njihove potrebe²¹.

Naše istraživanje pokazalo je da ispitanici najčešće koriste televiziju za informisanje o DSTM. Reklamne materijale, kao što su flajeri, uglavnom koriste žene. Istraživanje sprovedeno u Americi, koje je pratilo efekte reklamnih materijala kao podršku programu kontrole telesne mase, pokazalo je da su ispitanici koji su dobijali reklamne materijale značajno smanjili telesnu masu u odnosu na ispitanike koji su dobijali samo usmene savete²².

Kada je u pitanju pridržavanje uputstva za upotrebu DSTM, naše istraživanje nije utvrdilo statistički značajnu ra-

zliku između muškaraca i žena. Procenat osoba koje se pridržavaju uputstva (58,62–75,00%) trebalo bi da se poveća. Jedan od načina jeste da zdravstveni radnici skrenu pažnju građanima na značaj pravilne upotrebe ovih preparata.

Od 505 građana, koliko je učestvovalo u istraživanju, 103 (20,39%) koristilo je DSTM. Zaključci ovog istraživanja doneti su na osnovu malog uzorka (broja ispitanika koji koriste DSTM). Dalja istraživanja trebalo bi raditi na mnogo većem uzorku.

Ograničenje istraživanja ogleda se i u vremenskom periodu u kojem je istraživanje sprovedeno – tokom letnjih meseci, kada je trend upotrebe DSTM najviši.

U ovom istraživanju nije meren obim struka i nisu ispitani ostali faktori rizika (pušenje, arterijska hipertenzija, stres, lipidni status itd.) koji utiču na donošenje odluke o lečenju gojaznosti. Mnogi zaključci doneseni su samo na osnovu ITM. Dalja istraživanja trebalo bi da uključe veći broj zdravstvenih parametara koje treba pratiti u ambulatnim uslovima, tj. u savetovalištim, domovima zdravlja i javnim apotekama.

Zaključak

Vrednosti ITM ukazuju na to da je potrebno vršiti kontrolu telesne mase još od rane mladosti. Povećana vrednost ITM prisutna je kod muškaraca u ranijem životnom dobu u odnosu na žene. Manje od polovine ispitanika koristi DSTM i to, u najvišem procentu, u svrhu korekcije fizičkog izgleda. Televizijski programi su sredstvo informisanja koje ispitanici najviše koriste za prikupljanje informacija o DSTM. Zdravstveni radnici često ne daju detaljne informacije o DSTM, što povećava rizik od nepravilne upotrebe preparata. S obzirom na to da se DSTM prodaju u apotekama, farmaceuti imaju presudnu ulogu u kontroli upotrebe ovih preparata, odnosno u racionalnoj i efektivnoj prevenciji gojaznosti.

L I T E R A T U R A

1. WHO. Obesity and overweight [cited 2009 Septembre 10]. Available from: http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsfes_obesity.pdf.
2. Formiguera X, Canton A. Obesity: epidemiology and clinical aspects. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 1125–46.
3. Katz DA, McHorney CA, Atkinson RL. Impact of obesity on health-related quality of life in patients with chronic illness. *J Gen Intern Med* 2000; 15: 789–96.
4. Christian JG, Tsai AG, Bessesen DH. Interpreting weight losses from lifestyle modification trials: using categorical data. *Int J Obes* 2006; 34(1): 207–9.
5. Woodgate DE, Conquer JA. Effects of a stimulant-free dietary supplement on body weight and fat loss in obese adults: a six-week exploratory study. *Current Therapeutic Research* 2003; 64: 248–62.
6. Buffart LM, Allman-Farinelli M, King L, Van der Ploeg H, Smith BJ, Kurko J, et al. Are general practitioners ready and willing to tackle obesity management? *Obes Res Clin Pract* 2008; 2: 189–94.
7. Republic of Serbia, Indices by municipalibies. [updated 2009 Septembre 10]. Available from: <http://webrzs.stat.gov.rs/axd//pok1.php?ind=1>.
8. WHO. BMI clasiffication [cited 2009 September 10]. Available from: www.livestrong.com/article/85232-bmi-classification/.
9. Calculation for the Chi-Square Test [cited 2009 September 10]. Available from: <http://people.ku.edu/~preacher/chisq/chisq.htm>.
10. Ministry of health Health study results in the Republic of Serbia, 2006. – Final report [cited 2009 September 10]. Available from: <http://www.zdravlje.gov.rs/showpage.php?id=142>.
11. Ogden CL, Flegal KM, Carroll MD, Johnson CL. Prevalence and trends in overweight among US children and adolescents, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1728–32.
12. National Institute of Health. The practical guide: identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults (accessed 20 April 2009). Available from: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines>
13. National guidelines for physicians in primary health care. Obesity. Republic medical board for the preparation and

- implementation of a guidelines in clinical practice, Ministry of health, Republic of Serbia. Belgrade: School of Medicine, University of Belgrade; 2004. (Serbian)
14. *Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG, Sarver DB, Pbelan S, Cato RK, et al.* Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353(20): 2111–20.
 15. *Blanck HM, Khan LK, Serdula MK.* Use of nonprescription weight loss products: results from a multistage survey. *JAMA* 2001; 286: 930–5.
 16. *Lenz TL, Hamilton WR.* Supplemental products used for weight loss. *J Am Pharm Assoc* 2004; 44: 59–68.
 17. *Pittler MH, Ernst E.* Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 529–36.
 18. *Amariles P, Gonzalez LL, Giraldo NA.* Prevalence of self-treatment with complementary products and therapies for weight loss: a randomized, cross-sectional study in overweight and obese patients in Columbia. *Curr Ther Res Clin Exp* 2006; 67(1): 66–78.
 19. *Palmer ME, Haller C, McKinney PE, Klein-Schwartz W, Tschirgi A, Smolinske SC, et al.* Adverse events associated with dietary supplements: an observational study. *Lancet* 2003; 361(9352): 101–6.
 20. *Ioannides-Demos LL, Proietto J, Tonkin AM, McNeil JJ.* Safety of drug therapies used for weight loss and treatment of obesity. *Drug Saf* 2006; 29(4): 277–302.
 21. *Semple SJ, Hotham E, Rao D, Martin K, Smith CA, Bloustien GF.* Community pharmacists in Australia: barriers to information provision on complementary and alternative medicines. *Pharm World Sci* 2006; 28: 366–73.
 22. *Heshka S, Anderson JW, Atkinson RL, Greenway FL, Hill JO, Phinney SD, et al.* Weight loss with self-help compared with a structured commercial program. A randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 1792–8.
- Primljen 2. XII 2009.
Revidiran 10. VI 2010.
Prihvaćen 22. VI 2010.



Komparativna analiza linearnih morfometrijskih parametara humane mandibule dobijenih direktnim i indirektnim merenjem

Comparative analysis of linear morphometric parameters of the humane mandibula obtained by direct and indirect measurement

Stojanka Arsić*, Predrag Perić†, Miloš Stojković‡, Dragana Ilić§,
Miodrag Stojanović||, Zorica Ajduković¶, Strahinja Vučić**

Medicinski fakultet, *Institut za anatomiju, **Studijska grupa za stomatologiju, ||Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Niš, Srbija; Vojnomedicinska akademija, †Klinika za neurohirurgiju, Beograd, Srbija; ‡Mašinski fakultet, Niš, Srbija; §Klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija; ¶Stomatološka klinika, Odeljenja za protetiku, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Rekonstrukcija nedostajuće, oštećene ili deformisane kosti donje vilice predstavlja izazov kako u funkcionalnom, tako i u estetskom pogledu. Cilj istraživanja bio je utvrđivanje potencijalnih razlika u vrednostima osnovnih linearnih morfometrijskih parametara (LMP) dobijenih direktnim i indirektnim merenjem istih humanih mandibula, uz istovremenu proveru preciznosti indirektnih metode merenja koja se rutinski koristi u svakodnevnom kliničkom radu. Istraživanje je od značaja za definisanje parametarskog modela „standardne mandibule“, odnosno virtuelnog modeliranja humane mandibule u budućim istraživanjima i kliničkoj praksi. **Metode.** Istraživanje je sprovedeno na 12 anatomskih osteoloških preparata adultnih humanih mandibula. Određivane su vrednosti 10 standardnih LMP koristeći standardne anatomske orijentacione tačke. Parametri su mereni na istim mandibulama manuelno i to direktno, uz pomoć kljunastog merila sa nonijusom i indirektno, softverskim alatom na dvodimenzionalnim (2D) rekonstrukcijama snimaka multislice kompjuterskih tomografija (MSCT), uz međusobno poređenje vrednosti za isti LMP. **Rezultati.** Statistički značajne razli-

ke upoređivanih vrednosti LMP-a, dobijenih različitim metodama merenja, bile su prisutne kod gnation-interdentalne distance (Gn-IdD) i gnation-kondilarne distance (Gn-KoD), obostrano. U oba slučaja, značajno više srednje vrednosti (sa procentualnom razlikom) uočene su pri direktnom u odnosu na indirektno merenje: Gn-IdD (21,57%; 29,2 mm vs 22,9 mm; $p = 0,004$); Gn-KoD leva strana (14,1%; 122,7 mm vs 105,4 mm; $p = 0,001$); Gn-KoD desna strana (11,87%; 124,7 mm vs 109,9 mm; $p = 0,009$). **Zaključak.** Uočene razlike u nepreciznosti indirektnog merenja, ukazuju na potrebu uvođenja odgovarajućeg korekcionog faktora za Gn-IdD i Gn-KoD prilikom definisanja parametarskog modela „standardne mandibule“ na osnovu morfometrijskog merenja na 2D rekonstrukcijama MSCT snimaka. Dodatna ispitivanja na većem broju uzoraka, uz kvantifikovanje anatomskih varijacija u odnosu na pol, starost, stanje denticije i etničko poreklo, dodatno povećavaju preciznost merenja, a time i pouzdanost budućeg parametarskog modela humane mandibule.

Ključne reči: mandibula; ljudi; tomografija, kompjuterizovana rendgenska; osetljivost i specifičnost.

Abstract

Background/Aim. Reconstruction of lost, damaged or distorted mandibular bone presents a challenge from the functional side, as well as from the esthetic point of view. The aim of this study was to determine potential differences between values of the basic linear morphometric parameters (LMPs) obtained by direct and indirect manual measurement of the same humane mandibles, with accuracy testing of indirect measurement, which are routinely used in every-day clinical practice. The results are essential for defining of parametric model of the “stan-

dard mandible” and virtual modeling of the humane mandible in future researches as well as in clinical medicine. **Methods.** A total number of 12 dry bony mandibles of human adults were studied. According to the standard anatomical landmarks, 10 standard LPMs were measured on each mandible by different manual methods: directly by a sliding caliper with nonius, and indirectly using standard software on two-dimensional (2D) reconstructions of mandibular multislice computed tomography (MSCT) scans. The values obtained by the different measuring methods were matched for the same LMPs. **Results.** Statistically significant differences between compared LMPs

values obtained by different measuring methods, appeared in the gnathio-interdental distance (Gn-IdD), as well as in the gnathio-condylar distance (Gn-CoD), bilaterally. In both parameters, significantly higher mean values (with percent of difference) were obtained by direct *versus* indirect measurement: Gn-IdD (21.57%; 29.2 mm *vs* 22.9 mm; $p = 0.004$); Gn-CoD left side (14.1%; 122.7 mm *vs* 105.4 mm; $p = 0.001$); Gn-CoD right side (11.87%; 124.7 mm *vs* 109.9 mm; $p = 0.009$). **Conclusion.** According to the observed inaccuracy of indirect measurement, we recommended the use of a correction factor for calculation of both Gn-IdD and Gn-CoD real values,

in defining of parametric model of the "standard mandible" based on indirect morphometry on 2D reconstructions of mandibular MSCCT scans. Additional studies with larger number of specimens and quantification of anatomical variations regarding to sex, age, dentition status and ethnic origin, additionally should increase measurement accuracy and consequently reliability of future parametric model of the human mandible.

Key words:
mandible; humans; tomography scanners, x-ray computed; sensitivity and specificity.

Uvod

Mandibula je jedina pokretna kost lobanje. Potkovičastog je oblika. Učestvuje u funkcijama žvakanja i fonacije kao i u individualnoj estetici lica¹. Na definitivni oblik mandibule utiču procesi njenog razvića i osifikacije. Začetak mandibule javlja se u petoj gestacijskoj nedelji, u obliku parnih hrskavica nastalih od mandibularnih prominencija porekla ventralnog mezenhima prvog faringealnog luka. U šestoj gestacijskoj nedelji započinje osifikacija mandibule. Na rođenju, mandibulu grade dve simetrične polovine napred spojene fibroznom sinfizom, koja u potpunosti okoštava tokom prve godine života². Postnatalni razvoj je rezultat kompleksnih procesa remodeliranja mandibularne kosti koji je pod uticajem izrastanja zuba, razvoja baze lobanje i pravca delovanja sila mastikacije³.

Adultnu mandibulu čini telo i dve grane koje na spoju sa telom grade mandibularne uglove. Mandibularne grane su oblika pravougaonih ploča koje se od uglova penju put nazad i naviše, i u nivou gornjih ivica završavaju sa po jednim koronoidnim i kondilarnim nastavkom. Kondilarni nastavci učestvuju u izgradnji temporomandibularnih zglobova. U strukturnom smislu, mandibula odraslih je spongiozna kost pokrivena tankom kortikalnom pločom, prilagođenom tako da se odupre silama okluzije i tenziji mastikatorne muskulature, odnosno da podnese pritisak i prenese ga duž donje vilice na bazu lobanje³.

Rekonstrukcija nedostajuće, oštećene ili deformisane kosti donje vilice predstavlja izazov, kako u funkcionalnom, tako i u estetskom pogledu¹. Virtuelno modeliranje kostiju lica predstavlja neinvazivnu kompjutersku metodu trodimenzionalne (3D) digitalne rekonstrukcije, koja podrazumeva postojanje morfometrijskog parametarskog modela (MPM)

kosti koja se rekonstruiše. Morfometrijski parametarski model je osnova za izradu CAD (*computer aided design*) geometrijskog oblika kosti, na osnovu morfometrijskih parametara (MP) dobijenih merenjem na dvodimenzionalnim (2D) rekonstrukcijama snimaka kompjuterske tomografije (CT)⁴⁻⁷. Primena MPM i virtuelnog modeliranja mandibule je od značaja u svim oblastima stomatologije, posebno u ortodontiji i protetici, ali i u maksilofacijalnoj hirurgiji, zbog planiranja preventivnih i kurativnih zahvata kod orofacijalnih, dentofacijalnih i maksilofacijalnih nepravilnosti⁸⁻¹⁰. Takođe, virtuelno modeliranje kostiju našlo je značajnu primenu u identifikaciji delova skeleta i skeletnog dimorfizma, kao i u rekonstrukciji nedostajućih kostiju popunom koštanih defekata „virtuelnom kosti“ u forenzičkoj medicini, paleoantropologiji i bioarheologiji¹¹⁻¹³.

Cilj istraživanja bio je utvrđivanje potencijalnih razlika u vrednostima osnovnih linearnih morfometrijskih parametara (LMP) dobijenih direktnim i indirektnim merenjem istih humanih mandibula, uz istovremenu proveru preciznosti indirektnih metode merenja koja se rutinski koristi u svakodnevnom kliničkom radu. Dobijeni podaci su od značaja za definisanje MPM „standardne mandibule“, odnosno virtuelnog kompjuterskog modeliranja humane mandibule u budućim istraživanjima i kliničkoj praksi. Istraživanje predstavlja pionirski rad u ovoj oblasti u našoj zemlji.

Metode

Istraživanje je sprovedeno na 12 adultnih parcijalno bezubih mandibula, bez vidljivih patoloških koštanih lezija, koje su deo osteološke kolekcije Instituta za anatomiju Medicinskog fakulteta u Nišu. Koristeći karakteristične anatomске orijentacione tačke (KAOT) definisane u tabeli 1, odre-

Tabela 1

Karakteristične anatomске orijentacione tačke (KAOT) humane mandibule korišćene za merenje linearnih morfometrijskih parametara

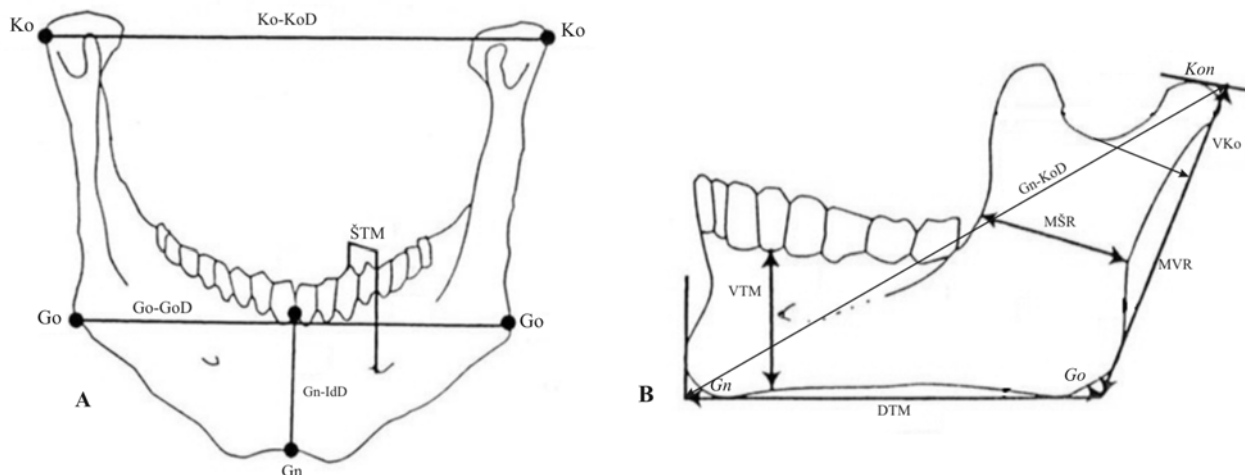
KAOT	Definicija
Bradni otvor (BO)	Otvor na spoljašnjoj strani tela mandibule ispod međuprostora između I i II premolara (bilateralna)
Gnation (Gn)	Najniža tačka donje ivice mandibularne sinfize u medio-sagitalnoj ravni usmerena prema dole i pozadi (centralna)
Gonion (Go)	Najniža tačka mandibularnog ugla usmerena prema spolja, nadole i pozadi (bilateralna)
Kondilion (Kon)	Najprominentnija tačka na glavi kondilarnog nastavka (bilateralna)
Mandibularni usek (MU)	Središnji deo gornje ivice ramusa mandibule (bilateralna)

Tabela 2

Linearni morfometrijski parametri (LMP) humane mandibule određivani direktnim i indirektnim merenjem

LMP	Definicija
Visina tela mandibule [†] (VTM)	Distanca od alveolarne ivice do baze mandibule u nivou BO
Širina tela mandibule [†] (ŠTM)	Maksimalna širina izmerena u nivou BO perpendikularno na uzdužnu osu mandibule
Dužina tela mandibule [†] (DTM)	Distanca između Gn i Go
Minimalna širina ramusa [†] (MŠR)	Najmanja dužina ramusa mandibule izmerena perpendikularno na pravu maksimalne visine ramusa
Maksimalna visina ramusa [†] (MVR)	Distanca između Go i Kon
Visina kondila [†] (VKo)	Distanca između Kon i prave koja prolazi kroz najnižu tačku MU perpendikularna na pravu MVR
Gnation-interdentalna distanca* (Gn-IdD)	Distanca od Gn do koštane pregrade alveola centralnih sekutića
Bigonionalna distanca* (Go-GoD)	Distanca između levog i desnog Go
Bikondilarna distanca* (Ko-KoD)	Distanca između levog i desnog kondilarnog procesusa (Ko)
Gnation-kondilarna distanca [†] (Gn-KoD)	Distanca između Gn i Kon

*centralni LMP; [†]bilateralni, obostrano mereni LMP; BO – bradni otvor; Gn – gnation; Go – gonion; Kon – kondilion; MU – mandibularni usek.



Sl. 1 – Šematski prikaz karakterističnih anatomskih orijentacionih tačaka centralnih (A) i bilateralnih (B) mandibularnih linearnih morfometrijskih parametara iz tabela 1 i 2

divane su vrednosti 10 standardnih centralnih i bilateralnih LMP^{14, 15} prikazanih u tabeli 2 i na slici 1. Vrednosti bilateralnih LMP merene su obostrano. Linearni morfometrijski parametri mereni su na istim mandibulama manuelno, direktno i indirektno, određenim redosledom identičnim za oba tipa merenja.

Direktno merenje vršeno je uz pomoć kljunastog merila sa nonijusom preciznosti 0,05 mm (MIB *Messzeuge, Germany*). Po identifikaciji KAOT, svaki LMP meren je direktno 9 puta: tri puta od strane svakog od tri nezavisna ispitivača u vremenskim intervalima od 24 h (slika 2). Prosečna vrednost devet merenja za odgovarajući LMP na svakoj od 12 mandibula, uzeta je za konačnu statističku analizu.

Indirektno merenje na istim koštanim preparatima vršeno je na 2D rekonstrukcijama prethodno pojedinačno skeniranih mandibula na 64-slajsnom CT (MSCT) (*Aquillion 64, Toshiba, Japan*), po standardnom protokolu snimanja: 120 kVp, 150 mA, rotaciono vreme 0,5 s, debljine preseka 0,5 mm. Svaki od osteoloških preparata skeniran je na identičan način i u identičnom položaju. Mandibule su donjom ivicom tela bile postavljene na tvrdu horizontalnu podlogu paralelnu sa podom prostorije na pokretnom stolu MSCT aparata. Bile su pozicionirane tako da je mediasagitalna ravan prolazila sredinom mandibularne sinfize i pod pravim uglom sekla koronarnu ravan koja je prolazila kroz temena mandibularnih angulusa. U okviru obrade

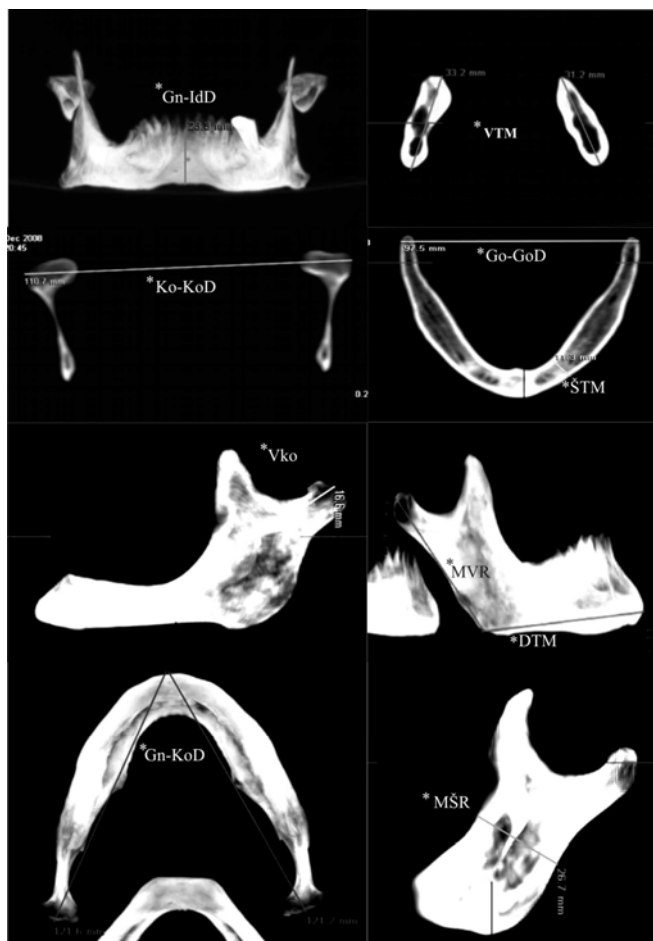


Sl. 2 – Direktno manuelno merenje kljunastim merilom sa nonijusom

snimaka, načinjene su standardne 2D rekonstrukcije debljine preseka od 0,5 mm, koje su obrađivane na radnoj stanici MSCT aparata u programu *Vital Image* (verzija 4,1), u prozoru za kost (100–300HI). Indirektno merenje vršeno je manuelnim povlačenjem merne linije između prethodno nedvosmisleno identifikovanih KAOT iz tabele 1 na 2D rekonstrukcijama od strane jednog ispitivača, tri puta za svaki od LMP-a, u vremenskim razmacima od 24 h, softverskim alatom *Vital Image* programa (slika 3). Prosečna vrednost

tri merenja za odgovarajući LMP, na svakoj od 12 mandibula uzeta je za konačnu statističku analizu.

dibula, bile su u opsegu: Gn-IdD 23–35 mm/15,6–41,6 mm; Go-GoD 84–107 mm/80–106 mm; Ko-KoD 106–128



Sl. 3 – Indirektno manuelno merenje linearnih morfometrijskih parametara softverskim alatom *Vital Image* programa na 2D rekonstrukcijama multislajskih kompjuterskih tomografija

*Gn-IdD, VTM, Ko-KoD, Go-GoD, ŠTM, VKo, MVR, DTM, GnKoD, MŠR - linearni morfometrijski parametri definisani u tabeli 2

Određivani LMP prikazani su u obliku srednje vrednosti (SV), standardne devijacije (SD), apsolutne razlike (AR) i procentualne razlike (%R) između uporedivanih SV direktnog i indirektnog merenja za odgovarajući LMP. Apsolutna razlika i %R izračunate su prema formulama¹⁵:

AR = SV direktnog merenja - SV indirektnog merenja;

$$\%R = \frac{AR}{SV \text{ direktnog merenja}} \times 100$$

Za ispitivanje normalnosti raspodele parametara korišćen je Shapiro-Wilk test. Testiranje razlike između vrednosti dobijenih direktnim i indirektnim merenjem za isti LMP, vršeno je Studentovim *t* testom za nezavisne male uzorke sa nivoom statističke značajnosti testa $p < 0,05$. Statistička analiza vršena je softverskim paketom SPSS (verzija 15).

Rezultati

Srednje vrednosti centralnih LMP donje vilice, merenih direktno i indirektno, prikazane su u tabeli 3. Prosečne vrednosti devet direktnih/tri indirektna merenja za svaku od man-

mm/106,4–124,8 mm. Statistički značajno veća SV Gn-IdD za 21,57% bila je prisutna pri direktnom nego pri indirektnom merenju (29,2 mm vs 22,9 mm; $p = 0,004$). Poređenjem ostalih analiziranih vrednosti za isti centralni LMP, nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na primenjenu tehniku merenja (tabela 2).

Srednje vrednosti direktno i indirektno obostrano merenih bilateralnih LMP donje vilice prikazane su u tabelama 4 i 5. Prosečne vrednosti devet direktnih/tri indirektna merenja sa leve strane, za svaku od mandibula, bile su u opsegu: DTM 67–79 mm/64,7–91,4 mm; VTM 19–36 mm/18–31 mm; ŠTM 10–16 mm/10,7–15 mm; MŠR 22–33 mm/25–32 mm; MVR 76–53 mm/55–74,5 mm; VKo 8–26 mm/8,7–22 mm, Gn-KoD 110–140 mm/91–130 mm. Prosečne vrednosti devet direktnih/tri indirektna merenja sa desne strane, za svaku od mandibula, bile su u opsegu: DTM 65,8–78,5 mm/64,1–88,4 mm; VTM 20–35 mm/18,6–33 mm; ŠTM 9–16 mm/9–15,4 mm; MŠR 24–32 mm/24–32 mm; MVR 50–72 mm/45–88 mm; VKo 6–26 mm/8,9–23,4 mm, Gn-KoD 110–140 mm/89–130 mm. Statistički značajno veća SV Gn-KoD za 14,1%, bila je prisutna pri direktnom nego pri indirektnom merenju sa leve strane (122,7 mm vs 105,4 mm; $p = 0,001$) (tabela 4), odnosno

Tabela 3

Komparacija direktnog i indirektnog merenja centralnih mandibularnih linearnih morfometrijskih parametara (LMP)

LMP	Direktno merenje (mm)		Indirektno merenje (mm)		AR (mm)	%R	p
	SV	SD	SV	SD			
Gn-IdD	29,2	0,45	22,9	0,5	6,3	21,57	0,004*
Go-GoD	97,4	0,72	97,0	0,53	0,4	0,41	0,89
Ko-KoD	116,0	0,59	115,5	0,58	0,5	0,43	0,83

*statistički značajna razlika (Studentov *t* test) ($p < 0,05$); LMP – linearni morfometrijski parametar definisani u tabeli 2; SV – srednja vrednost za 12 mandibula; SD – standardna devijacija; AR – apsolutna razlika između SV^{DM} i SV^{IM} ; % R – procentualna razlika SV^{DM} i SV^{IM} ; *p* – vrednost Studentovog *t* testa

Tabela 4

Komparacija direktnog i indirektnog merenja bilateralnih mandibularnih linearnih morfometrijskih parametara (LMP) sa leve strane

LMP	Direktno merenje		Indirektno merenje		AR (mm)	%R	p
	SV	SD	SV	SD			
VTM	27,3	0,48	23,8	0,46	3,5	12,8	0,090
ŠTM	11,8	0,19	12,0	0,17	-0,2**	1,69	0,660
DTM	70,5	0,38	74,2	0,74	-3,7**	5,25	0,14
MŠR	28,2	0,29	27,6	0,28	0,6	2,13	0,642
MVR	61,9	0,66	64,1	1,06	-2,2**	3,55	0,545
VKo	18,8	0,53	17,4	0,42	1,4	7,45	0,471
Gn-KoD	122,7	0,76	105,4	1,36	17,3	14,1	0,001*

*statistički značajna razlika (Studentov *t* test) ($p < 0,05$); ** $SV^{DM} < SV^{IM}$; LMP – linearni morfometrijski parametar definisani u tabeli 2; SV – srednja vrednost za 12 mandibula; SD – standardna devijacija; AR – apsolutna razlika između SV^{DM} i SV^{IM} ; % R – procentualna razlika SV^{DM} i SV^{IM} ; *p* – vrednost Studentovog *t* testa.

za 11,87% pri direktnom nego pri indirektnom merenju sa desne strane (124,7 mm vs 109,9 mm; $p = 0,009$) (tabela 5). Između ostalih analiziranih vrednosti merenih sa leve i desne strane za isti bilateralni LMP, nije nađena statistički značajna razlika u odnosu na primenjenu metodu merenja.

rektno i indirektno mereni u ovom istraživanju. Samim tim, oni predstavljaju standardni minimum za konstruisanje MPM humane mandibule.

U odnosu na literaturne podatke, rezultati naših merenja potvrđuju ekstremnu multifaktorsku varijabilnost mandibu-

Tabela 5

Komparacija direktnog i indirektnog merenja bilateralnih mandibularnih linearnih morfometrijskih parametara (LMP) sa desne strane

LMP	Direktno merenje		Indirektno merenje		AR (mm)	%R	p
	SV	SD	SV	SD			
VTM	26,4	0,58	22,6	0,48	3,8	14,39	0,096
ŠTM	11,8	0,17	11,8	0,15	0	0	0,950
DTM	69,5	0,36	73,3	0,71	-3,8**	5,47	0,16
MŠR	28,4	0,32	28,5	0,23	-0,1**	0,35	0,742
MVR	64,7	0,72	65,6	0,58	-2,2**	0,9	0,742
VKo	19,3	0,45	18,2	0,38	1,1	5,7	0,500
Gn-KoD	124,7	0,71	109,9	1,56	14,8	11,87	0,009*

*statistički značajna razlika (Studentov *t* test) ($p < 0,05$); ** $SV^{DM} < SV^{IM}$; LMP – linearni morfometrijski parametar definisani u tabeli 2; SV – srednja vrednost za 12 mandibula; SD – standardna devijacija; AR – apsolutna razlika između SV^{DM} i SV^{IM} ; % R – procentualna razlika SV^{DM} i SV^{IM} ; *p* – vrednost Studentovog *t* testa

Diskusija

Mandibula kao realni 3D objekat u prostoru, određen je referentnim geometrijskim parametrima (tačke, prave, pravci, ravni, uglovi) koji definišu njen oblik i položaj. Koristeći karakteristične anatomske detalje kao referentne tačke, moguće je njihovo merenje (morfometriiranje) i proračunavanje, odnosno formiranje geometrijskog modela (MPM) na osnovu izmerenih vrednosti MP^{6,7}. Izdvajaju se dve grupe MP: linearni i angularni. Linearni definišu dimenzije, distance i ravni, a ugaoni međusobni položaj delova mandibule odnosno ugaone nagibe međusobno zaklapajućih ravni u realnom 3D prostoru¹⁶. Podaci iz literature^{15,16} ukazuju da konfiguracija mandibule može biti precizno sagledana uz pomoć 10 osnovnih centralnih i bilateralnih mandibularnih LMP, koji su di-

larnih LMP. Tako, na primer, u analizi varijacija bilateralnih LMP mandibula u odnosu na etničko poreklo¹⁷, uz bliže determinante kao što su strana merenja, pol i stanje denticije, SV direktnih merenja na parcijalno bezubim mandibulama etničke grupe slične našoj populaciji, u odnosu na korespondentne naše SV bile su: za DTM znatno veće, odnosno za VTM znatno manje (> 5 mm), za MVR nešto manje (1–0,5 mm), za MŠR slične ($\pm 0,5$ mm) i za VKo sa leve strane nešto veće, odnosno sa desne strane nešto manje. Autori pomenute studije ističu postojanje pozitivne korelacije u razlici SV DTM i MVR između ispitivanih etničkih grupa, kao i blagu asimetriju DTM za 1–2 mm na račun leve u odnosu na desnu stranu kod 77,7% direktno merenih mandibula u okviru bazične etničke grupe. Kao mogući razlozi uočene asimetrije mandibula u odnosu na DTM, ali i potencijalno VTM i VKo,

navode se genetski faktori, tip mastikacije i dobnu starost kada je nastupila totalna ili parcijalna bezubost. Varijacije ispitivanih LMP u odnosu na pol, iako prisutne, nisu bile statistički značajne¹⁷. U studiji u kojoj su mandibularni LMP indirektno mereni na 2D rekonstrukcijama CT snimaka osteoloških preparata humanih lobanja¹⁵, SV Ko-KoD bile su manje (1–5 mm) od naših, SV Go-GoD i MVR znatno manje od naših, dok su SV DTM sa leve strane bile slične, odnosno sa desne strane veće od naših SV indirektnih merenja. Indirektna morfometrija na 2D i 3D rekonstrukcijama CT snimaka mandibula kod ljudi sa klasom II/podtip I malokluzije¹⁸, pokazala je da su SV za DTM i MVR obostrano znatno manje, za Gn-KoD levostrano slične, desnostrano manje i za VKo obostrano slične SV naših indirektnih merenja. Indirektna merenja VTM na panoramskim rendgenografijama normalnih mandibula¹⁹, kao i Ko-KoD i Go-GoD na posteroanteriornim cefalogramima bolesnika sa transferzalnom mandibularnom deficijencijom^{20, 21}, pokazala su da su SV VTM i Ko-KoD znatno veće od naših korespondentnih SV obostrano. Međutim, SV Go-GoD bile su slične²⁰, veće²¹, odnosno znatno veće (> 10 mm) kod ljudi sa estetskim problemom tipa „kockasto proširenog donjeg dela lica“ koji je čest kod Azijata^{22, 23}. Brojna ispitivanja populacionospecifičnog i polnog dimorfizma na osnovu morfometrijskih merenja mandibule, zuba i kostiju lobanje, takođe ukazuje da LMP mandibule u znatnoj meri variraju u odnosu na pol i etničko-populacionu pripadnost koje u antropomorfološkom smislu i specifično određuju^{24–28}. Uticaj starosne dobi i stanja denticije na vrednosti pojedinih mandibularnih LMP, vrlo ilustrativno prikazuje poređenje naših rezultata sa rezultatima indirektnog merenja DTM, MVR, MŠR, Gn-IdD i Gn-KoD na lateralnim cefalometrijskim rendgenografijama kod mladih muškaraca prosečne starosti 22,4 godine sa očuvanom denticijom²⁹. Vrednosti svih navedenih LMP znatno su veće u odnosu na naše, dobijene direktnim i indirektnim merenjem parcijalno bezubih mandibula. Uzimajući u obzir napred izneto, a u kontekstu što preciznijeg definisanja MPM „standardne mandibule“ kao osnove virtuelnog modeliranja u budućim istraživanjima i kliničkom radu, nameće se potreba za preciznim morfometrijskim kvantifikovanjem normalnih anatomskih varijacija u odnosu na pol, starost, stanje denticije i etničko poreklo kao značajne dopune važećih morfometrijskih standarda koji se koriste u dijagnostici i lečenju ortodontskih i ortognatskih poremećaja naše populacije.

Za većinu LMP koje smo određivali u našem istraživanju, izuzev Gn-IdD i Gn-KoD, statistički značajne razlike pri direktnom merenju na osteološkim preparatima humanih mandibula uz pomoć kljunastog merila sa nonijusom i indirektnom merenju na 2D rekonstrukcijama MSCT snimaka istih mandibula, nisu nađene. S obzirom na postavljeni cilj istraživanja u smislu provere validnosti rezultata indirektnog merenja, statistički značajno niže SV pri indirektnom merenju za Gn-IdD (22,9 mm) i Gn-KoD (levo 105,4 mm, desno 109,9 mm) u odnosu na korespondentne, dobijene direktnim merenjem (Gn-IdD 29,2 mm; Gn-KoD levo 122,7 mm, desno 124,7 mm) na istim mandibulama, ukazuju na postojanje izvesnog stepena odstupanja od realnih dimenzija koja se mogu smatrati greškom nastalom pri indirektnom merenju na

2D rekonstrukcijama MSCT snimaka za pomenute LMP. Konkretno, našli smo da ovo odstupanje, izražena kao %R SV direktnih u odnosu na indirektna merenja, za Gn-IdD iznosi 21,57%, odnosno za Gn-KoD 14,1% sa leve i 11,87% sa desne strane. Pošto su SV direktnih merenja veće od SV indirektnih merenja, to praktično znači da su za navedene vrednosti %R indirektno merene Gn-IdD i Gn-KoD kraće od stvarnih na istim mandibulama. Pojava ovakvih odstupanja u kontekstu daljeg procesuiranja podataka, izradi MPM i konačnog virtuelnog modela za konkretnog pacijenta kod koga se npr. planira rekonstruktivni zahvat milimetarske tačnosti ili izrada individualnog implantata, može biti vrlo problematična. Cefalometrijska istraživanja na osteološkim preparatima lobanja takođe su pokazala da indirektna merenja na rekonstrukcijama CT snimaka gotovo uvek u izvesnoj meri pokazuju manje dimenzije u odnosu na realne. Šta više, ovakva odstupanja su čak nešto veća (1–2 mm) u odnosu na ona pri indirektnoj morfometriji na frontalnim i lateralnim cefalografijama³⁰. Kod pojedinih autora, za indirektna merenja na 2D rekonstrukcijama CT snimaka, ona se kreću u opsegu 0,1–3,0% sa SV %R od 0,9%, što su autori navedene studije ocenili kao tolerantno odstupanje od realnih dimenzija³¹, dok je kod drugih, odstupanje iznosilo od 1,52% do čak 22,6%³². Postavlja se pitanje kliničkog normativa preciznosti odnosno, koliko odstupanje može biti tolerisano. Iako jedinstvenog odgovora za sada još uvek nema, stav većine autora je da preciznost merenja treba prilagoditi svrsi, odnosno zahtevanoj preciznosti krajnjeg cilja za koje je morfometriiranje bilo potrebno³⁰. Pokazano je da dozvoljeni opseg klinički prihvatljivog odstupanja pri izradi stereolitografskih modela RP (*rapid prototyping*) tehnologijom, na osnovu indirektnih merenja na 2D rekonstrukcijama CT snimaka, optimalno može iznositi $\pm 0,5\%$ (0,5 mm na 100 mm)¹⁵.

U našem istraživanju, direktno merenje uzeto je kao referentno iz dva osnovna razloga. Prvi je primenjeni protokol merenja koji obuhvata 9 merenja za svaki od određivanih LMP, od strane tri nezavisna ispitivača po tri puta, u vremenskim razmacima od 24 h, u odnosu na trostruko manji broj indirektnih merenja jednog ispitivača. Drugi razlog je bazična činjenica da kod direktnog merenja ispitivač neposredno identifikuje KAOT na stvarnom 3D objektu uz direktno merenje distanci između njih u realnom prostoru i vremenu, kalibrisanim mernim instrumentom. Iz ovoga sledi da se referentnost direktnog merenja ne može dovesti u pitanje, pa razloge za uočena odstupanja, odnosno greške u indirektnom merenju treba tražiti u tehničkim specifičnostima samog postupka indirektnog merenja LMP na 2D rekonstrukcijama MSCT snimaka, na šta ukazuju i drugi autori^{15, 33}. Pošto se suštinski indirektno merenje svodi na softversko izračunavanje distance između identifikovane orijentacione tačke na 2D slici objekta, razlozi za moguće greške i odstupanja u odnosu na realne dimenzije mogu se uslovno podeliti na greške ispitivača i tehničke greške^{15, 30, 33}.

Najveća greška ispitivača koja može nastati pri indirektnim morfometrijskim/cefalometrijskim merenjima na rekonstrukcijama CT snimaka kostiju lica i lobanje, rezultat je pogrešne i/ili neprecizne identifikacije KAOT. Pokazano je

da za svaku od KAOT postoji tipičan stepen greške u identifikaciji kojim ona procentualno doprinosi ukupnoj nepreciznosti indirektnog merenja na 2D/3D rekonstrukcijama MSCT snimaka^{30, 33}. Preporuka je da razlika pri ponavljanoj identifikaciji jedne iste kraniofacijalne KOAT na 2D rekonstrukcijama MSCT osteoloških preparata, sme da bude u opsegu $\pm 0,5$ mm³⁰. Sve preko toga značajno povećava ukupnu nepreciznost indirektnog morfometrijskog merenja. U našem istraživanju ovakva greška, kao uzrok uočenog statistički značajnog odstupanja u SV Gn-IdD i Gn-KoD dobijenih direktnim u odnosu na indirektna merenja, malo je verovatna jer, kad bi postojala, ona bi bila sistemska i ispoljila bi se kroz razlike u SV i drugih LMP koje definišu identične KAOT³³. Dodatna nepreciznost u identifikaciji KAOT može nastati pri indirektnoj morfometriji na preparatima kadavera ili ispitanicima zbog distorzije slike koju stvaraju meka tkiva³³. To je jedan od razloga što se morfometrija osteoloških preparata smatra zlatnim standardom za izradu MPM.

Tehničke greške podrazumevaju greške koje mogu nastati u definisanju optimalnih parametara CT snimanja, procesu obrade snimaka i izradi i kvalitetu rekonstrukcija, kao i u odabiru optimalne debljine preseka što se ističe kao najbitniji faktor u ovoj grupi^{15, 30, 33}. U našem istraživanju, primenjeni su standardni parametri MSCT snimanja koji se koriste u rutinskoj dijagnostičkoj vizuelizaciji koštanih struktura lica sa debljinom preseka od 0,5 mm. Međutim, ne možemo prenebregnuti mogućnost da standardni parametri MSCT snimanja koji zadovoljavaju kvalitativno-deskriptivne dijagnostičke zahteve, nisu optimalni i u slučaju kvantitativno-morfometrijskih studija.

Uvođenje korekcionog faktora dobijenog na osnovu uporednih direktnih/indirektnih morfometrijskih merenja na dovoljno velikom uzorku, po standardizovanom protokolu,

potencijalno rešava uočeni problem odstupanja od realnih dimenzija pojedinih LMP, u našem slučaju Gn-IdD i Gn-KoD, pri indirektnom merenju na 2D rekonstrukcijama MSCT snimaka. Takođe, nameće se potreba za optimizacijom tehničkih parametara MSCT snimanja, akvizicije, rekonstrukcije i obrade podataka u cilju što preciznije vizuelizacije KAOT. Na kraju, s obzirom na veliku multifaktorsku varijabilnost mandibule, kvantifikovanje anatomskih varijacija u odnosu na pol, starost, stanje denticije i etničko poreklo ne sme biti zanemareno.

Zaključak

Naše istraživanje jasno pokazuje da indirektno merenje Gn-IdD i Gn-KoD na 2D rekonstrukcijama MSCT snimaka humanih mandibula standardnim protokolom koji se koristi u svakodnevnom kliničkom radu, ne daje validne rezultate u odnosu na korespondentne vrednosti direktnih merenja. Uočene razlike ukazuju na potrebu uvođenja odgovarajućeg korekcionog faktora za indirektno merenje Gn-IdD i Gn-KoD prilikom definisanja parametarskog modela „standardne mandibule“ na osnovu morfometrijskog merenja na 2D rekonstrukcijama MSCT snimaka. Slična ispitivanja na većem broju uzoraka, uz kvantifikovanje anatomskih varijacija u odnosu na pol, starost, stanje denticije i etničko poreklo, dodatno će povećati preciznost merenja, a time i pouzdanost budućeg parametarskog modela humane mandibule.

Zahvalnost

Istraživanje je finansirano sredstvima iz projekta TR-12012 Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

L I T E R A T U R A

1. *Sadler TW, Langman J.* Longman's medical embryology. 10th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
2. *Standring S,* editor. Gray's anatomy: The anatomical basis of clinical practice. 39th ed. Philadelphia: Elsevier Curcill Livingstone; 2004.
3. *Benazzi S, Stansfield E, Kullmer O, Fiorenza L, Gruppioni G.* Geometric morphometric methods for bone reconstruction: the mandibular condylar process of Pico della Mirandola. *Anat Rec (Hoboken)* 2009; 292(8): 1088–97.
4. *Sun W, Darling A, Starly B, Nam J.* Computer-aided tissue engineering: overview, scope and challenges. *Biotechnol Appl Biochem* 2004; 39(Pt 1): 29–47.
5. *Starly B, Fang Z, Sun W, Shokoufandeh A, Regli W.* Three-dimensional reconstruction for medical-CAD modeling. *J Comput Aided Des Appl* 2005; 2(1–4): 431–8.
6. *Stojkovic M, Trajanovic M, Vitkovic N, Milovanovic J, Arsic S, Mitkovic M.* Referential geometrical entities for reverse modeling of geometry of femur. In: *Tavares JM, Jorge N,* editors. *VIPIIMAGE 2009. Proceedings of the Second Thematic Conference on Computational Vision and Medical Image Processing;* 2009 Oct 14–16. Portugal: Porto; 2009. p. 189–94.
7. *Trajanovic M, Vitkovic N, Stojkovic M, Manic M, Arsic S.* The morphological approach to geometrical modelling of the distal femur. In: *Papadarakakis M, Kojic M, Papadopoulos V,* editors. *SEECM 2009. An IACM-ECCOMAS Special Interest Conference; Proceedings of the Second South-East European Conference on Computational Mechanics [proceedings on CD-ROM: SE191].* 2009 June 22–24; Greece: Rhodes; 2009.
8. *Ciocca L, De Crescenzo F, Fantini M, Scotti R.* CAD/CAM and rapid prototyped scaffold construction for bone regenerative medicine and surgical transfer of virtual planning: a pilot study. *Comp Med Imaging Graph* 2009; 33(1): 58–62.
9. *Eufinger H.* Individual augmentation of the atrophic mandible based on CAD/CAM-manipulated computed tomography data-in vitro results. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1994; 23 (6 Pt 2): 399–402.
10. *Sohmura T, Kusumoto N, Otani T, Yamada S, Wakabayashi K, Yutani H.* CAD/CAM fabrication and clinical application of surgical template and bone model in oral implant surgery. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20(1): 87–93.
11. *Vandermeulen D, Claes P, Loeckx D, De Greef S, Willems G, Suetens P.* Computerized craniofacial reconstruction using CT-derived implicit surface representations. *Forensic Sci Int* 2006; 159S: S164–74.
12. *Zollhofer CPE, Ponce de León MS, Martin RD.* Computer-assisted Paleoanthropology. *Evol Anthropol* 1998; 6: 41–54.
13. *Benazzi S, Stansfield E, Milani C, Gruppioni G.* Geometric morphometric methods for three-dimensional virtual reconstruction of a fragmented cranium: the case of Angelo Poliziano. *Int J Legal Med* 2009; 123: 333–44.

14. *Buikstra JE, Ubelaker DH.* Standards for data collection from human skeletal remains. Proceedings of a Seminar at the Field Museum of Natural History. Fayetteville, AK: Arkansas Archaeological Survey, Arkansas; 1994 [accepted 2009 January 11]. Available from: <http://www.cleber.com.br/standard.html>
15. *Nizam A, Gopal RN, Naing L, Hakim AB, Samsudin AR.* Dimensional accuracy of the skull models produced by rapid prototyping technology using stereolithography apparatus. Arch Orofac Sci 2006; 1: 60–6.
16. *Drăgulescu D, Stanciu D, Toth-Taşcău M.* Modeling and dynamic study of human mandible. 10th Conference of Mechanical Vibrations with International Participation, 23-24 May 2002. Romania: Timisoara; 2002.
17. *Pușoru M, Forna N, Fătu AM, R. Fătu R, Fătu C.* Analysis of mandibular variability in humans of different geographic areas. Ann Anat 2006; 188(6): 547–54.
18. *Križjane Z, Urtane I, Kramina G, Bieža A, Zepa K, Rogovska I.* Condylar and mandibular morphological criteria in the 2D and 3D MSCT imaging for patients with Class II division 1 subdivision malocclusion. Stomatologija 2007; 9(3): 67–71.
19. *Balcikonyte E, Balciuniene I, Alekna V.* Bone mineral density and radiographic mandibular body height. Stomatologija 2003; 5(4): 137–40.
20. *Del Santo M Jr, Guerrero CA, Buschang PH, English JD, Samchukov ML, Bell WH.* Long-term skeletal and dental effects of mandibular symphyseal distraction osteogenesis. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2000; 118(5): 485–93.
21. *Işeri H, Malkoç S.* Long-term skeletal effects of mandibular symphyseal distraction osteogenesis. An implant study. Eur J Orthod 2005; 27(5): 512–17.
22. *Han K, Kim J.* Reduction mandibuloplasty: ostectomy of the lateral cortex around the mandibular angle. J Craniofac Surg 2001; 12(4): 314–25.
23. *Cui J, Zhu S, Hu, J, Li J, Luo, E.* The effect of different reduction mandibuloplasty types on lower face width and morphology. Aesth Plast Surg 2008; 32(4): 593–8.
24. *Nicholson E, Harvati K.* Quantitative analysis of human mandibular shape using three-dimensional geometric morphometrics. Am J Phys Anthropol 2006; 131: 368–83.
25. *Hanibara T.* Comparison of craniofacial features of major human groups. Am J Phys Anthropol 1996; 99: 389–412.
26. *Green H, Curnoe D.* Sexual dimorphism in Southeast Asian crania: a geometric morphometric approach. Homo 2009; 60(6): 517–34.
27. *Oettlé AC, Pretorius E, Steyn M.* Geometric morphometric analysis of the use of mandibular gonial eversion in sex determination. Homo 2009; 60(1): 29–43.
28. *Steyn M, İşcan MY.* Sexual dimorphism in the crania and mandibles of South African whites. Forensic Sci Int 1998; 98: 9–16.
29. *Chang HP, Liu PH, Yang YH, Lin HC, Chang CH.* Craniofacial morphometric analysis of mandibular prognathism. J Oral Rehabil 2006; 33: 183–93.
30. *Lou L, Lagravere MO, Compton S, Major PW, Flores-Mir C.* Accuracy of measurements and reliability of landmark identification with computed tomography (CT) techniques in the maxillofacial area: a systematic review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007; 104: 402–11.
31. *Waitzman AA, Posnick JC, Armstrong DC, Pron GE.* Craniofacial skeletal measurements based on computed tomography. Part I. Accuracy and reproducibility. Cleft Palate Craniofac J 1992; 29: 112–7.
32. *Lascaia CA, Panella J, Marques MM.* Analysis of the accuracy of linear measurements obtained by cone beam computed tomography (CBCT-NewTom). Dentomaxillofac Radiol 2004; 33: 291–4.
33. *van Vlijmen OJC, Maal TJJ, Berge SJ, Bronkhorst EM, Katsaros C, Kuijpers-Jagtman AM.* A comparison between two-dimensional and three-dimensional cephalometry on frontal radiographs and on cone beam computed tomography scans of human skulls. Eur J Oral Sci 2009; 117: 300–5.

Primljen 30. III 2010.
Prihvaćen 19. V 2010.



Izbor biomaterijala u ortopedskoj hirurgiji

Selection of biomaterials in orthopedic surgery

Branko Ristić*, Zoran Popović†, Dragan Adamović‡, Goran Devedžić‡

*Klinički centar Kragujevac, Klinika za ortopediju i traumatologiju, Kragujevac, Srbija;

†Vojnomedicinska akademija, Klinika za traumatologiju i ortopediju, Beograd, Srbija;

‡Mašinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

Ključne reči:
biokompatibilni materijali; ortopedija; proteze i implantati.

Key words:
biocompatible materials; orthopedics; prostheses and implants.

Uvod

Biokompatibilni materijali su oni materijali koji se primenjuju u kontaktu sa ćelijama, tkivima ili telesnim tečnostima ljudskog organizma. Najčešće se koriste za zamenu ili nadogradnju strukturnih komponenti ljudskog organizma kako bi se nadomestila oštećenja do kojih dolazi zbog starenja, bolesti ili nesrećnih slučajeva.

Materijali koji se koriste za izradu medicinskih implantata moraju da zadovolje određene kriterijume i imaju sledeća svojstva¹:

– biokompatibilnost – materijali koji se implantiraju u živi organizam moraju se odlikovati izrazitom biokompatibilnošću, odnosno, izrazitim afinitetom ćelija prema površini implantata. Postoji veliki broj materijala koji su, sa čisto inženjerskog aspekta, idealni za izradu implantata. Međutim, ukoliko tkivo ne može da prihvati „strano telo“, onda je ono, ma koliko da su njegovi kvaliteti superiorni sa inženjerskog aspekta, neprihvatljivo za izradu implantata;

– netoksičnost – ovo je izuzetno važna karakteristika biomedicinskih materijala s obzirom na to da oslobađanje metalnih jona i drugih produkata može uticati na pojavu raka, deformiteta, alergija, nekroza, kalcifikacija i zapaljenjskih procesa;

– otpornost prema koroziji – u idealnom slučaju biokompatibilni metalni materijali ne bi trebalo uopšte da korodiraju kada se nalaze u dodiru sa živim tkivima;

– izdržljivost – materijali usađeni u ljudski organizam u vidu implantata tokom celog svog radnog veka trebalo bi da funkcionišu bez ikakvih oštećenja, što podrazumeva njihovu visoku zamornu čvrstoću pri koroziji i zamornu čvrstoću pri

trenju i koroziji, ali i minimalno oslobađanje čestica prilikom pojave trenja i habanja;

– čvrstoću i žilavost – dimenzije implantata ograničene su i moraju težiti što manjim vrednostima zbog ograničenog prostora u ljudskom organizmu, a vrednosti čvrstoće i žilavosti moraju biti dovoljno visoke;

– niske vrednosti modula elastičnosti – Jangovi moduli biokompatibilnih materijala, koji se danas koriste u ortopedskoj hirurgiji, pet do deset puta viši su od Jangovog modula kosti, što je izuzetno nepovoljna karakteristika ovih materijala s obzirom na to da razlika modula elastičnosti metalnog materijala i kosti, koji se nalaze u kontaktu, uslovljava značajno opterećenje kosti i kao rezultat ima smanjenje gustine kostiju.

Implantati imaju komplikovanu konfiguraciju i izrađuju se od legura pogodnih za precizno livenje u vakuumu, kovanje i hladno deformisanje uz neophodnu završnu mehaničku obradu, sa ciljem da se poveća otpornost implantata na lom usled zamora materijala².

Materijali za primenu u ortopediji

Danas se u ortopedskoj hirurgiji uglavnom koriste nerđajući čelici (austenitni i precipitaciono ojačani), superlegure na bazi kobalta (Co-Cr legure), titan i njegove legure i, veoma retko, kompozitni materijali³.

Nerđajući čelici

Postoji mnogo legura koje se komercijalno identifikuju kao nerđajući čelik. Kao biomaterijal koji se koristi u ortopedskoj hirurgiji, koriste se samo austenitni i precipitaciono ojačani čelici (tabela 1).

Tabela 1

Materijali i njihova primena u ortopediji

Vrsta materijala	Primena
Metali	
Nerđajući čelici	
austenitni - AISI 316, 316L, 316LVM, 316Ti, 317, 321	Veštački zglobovi, fiksatori preloma kostiju
precipitaciono ojačani – AISI 630 (17-4PH)	
Titan i titanove legure	
Ti	Veštački zglobovi
Ti-6Al-4V	
Ti-6Al-7Nb	
Kobaltove superlegure	
Co-Cr	Veštački zglobovi, fiksatori preloma kostiju
Co-Cr-Mo	
Magnezijum	Veštački zglobovi
Tantal (Trabekularni metal)	Veštački zglobovi
Keramike	
aluminijum oksid - Al_2O_3	Delovi implantata kuka
cirkonijum oksid - ZrO_2	Delovi implantata kuka
kalcijum fosfat	Dodatak za zarastanje kostiju, površinske prevlake za veštačke kukove
kalcijum sulfat	Dodatak za zarastanje kostiju
ugljenik	Prevlake na ortopedskim implantima
Polimeri	
silikon	Zglobovi prstiju
poliester	Fiksiranje preloma
polietilen (PE)	Delovi implantata kolena i kuka, veštački ligamenti i tetive
polimetilmetakrilat (PMMA)	Koštani cement,

Nelegirano železo, ugljenični čelici i drugi legirani čelici ne mogu se koristiti u ortopedskoj hirurgiji za proizvodnju implantata, pošto su podložni koroziji u agresivnim rastvorima koji sadrže kiseonik.

Uprkos svojoj visokoj otpornosti na koroziju, austenitni čelici tipa Cr-Ni-Fe izloženi su kontaktnoj koroziji, interkristalnoj koroziji, naponskoj koroziji i pojavi ljušpanja (*pitting*). Ovi procesi mogu da dovedu do prelaska metalnih jona u okolna tkiva sa neželjenim biološkim posledicama i, dodatno, u velikoj meri mogu da smanje mehaničke karakteristike (umanje čvrstoću) legure.

Prisustvo hroma u nerđajućim čelicima dovodi do stvaranja samoregenerativnog oksidnog sloja koji je otporan na perforacije i ima visok stepen elektrootpornosti i time obezbeđuje zaštitu od korozije u najvećoj meri. Nikl, kao legirajući element povećava otpornost na koroziju i obezbeđuje bolju obradivost čelika, naročito kovnost. Molibden, obezbeđuje višu otpornost na ljušpanje, a magnezijum i silicijum utiču na poboljšanje obradivosti. Ugljenik mora biti pod strogom kontrolom jer je njegovo prisustvo nepoželjno; sadržaj ugljenika ne sme da pređe 0,03% pošto sa legirajućim elementima gradi karbide koji su nepovoljni (naročito karbid hroma). Vezivanje hroma stvara zone sa smanjenom otpornošću na koroziju, a kako se karbidi najčešće izdvajaju po granicama zrna kristala, to pospešuje interkristalnu koroziju, kao i nepravilnosti u mikro uslovima kristalne rešetke sa posledicom pogoršanja mehaničkih svojstava⁴.

Kontaktna korozija može se pojaviti kod implantata izrađenih od nerđajućeg čelika. Ako su dva dela implantata montirana jedan uz drugi na primer ploča-vijak, zazor između njih ima nižu koncentraciju kiseonika nego u susjednim zonama i time se formira tzv. koncentracijska kiseonička ćelija sa naponom koji je sposoban da prevaziđe pasivni kara-

akter zaštitnog sloja oksida hroma koji je formiran na površini legure, što omogućuje pojavu lokalne korozije i njeno napredovanje. Ova vrsta korozije se ne očekuje i ne pojavljuje kod monolitnih implantata, kao što je endoproteza kuka.

Kod svih materijala može doći do loma usled zamora, ako su izloženi naizmenično promenljivom opterećenju, kako se očekuje naročito za femoralnu komponentu endoproteze zgloba kuka. Zamorni lom počinje sa malim prslinama usled neke nepravilnosti u kristalnoj rešetki ili greške mehaničke obrade i ta se prslina stalno povećava sa svakim ciklusom promene opterećenja, odnosno naponskog stanja, sve dok ne dostigne kritičnu veličinu i ne dođe do loma⁵. Da bi se izbeglo prisustvo bilo kakvih uključaka koji mogu da dovedu do greške kristalne rešetke ili pojave inicijalne prsline, nerđajući čelik AISI 316LVM se topi u vakuumu.

Od nerđajućih čelika prave se delovi zglobnih proteza (totalna proteza kuka, kolena, ramena i lakta), delovi za fiksaciju preloma kao što su pločice, zavrtnji, eksterni fiksatori i delovi za fiksiranje kičme (slika 1).



Sl. 1 – Razni delovi u ortopedskoj hirurgiji napravljeni od nerđajućih čelika

Kobaltove superlegure

Superlegure se koriste zbog toga što čisti metali ne mogu da ispune sve zahteve za dobru proizvodnju implantata. Odgovarajući legirajući elementi se dodaju radi poboljšanja mehaničkih karakteristika, povećanja čvrstoće i otpornosti na koroziju, obradivosti (kovnost) itd.

Razvoj i istraživanje superlegura na bazi kobalta datira od početka dvadesetog veka, kada je patentirana prva superlegura na bazi kobalta Co-Cr-Mo, pod nazivom *Vitalium dentura*, koja je bila namenjena za primenu u zubarstvu. Daljim njenim razvojem i modifikacijom razvijene su superlegure pogodne za kovanje i precizno livenje, a koristile su se za izradu visokotermootpornih delova, za turbo kompresore avionskih motora i turbina, kao i za proizvodnju implantata komplikovane konfiguracije. U početku, ovaj materijal bio je poznat pod komercijalnim nazivom BS21 i proizvodio se u obliku granula, a pretapanje je rađeno u indirektnim lučnim pećima ⁶.

Za proizvodnju delova komplikovane konfiguracije, koristeći uslove i metode koje su razvijene za potrebe zubarstva, razvijen je postupak preciznog livenja, a kada su u pitanju implantati, livenje se obavlja u vakuumu. Legure tipa Co-Cr-Mo (ASTM F-175) pogodne su za livenje ⁷.

U okviru HIP (*high isostatic pressure*) postupka, legura Co-Cr-Mo dovodi se do nivoa praha i time se postiže maksimalno zaposedanje kristalne rešetke bez mikroporoznosti, uz dobijanje veoma homogene sitnozrnaste strukture sa visokim mehaničkim karakteristikama.

Legure tipa Co-Cr-Ni-Mo mogu se obradivati kovanjem u toplom stanju ili hladnim vučenjem. Kovanjem se postiže fina homogena sitnozrnasta kristalna struktura bez prisustva mikroporoziteta što dovodi do povećanja mehaničkih karakteristika. S obzirom na veoma dobre mehaničke osobine, koristi se u ortopedskoj hirurgiji kako za proizvodnju femoralne komponente endoproteze zgloba kuka i kolena (slika 2a i 2b), tako i za elemente interne fiksacije (pločice, vijci, intermedularni klinovi itd).

svrhe počeo da se upotrebljava znatno kasnije nego drugi metalni biokompatibilni materijali, njegova upotreba u medicinske svrhe ubrzo je značajno uvećana zahvaljujući njegovim izuzetnim svojstvima kao što su: relativno visoka specifična čvrstoća, nizak modul elastičnosti, velika biokompatibilnost i izuzetno nizak nivo toksičnosti, ali i lošije tribološke karakteristike pogotovo kada se uporedi sa nerđajućim čelicima i Co-Cr legurama. Zahvaljujući brznoj reakciji titana sa kiseonikom na sobnoj temperaturi, na površini titana obrazuje se veoma stabilan pasivizirajući zaštitni oksidni film ⁸.

Krajem XX i početkom XXI veka, u biomedicinskom inženjerstvu najčešće su se koristili komercijalno čist (CP) titan i legura Ti-6Al-4V ⁹.

Komercijalno čist titan, koji se popularno obeležava kao CP titan, odlikuje se jednofaznom α mikrostrukturom. Titan CP može sadržavati izuzetno nisku količinu gvožđa, azota i kiseonika, dok je ukupan sadržaj ostalih elemenata obavezno niži od 0,7%. Zbog neznatnih, ali strogo definisanih razlika u sastavu, CP titan se proizvodi u četiri osnovna sastava, koji se obeležavaju brojevima od 1 do 4. Sa porastom broja raste i vrednost zatezne čvrstoće kojom se odlikuju ti sastavi. U odnosu na legure titana, čist titan se karakteriše povećanom otpornošću prema koroziji, dok se α legure titana odlikuju boljom otpornošću prema povišenim temperaturama i boljom zavarljivošću od β legura, pri čemu im je čvrstoća i mogućnost oblikovanja niža.

Komercijalno čist titan pre svega koristi se u stomatologiji za izradu dentalnih implantata, mada se koristi i u ortopediji u vidu žičanih mrežica, koje služe kao porozne prevlake sinterovane na površini veštačkih zglobova izrađenih od legura titana.

Titan i legure titana, posebno legure $\alpha + \beta$ tipa kao što je Ti-6Al-4V, smatraju se najprikladnijim biokompatibilnim metalnim materijalima zbog njihove odlične kombinacije mehaničkih karakteristika, otpornosti prema koroziji i biokompatibilnosti. Međutim, vrednost njihovih modula elastičnosti ipak je značajno viša od vrednosti modula elastičnosti



Sl. 2 – Primena legura u ortopediji

a) delovi veštačkog kolena i kuka napravljeni od Co-Cr superlegure; b) delovi napravljeni od legure titana

Titan i njegove legure

Titan je izuzetno reaktivan element, koji se u zemljinoj kori nalazi u vidu stabilnog oksida, što samo potvrđuje činjenicu da je metalni titan i kiseonik teško razdvojiti. Iz tog razloga titan je tek krajem četvrte decenije prošlog veka ušao u komercijalnu upotrebu u SAD. Iako je titan u medicinske

ljudske kosti. Pored toga, istraživanja vođena tokom protekle decenije pokazala su da je vanadijum izuzetno toksičan, pa se iz tog razloga intenzivno radi na razvoju novih legura koje sadrže elemente koji ne bi bili toksični za ljudski organizam. Pored toga, za razvoj novih biokompatibilnih legura titana, izuzetno je značajno i da se postignu niže vrednosti modula elastičnosti.

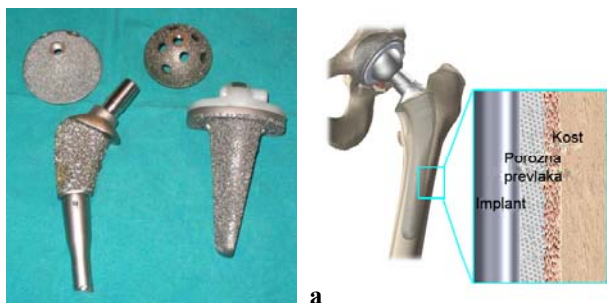
Osnovna ideja u razvoju novih legura za primenu u medicini je, stoga, da se vanadijum i aluminijum zamene niobijumom, tantalom i cirkonijumom, ne bi li se na taj način izbegle negativne karakteristike do sada široko primenjivane Ti-6Al-4V legure, jer se pokazalo da je toksičnost pomenutih elemenata izuzetno niska.

Legura Ti-13Nb-13Zr, razvijena u SAD, pokazuje izuzetna svojstva. To je legura titana tip β i odlikuje se niskim vrednostima modula elastičnosti i čvrstoćom značajno poboljšanom u odnosu na komercijalnu Ti-6Al-4V leguru, zbog čega je izuzetno interesantna za primenu u biomedicinskom inženjerstvu ⁷ (slika 2b).

Relativno niska tvrdoća legura titana, međutim, utiče na njihovu slabu otpornost na habanje, pa se ove legure bez prethodne dodatne površinske obrade, kao što je jonska implantacija, ne mogu koristiti za izradu zglobnih površina.

Porozni materijali

Jedan od najozbiljnijih problema u kliničkoj praksi, koji se javlja kod ugradnje endoproteze zgloba kuka, jeste razlabavljenje (otkaz fiksacije, učvršćenja) endoproteze zgloba kuka za kost. Kod cementnih endoproteza koristi se polimetilmetakrilat („koštani cement“) za učvršćenje endoproteze za kost. Kod bescementnih endoproteza, kao zamena za cement koriste se porozni materijali koji se nanose na endoprotezu i omogućavaju da kost uraste u poroznu strukturu i time se obezbedi fiksacija (učvršćenje) endoproteze. Postoji čitav niz ovakvih materijala koji se stalno laboratorijski i klinički ispituju. Razmatra se primena poroznih prevlaka od metala, polimera, keramike i kompozitnih materijala (slike 3a i b) ⁶.



Sl. 3 – Porozne prevlake

a) izgled proteza kuka i kolena na koje su nanešene porozne prevlake; b) makroskopski i mikroskopski izgled urastanja kosti u poroznu prevlaku

Histološki posmatrano, proces urastanja kosti u porozni sloj (osteointegracija) isti je kao i kod zarastanja polomljene kosti. Nakon implantacije, u prvoj fazi, u poroznom sloju prisutne su krvne ćelije, zatim prorasta mlado vezivno tkivo, a

zatim urasta kost. Ovo urastanje se odvija progresivno, tako da već nakon tri nedelje može da uraste i do 1 500 mikrona.

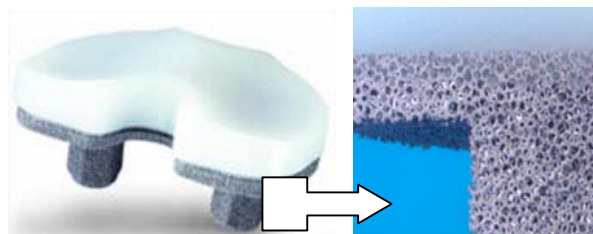
Kada dođe do homogenizacije urasle kosti u porozni sloj i kosti koja je neposredno okružuje, implantat može da preuzme i prenese puno opterećenje.

Prisan kontakt sa protezom, poroznim slojem i adekvatna imobilizacija predstavljaju važne preduslove za uspešno urastanje kosti. Veoma je teško tehnički ostvariti dobar kontakt po celoj površini implantata, ali klinička i eksperimentalna istraživanja pokazala su da kost može da premosti i popuni značajne procepe, ispuni šupljine i uraste u porozni materijal.

Kod primene endoproteza sa poroznim materijalima dolazi do značajnog povećanja aktivne kontaktne površine između koštanog tkiva i metala, što obezbeđuje uslove za povećanje mogućnosti difundovanja metalnih jona u okolno tkivo.

„Trabekularni metal“ je posebna vrsta poroznog materijala koji je razvila firma Zimmer ¹⁰. To je biomaterijal čija je struktura najbližnja strukturi spongiozne (trabekularne) kosti. Celularna struktura trabekularnog metala približava se fizičkim i mehaničkim osobinama kosti više nego bilo koji drugi sintetički materijal. Jedinstvena, visokoporozna, trabekularna konfiguracija obezbeđuje brzu i izdašnu infiltraciju koštanog tkiva. Kristalna mikrotekstura trabekularnog metala je konduktivna za direktnu apoziciju koštanog tkiva.

Tantal od kojeg se pravi trabekularni metal ima jačinu i otpornost na koroziju uz izvrsnu biokompatibilnost, i kao takav se uspešno primenjuje u hirurgiji više od 50 godina (kao ploče za kranioplastiku (neurohirurgija) ili za delove pejsmejkera (kardiohirurgija) (slika 4) ⁹.

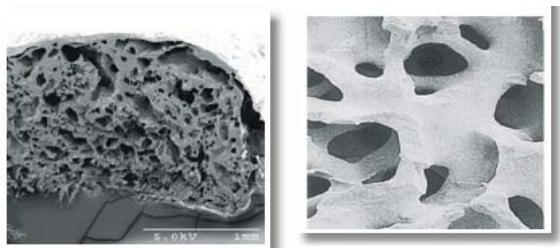


Sl. 4 – Trabekularni metal monobloka tibijalne komponente ¹⁹

Magnezijum predstavlja perspektivan biomaterijal za zamenu delova kostiju zbog odličnih karakteristika, kao što su niska energija jonizacije i odgovarajuća jačina, dobra biokompatibilnost i biološka razgradivost. Otvorene ćelijske strukture pene magnezijuma omogućavaju brzu integraciju sa kostima domaćina i obezbeđuju prostor za održavanje stabilne prokrvljenosti i urastanje novih tkiva kostiju ¹¹.

Uvođenje odgovarajućih biomaterijala, kao što su *Scaffold* biomaterijali, u ranu mogu da izazovu fiziološku regeneraciju tkiva. Na taj način može da se podstakne regeneracija širokog spektra ortopedskih i mekih tkiva nakon povrede, kao što su hrskavice, kosti, tetive, ligamenati, i periferni nervi (slika 5) ¹².

Inženjerstvo tkiva nastoji da unapredi sposobnost regeneracije ljudskog tkiva putem dizajniranja biorazgradivih „skela“ (*Scaffold*) koje su naseljene relevantnim ćelijama i signalnim molekulima.



Sl. 5 – Izgled skafold (*Scaffold*) biomaterijala

Koncept ovog biomaterijala i implantata koji su od nje ga napravljeni sasvim je nov i razlikuje se od svih ranije poznatih. Naime, nakon implantacije ovaj „pametni materijal“, jednostavno rečeno, „oživi“, prilagođava se potrebama organizma i njegovom metabolizmu i na kraju, nestaje (umire), a na njegovo mesto dolazi novoformirano tkivo.

Inženjerstvo kostiju zahteva takve „skele“ koje obezbeđuju privremenu mehaničku podršku i kasnije se degradiraju brzinom koja je slična brzini regeneracije nove kosti.

Ovaj biomaterijal sastoji se od bioneresorbilne i organizmu potrebne komponente (hidroksiapatita i trikalcijum fosfata) i bioresorbilne polimerne komponente. Vremenom se polimer resorbuje i nestaje, a produkti njegove razgradnje – voda i ugljendioksid – nisu nimalo štetni za organizam. Polimer nestaje istom brzinom kojom se formira novo tkivo organizma, tako da na kraju procesa reparacije, mesto polimera zauzima novo tkivo koje je sam organizam stvorio. Iz tih razloga, proliferacija tkiva kroz implant je potpuna.

Porozna struktura ovih materijala daje mogućnost za njihova različita mehanička svojstva kao što su izuzetna mehanička efikasnost po jedinici mase.

Skafold biomaterijali, u smeši sa faktorima rasta, formiraju novu grupu pametnih biomaterijala koji poseduju ne samo konektivna svojstva, nego i induktivna, tako da mogu da ubrzavaju proces rekonstrukcije i oporavka. Proces rekonstrukcije može se ubrzati unošenjem određenih faktora rasta u sam materijal. Ako srastanje određenog preloma traje dva meseca, sa faktorima rasta taj proces može se gotovo dvostruko skratiti. To omogućava kvalitetniji način života svakom bolesniku tokom i nakon zahvata¹³.

Keramički materijali

Keramički materijali koji se koriste u proizvodnji implantata sadrže čiste i veoma sitne kristale oksida aluminijuma ili cirkonijuma.

Keramički materijali su hemijski i biološki inertni prema svim tečnostima iz organizma više od svih materijala koji se koriste za proizvodnju implantata. Poseduju naročito visoku tvrdoću, te su otporni na habanje i oštećenja koja mogu nastupiti ukoliko deliči koštane mase, koštanog cementa ili pak čestica metala dođu u dodir sa površinama delova izrađenih od keramike¹⁴.

Usled visoke krutosti, keramički materijali nisu podložni nikakvim deformacijama. Ukoliko naprezanje pređe određenu granicu, dolazi do pucanja. Takođe, komponente koje su neposredno u kontaktu sa keramičkim materijalima, moraju biti tačno obrađene, jer svako prinudno prilagođavanje

dovodi do pucanja. Keramički materijali imaju izuzetno nizak koeficijent trenja (slika 6).



Sl. 6 – Komponente endoproteze od keramičkih materijala

Komponente endoproteze koje se izrađuju od keramičkih materijala su glavica i uložak bescementne acetabularne čašice.

Keramički materijal od kristala oksida aluminijuma, Al_2O_3 , poznat je pod imenom „BioloX“¹⁰. Keramički materijal od kristala oksida cirkonijuma znatno je jači od keramičkog materijala na bazi oksida aluminijuma i poznat je pod imenom ZTA keramika.

Hidroksiapatit je keramički materijal koji se koristi za oblaganje komponenti bescementne totalne endoproteze zgloba kuka, proksimalni deo femoralne komponente i metalni deo acetabularne komponente. U poroznu oblogu od hidroksiapatita proraste koštano tkivo i tako brže i bolje vezuje komponente bescementne endoproteze.

Polimeri

Za izradu komponenti endoproteze zgloba kuka, materijal mora da ispunjava određene mehaničke karakteristike, otpornost na habanje, ali i da poseduje osobinu biokompatibilnosti. Jedini materijal od plastične mase koji je za sada prihvatljiv za izradu implantata je ultrateški visokomolekularni polietilen, UHMWPE, DIN 58834, poznat pod komercijalnim nazivom „chirulen“⁷.

Od polietilena u granulama, pod visokim pritiskom na odgovarajućoj temperaturi, proizvode se ploče različitih debljina, od kojih se sečenjem proizvode polufabrikati u obliku šipki, a njihovom mehaničkom obradom se izrađuju komponente za endoprotezu zgloba kuka i kolena (slika 7).



Sl. 7 – Delovi proteza od polietilena (UHMWPE)

Sterilizacija delova od polietilena nije jednostavna. Nije dozvoljena sterilizacija na visokim temperaturama, jer dolazi do deformacija i promene mehaničkih karakteristika. Uobičajena je sterilizacija „gama“ zracima i etilen oksidom.

Kompozitni materijali

Kompozitni materijal za izradu proteze kuka poznat je kao karbon-karbon-kompozit. Koriste se ugljenična vlakna i ugljenik u prahu. Oblikovanje se vrši u kalupima, a zatim sledi sinterovanje. Ima odgovarajuću biokompatibilnost, ali zbog neodgovarajućih mehaničkih karakteristika nije našao širu primenu u kliničkoj praksi. Na slici 8 pokazan je stem proteze kuka od kompozitnog materijala¹⁵.

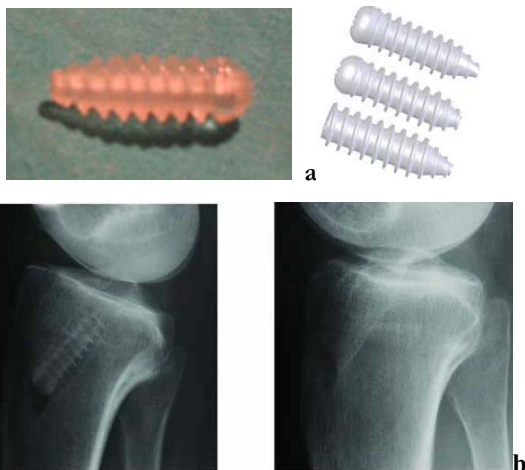


Sl. 8 – Veštački kuk od kompozitnog materijala

Bioresorptivni materijali

Bioresorptivni materijali tokom vremena dovode do resorpcije implantata, a njihovo mesto se popunjava novim koštanim tkivom. Ovako izraden implantat održava korektnu repoziciju, dok ne dođe do ostointegracije. Nije povoljno ako je brzina (gradijent) resorpcije veći od brzine stvaranja nove koštane mase. U tom slučaju, može da se pojavi razredjenje koštane mase na mestu gde je bio postavljen implantat, čime se dovodi u pitanje ispravna repozicija oštećenih delova⁷.

Materijal za bioresorptivne implantate je na bazi poliglikolaktata. Na slikama 9a i b prikazan je bioresorptivni implantat (vijak) koji se koristi u ortopediji za ligamentoplastiku zglobova kolena.



tri meseca posle operacije 12 meseci posle operacije

Sl. 9 – Bioresorptivni vijci

a) izgled bioresorptivnih vijaka; b) postoperativni radiografski snimci kolena kod kojih su korišćeni bioresorptivni vijci (posle 12 meseci vijak je potpuno nestao)

Primena metala i legura u ortopediji

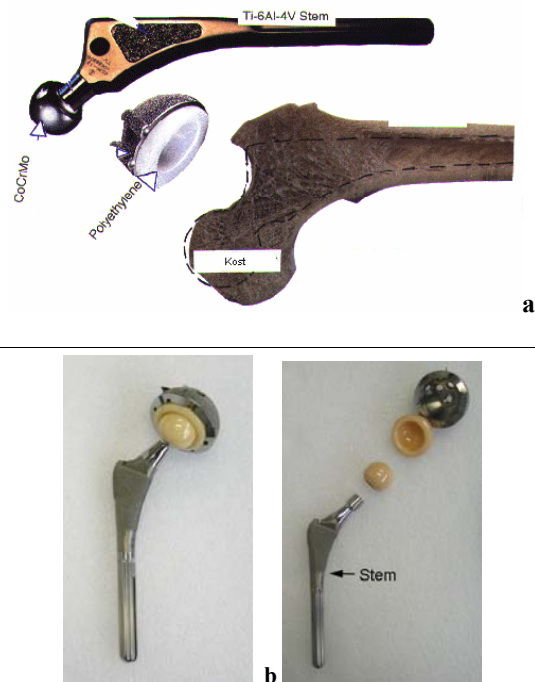
U oblasti ortopedije koja se bavi skeletnim poremećajima, kao što su povrede ili oboljenja kosti, zglobova, kičme, mišića i tetiva, legure titana, nerđajući čelici i ko-

baltove superlegure nalaze široku primenu u stabilizaciji ozleda potpornog tkiva ili kao zamena za koštano tkivo. Metalni implantati, koji se često koriste u ortopedskoj hirurgiji uključuju zglobne proteze (totalne proteze kuka, kolena, ramena i lakti), delove za fiksaciju preloma (pločice, zavrtnji, eksterni fiksatori) i delove za fiksiranje kičme¹⁶.

Operacije kojima se hirurškim putem zamenjuju zglobovi deo su uobičajene medicinske prakse.

Kad je reč o totalnoj protezi kuka bitno je pomenuti da se glava butne proteze najčešće izrađuje od legure kobalt-hrom ili keramike, dok se komponenta koja zapravo zamenjuje butnu kost (stem) izrađuje od legure titana. Pokretni delovi zgloba, koji se međusobno dodiruju, kao što je čašica butne kosti, obično se izrađuju od legure kobalt-hrom, keramike i polietilena velike gustine kako bi se postiglo značajno smanjenje trenja između kliznih površina zgloba¹⁷.

Na osnovu istraživanja utvrđeno je da su titanove legure u kontaktu sa polietilenom neotporne na habanje, te se kod izrade endoproteze zgloba kuka koristi kombinacija femoralne komponente od legure titana i glavice (dodiruje se sa acetabularnom kapicom od polietilena) izradene od legure kobalta, čelika ili najčešće od keramike, koja se lako polira i otporna je na habanje (slike 10a i b).



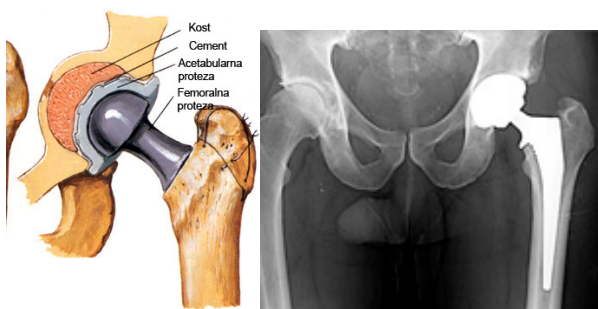
Sl. 10 – Različiti materijali kod proteze kuka a) proteze kuka; b) komponente proteze veštačkog kuka

Konstrukcije totalnih zglobnih proteza i materijali od kojih se one izrađuju značajno su unapređene poslednjih decenija, ali problem njihovog životnog veka i dalje postoji zbog čega su istraživanja vezana za ovu problematiku od izuzetnog značaja.

Primer izbora materijala za femoralni deo proteze veštačkog kuka

Dok je ugradnja implantata relativno jednostavna s mehaničkog gledišta, veći problem čini biokompatibilnost, tj. hoće li organizam prihvatiti strano telo i da li će doći do neželjenih međudelovanja.

Ovde se kao primer razrađuje izbor materijala samo za *stem* femoralnog dela veštačkog kuka (slike 11), jer u obzir dolazi niz različitih vrsta materijala, s većom ili manjom trajnošću i cenom. Čašica kuka („klizni ležaj“) ovde nije analizirana, budući da se ona uglavnom izrađuje samo od polietilena visoke gustine (UHMWPE) ili od keramike od kojih se traži što niži faktor trenja.



Sl. 11 – Skica proteze veštačkog kuka (levo) i RTG snimak ugrađene proteze (desno)

Da bi se pravilno izabrao materijal za protezu, potrebno je dobro poznavati strukturu kosti i njena svojstva. Treba znati da je kost živo tkivo sastavljeno od anorganskih materija koji sadrže takve kristale koji čine kost krutom, i organskih, želatinskih materija, koji kost čine žilavom¹⁶.

Mehaničke karakteristike kostiju mnogo su lošije, od nekih metalnih i kompozitnih materijala. No, treba znati da zdrava kost sama zarađuje i ima odličnu otpornost na delovanje naizmeničnog opterećenja. Zbog toga materijal za protezu treba da bude mehanički otporniji od kostiju, jer ima ograničenu trajnost¹⁷.

Zbog opsežnosti cele analize neće se definisati naponi usled statičkog i naizmeničnog opterećenja na kuku, koji se javljaju kao posledica mirovanja ili kretanja.

Analiza zahteva koje bi trebalo da ispune materijali za veštački kuk

Osnovni zahtevi¹⁸⁻²¹:

1. Prihvatljivost tkiva (PT) – ukazuje na rizik od odbacivanja implantata i veoma je važan zahtev. Ocena materijala varira od 1 za najlošiji, do 10 za najbolji. Donja granica prihvatljivosti iznosi 7.

2. Otpornost na koroziju (OK) – veoma je važan zahtev jer su telesne tečnosti vodeni rastvori soli i veoma su agresivne na materijal implantata. Korozija je štetna jer u kombinaciji s promenljivim opterećenjem može dovesti do loma. Ocene se, takođe, kreću od 1 do 10, a prihvataju se materijali sa ocenom > 7.

3. Žilavost loma (KIC) – proračun delova dugo se zasnivao na naponu tečenja i stepenu sigurnosti. Pored toga što

su radni naponi bili niži od dozvoljenih dolazilo je do iznenađenih lomova. Lom nastaje zbog rasta inicijalnih prslina na mestima uključaka i drugih diskontinuiteta, na koje su posebno osetljivi metali visokog napona tečenja i velike jačine. Zato je za ovu klasu materijala uveden pojam žilavost loma, koji se odnosi na otpor širenju prslina.

Donja granica prihvatljivosti je $K_{Ic} = 40 \text{ MPam}^{1/2}$

4. Zatezna čvrstoća (R_m) – iz analize naprezanja proizlazi da materijal treba da ima zateznu čvrstoću $R_m > 95 \text{ MPa}$.

5. Dinamička izdržljivost (R_d) – frekvencija opterećenja iznosi od 1 do $2,5 \times 10^6$ ciklusa godišnje, zavisno od fizičke aktivnosti čoveka. Opterećenje na kuk je oko 2,5–3 težine tela, tj. izračunato promenljivo naprezanje iznosi oko 3,1 MPa. Iz odnosa $R_d/R_m = 0,35$ dobija se minimalna tražena vrednost savojne dinamičke izdržljivosti $R_d = 33 \text{ MPa}$.

6. Otpornost na habanje (OH) – radi što dužeg veka implantata traži se što veća otpornost na adhezijsko habanje, a prihvatljivi su materijali sa ocenom > 7.

7. Modul elastičnosti (E) – elastična kompatibilnost implantata i koštane mase važna je zato da bi se izbegle različite elastične deformacije i postupno odvajanje proteze od kostiju. Nažalost, moduli elastičnosti zamenskih materijala su viši od modula elastičnosti kosti, pa je modul elastičnosti zato ciljana vrednost i iznosi 17 kN/mm^2 .

8. Gustina (R) – poželjna je sličnost između gustine nadomestka i kostiju. Ciljana vrednost je gustina kostiju i ona iznosi oko $1,8 \text{ g/cm}^3$.

9. Troškovi (C) – ukupni troškovi uključuju cenu osnovnog materijala, troškove izrade i završne obrade. Kako nije moguća masovna proizvodnja, to troškovi proizvodnje i završne obrade postaju bitni u odnosu na ukupne troškove. Kao najviši iznosi troškova uzimaju se oni koji odgovaraju najskupljem materijalu i iznose 60 GBP/kg .

Danas primenjivani materijali za *stem* proteze veštačkog kuka su nerđajući čelici, Ti-legure i Co-Cr legure. Nova rešenja traže se unutar polimernih kompozita i keramičkih materijala, kao i nanosenih slojeva postupcima modifikovanja površine, ali koji su još u fazi razvoja i ispitivanja.

Kvantitativno poređenje svojstava materijala izvedeno je metodom graničnih vrednosti, prema vrednosti pokazatelja vrednovanja M za svaki materijal^{18, 20, 21}

$$M = \left[\sum_{i=1}^{n_d} B_i \cdot \frac{Y_i}{X_i} \right]_d + \left[\sum_{j=1}^{n_g} B_j \cdot \frac{X_j}{Y_j} \right]_g + \left[\sum_{k=1}^{n_c} B_k \cdot \left(\frac{Y_k}{X_k} - 1 \right) \right]_c \rightarrow \min$$

gde se d , g i c odnose na donju, gornju i ciljanu vrednost posmatranog svojstva:

- n_d , n_g , n_c – označava broj donjih, gornjih i ciljanih vrednosti svojstava;
- B_i , B_j , B_k – su faktori važnosti za donju, gornju i ciljanu vrednost svojstava;
- X_i , X_j , X_k – su donje, gornje i ciljane vrednosti za razmatrana svojstva materijala;
- Y_i , Y_j , Y_k – su specificirane donje, gornje i ciljane vrednosti svojstava.

Pretpostavka primene ove metode je preslikavanje zahteva u tražene granične vrednosti svojstava materijala, i to kao: donje granične vrednosti svojstava; gornje granične vrednosti svojstava i ciljane vrednosti svojstava.

Hoće li se na određeno svojstvo postaviti donja ili gornja granična vrednost (tj. minimum ili maksimum) zavisi od željenih karakteristika koje su određene primenom, pa se postojeće vrednosti nazivaju donjim, odnosno gornjim. Tako, npr, ako se traži otporan, ali lak materijal, postavlja se donja granica za čvrstoću i gornja za gustinu.

Na taj način mogu se eliminisati svi nepogodni materijali iz baze podataka; dakle, oni kod kojih svojstva izlaze izvan postavljenih granica, a preostale treba uključiti u konačno upoređivanje. Zbog toga se metoda graničnih vrednosti svojstava obično primenjuje za optimizaciju pri izboru materijala i proizvodnih postupaka kod kojih je relativno veliki broj mogućih varijanti²¹⁻²⁶.

Tražene vrednosti svojstava i faktori važnosti nalaze se u tabeli 2, a vrednosti svojstava kandidovanih materijala i rezultati vrednovanja u tabeli 3.

Kao što se vidi iz vrednosti pokazatelja vrednovanja M, titanova legura ima malu prednost nad livenom i kovanom kobaltovom legurom i nelegiranim titanom. Najbolji među čelicima su austenitni nerđajući čelik AISI 316L i precipitacijski ojačani čelik SAE A286.

Ako bi se otpornosti na koroziju pridružila manja važnost, a troškovima veća, tada bi za manje trajne proteze prednost dobili obični austenitni nerđajući čelici.

Tabela 2

Zahtevana svojstva i faktori važnosti

Svojstvo	Granica	Faktor važnosti
Prihvatljivost tkiva	donja $Y_i = 7$	0,2222
Otpornost na koroziju	donja $Y_i = 7$	0,1944
Žilavost loma	donja $Y_i = 40 \text{ MPam}^{1/2}$	0,0833
Dinamička izdržljivost	donja $Y_i = 33,25 \text{ MPa}$	0,1389
Zatezna čvrstoća	donja $Y_i = 95 \text{ MPa}$	0,0833
Otpornost na habanje	donja $Y_i = 7$	0,0833
Modul elastičnosti	ciljana $Y_k = 17 \text{ MPa}$	0,0833
Gustina	ciljana $Y_k = 21 \text{ 00 kg/m}^3$	0,0556
Troškovi	gornja $Y_j = 60 \text{ GBP/kg}$	0,0556

Tabela 3

Svojstva kandidovanih materijala za protezu veštačkog kuka

Vrsta materijala (standard – hemijski sastav)	PT	OK	Rm (MPa)	Rds (MPa)	E _s (GPa)	KIC (MPam ^{1/2})	OH	R (g/cm ³)	C (GBP/kg)	M	Rang
AISI 316L (EN X2 CrNiMo 17 13 2) Fe/<0,03C/16-18,5Cr/10-14Ni/2-3Mo/<2Mn/<1Si/<0,045P/<0,03S	8	7	550	270	198	195	8	7,87	2,8	0,617	5
AISI 317 (EN X2 CrNiMo 18 12 3) Fe/<0,08C/17,5-20Cr/11-15Ni/3-4Mo/<2Mn/<1Si/<0,045P/<0,03S	8	7	570	290	193	170	8,5	7,97	3,2	0,633	8
AISI 321 (EN X10 CrNiTi 18 10) Fe/<0,08C/17-19Cr/9-12Ni/<2Mn/<1Si/0,3-0,7Ti/<0,045P/<0,03S	8	7	600	265	197	180	8	7,95	2,4	0,632	7
SAE A 286 (DIN X4 NiCrTi 25 15) 54Fe/26Ni/15Cr/2Ti/1,3Mo/1,3Mn/0,5Si/0,2Al/0,05C	8	8	1100	370	201	55	9	7,92	2,3	0,631	6
SAE 17-4 PH (EN X5 CrNiCuNb 17 4) Fe/<0,07C/15,5-17,5Cr/3-5Ni/3-5Cu/0,15-0,45Nb+Ta/<1Mn/<1Si/<0,04P/<0,03S	8	8	1300	450	202	50	9	7,82	2,3	0,633	9
Co-Cr-Mo (ISO 5832/4) livena 45-65Co/20-30Cr + drugi elem. npr, Fe, Mn, Nb, Ni, Ta, W	9	9	700	350	225	135	10	8,6	22	0,572	2
Co-Cr-Ni-W kovana 40-70Co/19-32Cr + drugi elem. npr. Fe, Mn, Nb, Ta, W	9	9	1070	490	230	135	10	8,6	35	0,577	3
Nelegirani Ti – kovan 99Ti + drugi elem.	10	10	620	380	112	50	7	4,53	20	0,590	4
Ti6Al4V 90Ti/6Al/4V	10	10	1020	625	114	90	7,5	4,42	20	0,544	1
Epoksidna smola + 70% uglj, Vlakna	7	7	580	170	46	45	7	1,55	60	0,736	10
Kost	–	–	130	–	17	12	–	1,8	–	–	–

PT – prihvatljivost tkiva; OK – otpornost na koroziju; Rm – zatezna čvrstoća; Rds – dinamička izdržljivost; E – modul elastičnosti; KIC – žilavost loma; OH – otpornost na habanje; R – gustina; C – troškovi; M – pokazatelj vrednovanja za svaki materijal

Zaključak

Način na koji se bira pogodan materijal za ortopedsku hirurgiju u prvom redu zavisi od broja i važnosti zahteva i kriterijuma koji su postavljeni. U slučaju malog broja zahteva, velike važnosti, težište je na kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi svojstava i ponašanja manjeg broja materijala koji dolaze u uži izbor, putem informisanja ili iskustva. Primena kvantitativnih metoda odlučivanja dolazi u obzir kod velikog broja zahteva i kriterijuma, jer se razmatra relativno veliki broj prihvatljivih materijala.

Optimalni materijali biraju se kombinovanjem kvantitativnih metoda odlučivanja i ekspertnih znanja. Stepen sigurnosti odluka zavisi od prekrivenosti zahteva kvantitativnim pouzdanim vrednostima ili objektivnim procenama.

S obzirom na to da se biokompatibilni materijali koriste ne samo u ortopediji, već i u drugim oblastima medi-

cine, gde se nalaze u stalnoj interakciji sa živim tkivima, može se zaključiti da je za razvoj novih materijala za primenu u medicini izuzetno značajno poznavanje i razumevanje pomenutih interakcija, zbog čega biokompatibilnost i netoksičnost materijala postaju kritični faktori daljeg razvoja implantnih metalnih materijala. Takođe, kao osnovna smernica daljeg razvoja biokompatibilnih metalnih materijala izdvaja se i potreba za postizanjem niskih vrednosti modula elastičnosti savremenih biokompatibilnih metalnih legura, koja bi obezbedila što manju razliku između modula elastičnosti kosti i implantnog materijala, a čime bi se sprečilo dalje oštećenje koštanog tkiva i smanjenje gustine kostiju.

Primer izbora materijala za protezu veštačkog kuka pokazuje da se primenom kvantitativne metode odlučivanja dobijaju rešenja u skladu s današnjim primenama materijala u praksi.

L I T E R A T U R A

1. *Cvijović-Alagić I, Rakin M.* Integrity of biomedical implants of titanium alloys: First part. *Integritet i vek konstrukcija* 2008; 8(1): 31–40. (Serbian)
2. *Bronzino JD.* The biomedical engineering handbook. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000. pp. 627–47.
3. *Park JB, Bronzino JD.* Biomaterials: principles and applications. Boca Raton, FL: CRC Press; 2003. pp. 1–241.
4. *Teob SH.* Engineering materials for biomedical applications. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd; 2004.
5. *Teob SH.* Fatigue of biomaterials: a review. *Int Biomat Fatigue* 2000; 22(10): 825–37.
6. *Grujić J.* Computer aided modeling and experimental testing hip joint prosthesis. [thesis]. Novi Sad: School of Technical Sciences; 2009. (Serbian)
7. *Ratner BD, Hoffman SA, Schoen JF, Lemons EJ.* Biomaterials science: an introduction to materials in medicine. London: Elsevier Academic Press; 1996.
8. *Cvijović-Alagić I, Rakin M.* Integrity of biomedical implants of titanium alloys: Second part. *Integritet i vek konstrukcija* 2008; 8(2): 121–30. (Serbian)
9. *Geetha M, Singh AK, Asokamani R, Gogia AK.* Ti based biomaterials, the ultimate choice for orthopaedic implants: a review. *Progress in Materials Science* 2009; 54(3): 397–425.
10. Products from Zimmer. Available from: <http://www.zimmer.com/>
11. *Staiger MP, Pietak AM, Huadmai J, Dias G.* Magnesium and its alloys as orthopedic biomaterials: a review. *Biomater* 2006; 27: 1728–34.
12. *Karageorgiou V, Kaplan K.* Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomater* 2005; 26: 5474–91.
13. *Holland AT, Mikos GA.* Biodegradable polymeric scaffolds. Improvements in bone tissue engineering through controlled drug delivery. *Adv Biochem Eng Biotechnol* 2006; 102: pp. 161–85.
14. *Park JB.* "Biomaterials." The Biomedical Engineering Handbook. In: *Bronzino JD*, editor. 2nd ed. Biomedical Engineering Handbook. Boca Raton, FL: CRC Press LLC; 2000.
15. *Park JB, Lakes RS.* Biomaterials: an introduction. 3rd ed. New York: Springer Science+Business Media, LLC; 2007.
16. *Yaszemski M, Trantolo DJ, Levandrowski KU, Hasiri V, Altobelli DE, Wise DL.* Biomaterials in orthopedics. New York: Marcel Dekker, Inc; 2004. p. 401–23.
17. *Sinha RK.* Hip replacement: current trends and controversies. New York: Marcel Dekker; 2002.
18. *Filetin T.* The choice of material in developing a product. Zagreb: Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture; 2000. p. 27–40. (Croatian)
19. *Filetin T.* The choice of material in the construction. Zagreb: Faculty of Mechanical Engineering and Naval Architecture; 2000. p. 97–105. (Croatian)
20. *Farag MM.* Selection of materials and manufacturing processes for engineering design. London: Prentice Hall Int; 1989.
21. *Adamović D, Devedžić G, Ristić B, Ivanović L.* A choice of materials for implants. Proceedings of the 33rd International Conference on Mechanical Production in Serbia 2009; 2009 June 16–17; Belgrade: 2009. p. 51–60. (Serbian)
22. *Ashby MF.* Materials selection in mechanical design. 3rd ed. Oxford, UK: Butterworth-Heinemann; 2005.
23. *Kutz M.* Handbook of materials selection. New York: John Wiley & Sons; 2002.
24. CES EduPack 2005. Cambridge Engineering Selector v4. Cambridge, UK: Granta Design Ltd; 2005.
25. *Black J, Hastings G.* Handbook of biomaterial properties. London: Chapman & Hall; 1998.
26. *Bohyn JD, Stackpool G, Tob KK.* Bone ingrowth characteristics and interface mechanics of a new porous tantalum biomaterial. *J Bone Joint Surg* 1999; 81-B: 907–14.

Primljen 2. XII 2009.
Prihvaćen 23. XII 2009.



Oftalmološki profil bolesnika sa HIV/AIDS-om

Ophthalmological profile of patients living with HIV/AIDS

Katarina Janković Terzić*, Vera Begić[†], Bojana Dačić Krnjaja[†]

*Inicijativa za HIV prevenciju među vulnerabilnim grupama, Razvojni program Ujedinjenih nacija, Beograd, Srbija; [†]Klinički Centar Srbije, Klinika za očne bolesti, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. U Srbiji postoji 2 287 prijavljenih HIV pozitivnih osoba. Neke od njih imaju oftalmološke komplikacije koje su, uglavnom, posledica oportunističkih infekcija koje prate ovo oboljenje. Ovi bolesnici, zbog visokostigmatizovane sredine u Srbiji, uprkos strahu od gubitka vida ne odlučuju se uvek da potraže pomoć lekara. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo oftalmološki nalaz devet HIV pozitivnih bolesnika u različitim fazama osnovne bolesti. Kod dva bolesnika pad vida je prethodio i naveo na otkrivanje HIV infekcije. **Zaključak.** Oftalmolog ima važnu ulogu u multidisciplinarnom pristupu obolelima od HIV/AIDS-a, kako u otkrivanju infekcije, tako i praćenju i lečenju oftalmoloških komplikacija koje prate ovo hronično oboljenje. Aktivnim učesćem oftalmologa mogu se sprečiti ozbiljne posledice koje imaju ne samo medicinske, već i socijalne i ekonomske implikacije kako na pojedinca, tako i na društvo u celini.

Ključne reči:

imunitet, sindrom stečenog nedostatka; HIV; vid, oštrina; dijagnoza; socijalni problemi.

Abstract

Introduction. Serbia has 2.287 registered HIV positive persons. A certain number has ocular complications which are mainly the result of opportunistic infections accompanying this illness. Due to a highly stigmatizing environment for people living with HIV/AIDS in Serbia, they do not always seek doctors assistance despite the fear of losing their sight. **Case report.** We presented ophthalmologic status of nine HIV positive persons, all at the different phases of the illness. The decrease in the visual acuity was the first symptom which led to the diagnosis of HIV infection in two of our patients. **Conclusion.** Ophthalmologist has an important role in the multidisciplinary approach to patients with HIV/AIDS from introducing the diagnosis to the follow-up and the treatment of ocular complications which may accompany this chronic illness. With the active involvement of eye professionals serious consequences can be prevented, which have not only medical but also social and economic implications on the individual and the society as a whole.

Key words:

acquired immunodeficiency syndrome; HIV; visual acuity; diagnosis; social problems.

Uvod

Sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA) – *acquired immunodeficiency syndrome* (AIDS), bolest je koju izaziva virus humane imunodeficijencije (HIV) koji pripada familiji retrovirida. Ovaj virus može se preneti seksualnim putem, preko kontaminirane krvi i igala, transplacentarno sa majke na dete, kao i majčinih mlekom¹. Moguće su tri faze bolesti: akutna serokonverzionna bolest koja se odlikuje opštim simptomima sličan gripu, asimptomatska faza koja može trajati godinama i simptomatska HIV infekcija (AIDS) koja je posledica imunosupresije^{1,2}.

Do supresije imunog odgovora dolazi zbog afiniteta samog virusa za CD4 T – pomoćničke limfocite koje virus razara, dovodeći do slabljenja ćelijskog imunog odgovora.

Pored direktnog oštećenja tkiva HIV infekcijom, brojne oftalmološke manifestacije, kao i sve ostale odlike ove bolesti, uglavnom su posledica oportunističkih infekcija koje nastaju kao rezultat slabljenja ćelijskog imuniteta.

Promene na očnim kaptima koje prate HIV infekciju su: *herpes zoster ophthalmicus*, *molluscum contagiosum*, Kaposijev sarkom i nespecifični blefaritis sa marginalnim ulceracijama kapaka³. Promene u orbiti su celulitis i limfom B-ćelija. Na vežnjači, pored mikrovaskulopatije i nespecifičnog konjunktivitisa, može se javiti konjunktivitis uzrokovan *Pneumocystis carinii*, skvamocelularni karcinom i Kaposijev sarkom. Kao komplikacija u kasnijem stadijumu bolesti kod 10–20% obolelih javlja se suvo oko³. Promene na rožnjači mogu biti: mikrosporidijalni keratitis, *herpes simplex* i *herpes zoster*². Opisani su i slučajevi citomegalovirusnih (CMV) in-

filtrata rožnjače, kao i kornealnog endotelitisa povezanog sa CMV infekcijom^{3,4}. Iridociklitis kod obolelih od AIDS-a uglavnom prati retinitis ili horioretinitis uzrokovan *varicella zoster* virusom (VZV) ili CMV-om, ili se javlja kao reakcija na izvesne lekove (rifabutin, cidofovir)^{3,5}. Promene koje možemo očekivati na zadnjem segmentu oka su HIV retinopatija sa prisutnom mikroangiopatijom, mikrohemoragijama i *cotton-wool* eksudatima koji se ne uvećavaju i retinitis uzrokovan oportunističkim infekcijama (CMV, VZ i *Toxoplasma*)^{3,6}. Retinitis uzrokovan sifilisom javlja se kod 1–2% bolesnika koji imaju koinfekciju sa HIV-om³. Od oftalmoloških manifestacija HIV infekcije može se naći još i horoiditis uzrokovan *Pneumocystis carinii* i *Cryptococcus*-om, gljivični endoftalmitis i intraokularni limfom B ćelija^{2,3}.

Iako se skoro svaki od ovih oftalmoloških nalaza može sresti i kod osoba koje nisu obolele od AIDS-a, treba ih imati u vidu i u odsustvu drugog objašnjenja posumnjati na ovu bolest čija glavna odlika je imunodeficijencija. Ovakve promene kod osoba sa već otkrivenom infekcijom nalažu pravovremeno uključivanje adekvane terapije, kao i upućivanje kod nadležnog infektologa radi provere imunološkog statusa i uključivanja ili eventualnog korigovanja visokoaktivne antiretrovirusne terapije (HAART).

Ovaj rad predstavlja pokušaj da se skrene pažnja oftalmolozima na socijalnu problematiku HIV pozitivnih osoba i njihovu multiplu vulnerabilnost, naročito u kontekstu značaja formiranja poverljivog odnosa lekar-bolesnik.

U sastavu Inicijative za HIV prevenciju među vulnerabilnim grupama (HPVPI), u okviru programa Ujedinjenih nacija za razvoj, Londonska škola za higijenu i tropsku medicinu sprovodi kvalitativna istraživanja sa ljudima koji žive sa HIV-om od 2005. godine.

Srbija ima 2 287 zvanično registrovanih osoba inficiranih HIV-om, od kojih su 1 432 osobe (63%) obolele od AIDS-a, a 936 osoba su umrle od AIDS-a (65% svih obolelih)⁷. Nešto više od 600 osoba koristi HAART.

Iako je incidencija obolelih u Srbiji niska, situacioni i strukturni faktori zajedno deluju u smislu stvaranja HIV rizične okoline i postoji potencijal za značajan porast epidemije⁸. Srbija trenutno ima visokostigmatizovanu sredinu prema osobama koje žive sa HIV/AIDS-om, što često navodi HIV pozitivne osobe da skrivaju svoje stanje i da se povlače, kako od bliske porodice i prijatelja, tako i od svoje šire zajednice, uključujući i lekare.

U okviru planova HPVPI za održivost pomenutih istraživanja, urađeno je naknadno kvalitativno istraživanje „Iskustva korišćenja HIV terapije u kontekstu neizvesnosti“ u toku 2006. i 2007. godine. Cilj ove kvalitativne prospektivne studije bio je da prati i zabeleži autentično iskustvo ljudi koji žive sa HIV/AIDS-om tokom nekog vremena. Specifično, studija je ispitivala kako pojedinci žive sa svojom bolešću u kontekstu neizvesnosti, kao i uticaj te bolesti na individualnu percepciju samog sebe, sopstvenog zdravlja i kvaliteta života. Finalni izveštaj ove studije, čiji su učesnici regrutovani za naš oftalmološki prikaz slučajeva, dostupan je na Internetu⁹.

Već nakon prve faze intervjua, istraživači su primetili da značajan broj ispitanika ima problem sa vidom, dok je kod nekih ovaj problem imao ogroman uticaj na kvalitet ži-

vota. U nekoliko slučajeva, briga o potencijalnim komplikacijama koje bi uticale na vid daleko je prevazilazila brigu vezanu za sopstveni HIV/AIDS status.

„Navikao sam se na činjenicu da imam AIDS ali se nikada neću privići na život u mraku.“ (izjava učesnika studije sa CMV infekcijom oka).

Nakon što su procenjene potrebe kao i realne mogućnosti da se one zadovolje, dva besplatna servisa ponuđena su učesnicima studije: poverljivo savetovanje i oftalmološki pregled. Od ukupno 22 učesnika osnovne studije devet je bilo zainteresovano za oftalmološki pregled. Pregledi obavljeni u Klinici za očne bolesti, Kliničkog centra Srbije u toku 2007. bili su dobrovoljni i poverljivi, a vreme pregleda dogovoreno unapred. Odsustvo administrativnih procedura uticalo je na povećanu zainteresovanost učesnika studije za ponuđeni pregled. Iz osnovne studije saznali smo u kojoj fazi bolesti se bolesnici nalaze, kao i da li su na HAART terapiji. Ostale anamnestičke podatke dali su nam sami bolesnici.

Prikaz bolesnika

Prvi bolesnik oboleo od AIDS-a, star 45 godina, sem potrebe da nosi korekciju za daljinu i čitanje, negirao je druge ranije, kao i trenutne oftalmološke tegobe. Otkriveno je da je HIV+ od 1996. godine; način transmisije bio je intravenosko (*iv*) korišćenje droge. Nije bio na HAART terapiji i njegov poslednji nalaz CD4 T limfocita, iz oktobra 2006, bio je 280/mm³. Najbolja korigovana vidna oštrina bila je 1,0 na oba oka, intraokularni pritisak obostrano (IOP OU) 14 mmHg; na pregledu biomikroskopom na rubovima kapaka primećeni su prošireni orificijumi Mejbomijevih žlezda, sa prominentnim gustim sekretom. Ostale strukture prednjeg segmenta imale su uredni nalaz. Na očnom dnu desnog oka nalaz je bio uredan, sem diskretnog pomeranja nazalno konusa krvnih sudova papile očnog živca (PNO) sa *cup to disc ratio* – odnos eskavacije papile sa diskom papile (C/D) = 0,3. Na očnom dnu levog oka PNO C/D iznosio je 0,4–0,5, sa konusom krvnih sudova papile pomerenim nazalno. Ostale strukture očnog dna nisu bile patološki promenjene. Bolesniku su indikovani dnevna kriva intraokularnog pritiska (IOP), kompjuterizovano vidno polje (KVP) i *Heidelberg retinal tomography* (HRT) oba oka.

Druga bolesnica, stara 32 godine, bila je na HAART terapiji od 1993, kada je i otkrivena HIV infekcija; način transmisije bilo je *iv* korišćenje droge. Nije bila obolela od AIDS-a. Poslednji nalaz CD4 T limfocita iz maja 2006. bio je 305/mm³. Od postavljanja dijagnoze dva puta obavljen je oftalmološki pregled: zbog čmička i utvrđivanja korekcije za daljinu. Tada je utvrđeno da zbog miksno astigmatizma lošije vidi na levo oko, a čmičak je lečen medikamentima. Vidna oštrina na desnom oku (OD), uz korekciju, bila je 1,0, a na levom oku (OS) 0,9, bez mogućnosti korekcije. IOP obostrano bio je 12 mmHg. Prednji i zadnji segment oka bili su bez patoloških promena.

Treći bolesnik imao je 35 godina. Na HAART terapiji bio je od otkrivanja HIV infekcije 1997; način transmisije bio je rizičan homoseksualni odnos. Nije oboleo od AIDS-a. Poslednji nalaz CD4 T limfocita iz septembra 2006. iznosio

je $255/\text{mm}^3$. Godinu dana ranije više puta imao je čmičak koji je po savetu oftalmologa lečio medikamentima. Dok je bio dete nosio je naočare. Vidna oštrina obostrano bila je 1,0 bez korekcije, a IOP 12 mmHg obostrano. Na prednjem segmentu oba oka nađeni su: kolarete uz koren trepavica, nekoliko konkremenata u donjim forniksima, prošireni orificijumi Meibomovih žlezda sa gustim sekretom koji je promini-
rao. Zadnji segment bio je bez patoloških promena.

Četvrti bolesnik star 42 godine, bio je na terapiji HAART od otkrivanja infekcije 2004; način transmisije bilo je *iv* korišćenje droge. Nije imao AIDS. Poslednji nalaz CD4 T limfocita iz septembra 2006. iznosio je $240/\text{mm}^3$. Negirao je oftalmološke tegobe. Obostrano, vidna oštrina bez korekcije bila je 1,0. IOP desnog oka imao je 17 mmHg, levog oka 16 mmHg. Na prednjem segmentu, sem nalaza kolareta oko trepavica, ostalo je bilo u fiziološkim granicama. Pregledom očnog dna nisu uočene patološke promene.

Peti bolesnik, star 24 godine, oboleo od AIDS-a, otkrio je da je HIV+ 2004; način transmisije bio je rizičan homoseksualni odnos. Nije bio na HAART terapiji. Nije znao svoj poslednji nalaz CD4 T limfocita u krvi. Sem svraba očiju, negirao je druge tegobe. Obostrano, vidna oštrina bez korekcije bila je 1,0, a IOP 13 mmHg. Na prednjem segmentu ustanovljena je hiperemija bulbarne konjunktive, uz kolarete na trepavicama, dok je nalaz na zadnjem segmentu bio normalan.

Šesti bolesnik, star 48 godina, oboleo od AIDS-a, bio je na HAART terapiji od 2001. godine. HIV infekcija otkrivena je 2000. nakon pada vida na OD uzrokovanog CMV retinitisom. Način transmisije nije bio poznat, postojala je sumnja na transmisiju transfuzijom krvi. Poslednji nalaz CD4 T limfocita iz septembra 2006. godine bio je $243/\text{mm}^3$. Od 8. godine života nosio je naočare zbog kratkovidosti. Vidna oštrina na desnom oku bila je svedena na osećaj svetla bez tačne projekcije, a OS uz korekciju bio je 1,0. Intraokularni pritisak na desnom oku bio je 8 mmHg, na levom 11 mmHg. Na prednjem segmentu desnog oka bili su prisutni endotelni precipitati i potpuno zamućeno, subluskirano sočivo, a na levom oku zadnja supkapsularna i kortikalna zamućenja u sočivu. Očno dno desnog oka nije se videlo, dok se levo uočavala jasno ograničena PNO sa C/D = 0,3, početni miopni konus. Nije bilo promena CMV retinitisa, kao ni HIV retinopatije. Ultrazvučnim pregledom zadnjeg segmenta desnog oka uočena je totalna, levkasta ablacija retine.

Sedmi bolesnik, oboleo od AIDS-a, imao je 42 godine; bio je na HAART terapiji od otkrivanja infekcije 1996; način transmisije nije bio poznat. Poslednji nalaz CD4 T limfocita iz decembra 2006. bio je $560/\text{mm}^3$.

U toku 2005. godine urađena mu je operacija ablacije na OD, nastale na terenu CMV retinitisa, od koga je predhodno lečen sistemskim cimevenom. Vidna oštrina desnog oka bila je svedena na osećaj svetla bez tačne projekcije, a na levom oku 0,2 bez mogućnosti korekcije; IOP desnog oka bila je 24 mmHg, a levog 12 mmHg; na prednjem segmentu desnog oka ustanovljena je sekuluzija pupile uz potpuno zamućenje, subluskirano sočivo (slika 1), a levo početna zamućenja u zadnjim supkapsularnim slojevima sočiva. Očno dno desnog oka nije se videlo indirektnom oftalmoskopijom, dok je ultrazvučni nalaz pokazivao totalnu ablaciju retine (slika 2).

Na očnom dnu levog oka uočene su sledeće promene: hemoragije u interpapilomakularnom delu; epiretinalna membrana u predelu makule; grubi pigmentni ožiljci u srednjoj periferiji u donjim kvadrantima, oblaganje krvnih sudova nazalno od papile; u donjem nazalnom kvadrantu izražena gruba pigmentacija približno kružnog oblika i diskretna zamućenja staklastog tela. Upućen je na dodatni pregled nadležnom oftalmologu radi potvrde dijagnoze reaktivacije CMV infekcije i sugerisana je terapija i kontrolni nalaz CD4 T limfocita (naknadno smo dobili podatak da je nalaz CD4 T limfocita $153/\text{mm}^3$).



Sl. 1 – Sekuluzija pupile i totalno zamućeno sočivo



Sl. 2 – Ultrazvučni nalaz totalne ablacije retine

Osmi bolesnik, oboleo od AIDS-a, imao je 22 godine; na HAART terapiji bio je od otkrivanja HIV infekcije 2005. Prvi simptom infekcije bio je pad vida na OS. Način transmisije bio je rizičan homoseksualni odnos. Poslednji nalaz CD4 T limfocita iz decembra 2006. godine iznosio je $126/\text{mm}^3$. U detinjstvu je imao herpes infekciju na levom oku, posle koje je dobro video. Kratko je nosio naočare u osnovnoj školi. Vidna oštrina desnog oka sa korekcijom iznosila je 0,5, dok je nalaz levog oka bio bez osećaja svetla i u položaju ezotropije; IOP desnog oka bio je 17 mmHg, a levog 16 mmHg. Na

prednjem segmentu desnog oka uočavala su se početna zamućenja u zadnjem korteksu sočiva, dok je u levom oku sočivo bilo potpuno zamućeno. Na očnom dnu desnog oka nalaz je bio sledeći: bleđa papila, tanjirasto ekskavirana; mestimično obloženi krvni sudovi na periferiji u donjim kvadrantima, pomeranje pigmenta u makuli; degenerativne promene na periferiji čitavom cirkumferencijom. Očno dno levog oka nije se videlo, a ultrazvuk je ukazivao na ablaciju retine.

Deveta bolesnica, stara 50 godina, otkrila je da je HIV pozitivna 1992; način transmisije bio je rizičan heteroseksualni odnos. Bolesnica nije bila obolela od AIDS-a. Nije bila na HAART terapiji, a poslednji nalaz CD4 T limfocita iz aprila 2006. godine bio je $628/\text{mm}^3$. Nosila je prezbiopne naočare. Ostale oftalmološke tegobe je negirala. Vidna ostrina bez korekcije obostrano bila je 1,0, a IOP 15 mmHg. Na prednjem i zadnjem segmentu oba oka nismo uočili patološke promene.

Diskusija

Prema revidiranom klasifikacionom sistemu za HIV infekciju i kriterijumima američkog Centra za kontrolu bolesti (*Center for Disease Control* – CDC) koji se primenjuje od 1993. godine⁴ nalaz CD4 T limfocita u krvi manji od $200/\text{mm}^3$ jedan je od kriterijuma po kome se bolesnik smatra obolelim od AIDS-a. Međutim, bolesnici koji su u simptomatskoj fazi ove bolesti uzimanjem visokopotentne antivirusne terapije mogu podići svoj imunološki status u granice normale. Od naših devet bolesnika, sedam muškog i dva ženskog pola, poslednji nalaz CD4 T limfocita u krvi bio je niži od $200/\text{mm}^3$ kod jednog bolesnika (kod jednog bolesnika nismo imali tačan podatak i kod jednog je kontrolni nalaz naknadno dobijen). Kod ovog našeg bolesnika, oftalmološki nalaz ukazivao je da je najverovatnije postojala oportunistička infekcija koja je evolucijom dovela do ablacije retine levog oka, kao i da je ona razlog za slab vid desnog oka uzrokovan promenama na papili očnog živca i makuli, što je u skladu sa niskim CD4 nalazom koji ukazuje na tešku imunodeficijenciju. Ipak, moramo da uzmemo u obzir da je period od poslednjeg nalaza CD4 do obavljanja oftalmološkog pregleda kod ovog, a i kod ostalih bolesnika duži od četiri meseca, što je period koji dozvoljava znatnu promenu imunološkog statusa. Razlog za ovu veliku pauzu u kontroli CD4 T ćelija je tadašnji nedostatak reagensa, što je kao i diskontinuirani dotok HAART terapije, problem sa kojim se susreću ovi bolesnici¹⁰. Iako ne možemo da znamo kada je tačno došlo do infekcije, uzimajući u obzir godine bolesnika primećujemo relativno kratku fazu latencije, tj. kratak period do razvoja ozbiljnih oftalmoloških komplikacija. Period latencije može trajati i decenijama i karakteriše se postepenim padom CD4 T ćelija nakon prolaznog skoka sa $500/\text{mm}^3$ na $700/\text{mm}^3$ krajem akutne faze¹¹.

Među našim bolesnicima, nalaz CD4 T ćelija između 200 i $500/\text{mm}^3$ imalo je njih petoro, sa periodom proteklom od postavljanja dijagnoze do našeg pregleda između tri i 14 godina. Među njima, jedan bolesnik imao je ozbiljnu oftalmološku komplikaciju u vidu CMV retinitisa sa ablacijom

retine kao posledicom koja je i navele na otkrivanje infekcije HIV-om. Kod ostala četiri bolesnika (među njima jedan oboleo od AIDS-a), pored potrebe za prezbiopnom i korekcijom na daljinu, tegobe su se odnosile na promene na kapcima ili konjunktivi. Nespecifični blefaritis i konjunktivitis mogu biti prateća manifestacija HIV-a. Ponekad se Kaposijev sarkom može sakriti iza slike halaciona kapka⁶. To nas navodi da kod bolesnika sa upornim halacionom posumnjamo na ovaj bezbolni tumor, koji retko može biti i jedina manifestacija bolesti⁵. Bolesnik koji nije znao svoj poslednji nalaz CD4 T ćelija u krvi bio je u simptomatskoj fazi bolesti i imao je slične oftalmološke tegobe, a period pretekao od otkrivanja infekcije bio je tri godine.

Dva naša bolesnika imala su nalaz CD4 T ćelija iznad $500/\text{mm}^3$. Jedan je, iako na HAART terapiji, imao znakove aktivnog virusnog procesa na očnom dnu OS, najverovatnije uzrokovanog CMV, što je kod nas pobudilo sumnju na promenu njegovog imunološkog statusa. Ova infekcija prethodno je dovela do gubitka vidne funkcije na OD, a period protekao od postavljanja dijagnoze do našeg pregleda iznosio je 11 godina. Nalaz CD4 T limfocita dobijen posle našeg pregleda ukazivao je na značajan pad imuniteta koji ide u prilog nalazu na očnom dnu, mada neki autori pominju i mogućnost aktiviranja virusnog procesa uprkos imunološkom oporavku¹².

Oftalmološka manifestacija HIV infekcije, koja najčešće dovodi do gubitka vidne funkcije, je CMV retinitis^{6,9}. U zapadnim zemljama u kojima je velika pokrivenost antiHIV terapijom, incidencija CMV infekcije opala je i njen značaj je smanjen. Može se reći da je značaj CMV-a još uvek veliki u srednjerazvijenim i niskorazvijenim zemljama, gde je pokrivenost HAART terapijom mala ili nekonzistentna⁹. Još jedna oftalmološka komplikacija, o kojoj se često diskutuje u eri HAART terapije, je *immune recovery uveitis* (IRU). Javlja se u CMV inficiranim očima bolesnika podvrgnutih HAART terapiji i to nakon popravljavanja imunološkog statusa^{6,13}. Takve oči su bez aktivne infekcije, a poboljšani imuni odgovor na antigene CMV-a izaziva razvoj vitritisa, papilitisa, cistoidnog makularnog edema, epiretinalne membrane, vitreusne hemoragije, retinalne neovaskularizacije, proliferativne vaskularopatije, ali i inflamacije prednjeg segmenta, kao i katarakte¹². Kod našeg bolesnika naknadnim kontrolnim nalazom CD4 T limfocita, kao i znakovima aktivne virusne infekcije, isključena je mogućnost IRU.

Kod druge bolesnice oftalmološki nalaz nije ukazivao na komplikacije vezane za HIV, a period od otkrivanja infekcije bio je 15 godina. Sem ove bolesnice, još dva naša bolesnika nikada nisu bila na HAART terapiji. Ostali bolesnici su dobijali HAART terapiju od postavljanja dijagnoze, ali sa povremenim prekidima. Ovi prekidi su nekada bili nametnuti nestašicom odgovajućih lekova, a nekada instruirani od strane infektologa koji bi ih, zbog dobrog imunološkog statusa, stavljao na „odmor“ od terapije¹⁴.

Zaključak

Aktuelnost HIV/AIDS-a nalaže bolju informisanost svih lekara o njenim medicinskim, ali i socijalnim aspektima,

koji mogu značajno unaprediti poverljivi odnos lekar-bolesnik, pravovremenu dijagnostiku i adekvatno lečenje.

Uloga oftalmologa je da prepozna i uputi bolesnike koji imaju karakteristične promene imuniteta radi dijagnoze HIV-a. Kod dijagnostikovanih HIV pozitivnih bolesnika uloga oftalmologa je da redovnim pregledom uoči aktivne lezije i pravovremeno uključi adekvatnu terapiju. Multidisciplinarni pristup koji je neophodan kod osoba koje imaju HIV/AIDS nalaže dobru saradnju oftalmologa i infektologa koji dijagnostikuju infekciju, ordiniraju i prate primenu

HAART koja je primarna u lečenju ovih osoba. Ovakvim aktivnim uključivanjem oftalmologa mogu se sprečiti ozbiljne posledice koje imaju ne samo medicinske, već i socijalne i ekonomske implikacije kako na pojedinca, tako i na društvo u celini.

Zahvalnica

Oftalmološke preglede koji su obavljani u toku ovog rada finansirala je HPVPI UNDP.

L I T E R A T U R A

1. CDC. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41(RR-17): 1–19.
2. *Kanski JJ*. Clinical ophthalmology. 5th ed. Woburn: Butterworth-Heinemann; 2003.
3. *Dujić M, Jeftović Dj*. Ophthalmic complications of HIV infection. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2002. pp. 40–100. (Serbian)
4. *Chee SP, Bascal K, Jap A, Se-Thoe SY, Cheng CL, Tan BH*. Corneal endotheliitis associated with evidence of cytomegalovirus infection. *Ophthalmology* 2007; 114(4): 798–803.
5. *Soman R, Purandare B*. Human immunodeficiency virus and the ophthalmologist. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56(5): 355–6.
6. *Heiden D, Ford N, Wilson D, Rodriguez WR, Margolis T, Janssens B et al*. Cytomegalovirus retinitis: the neglected disease of the AIDS pandemic. *PLoS Med* 2007; 4(12): e334.
7. *Simić D*. Epidemiologic situation of HIV/AIDS in the Republic of Serbia in a period 1985– November 20, 2008. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut”. (Serbian)
Available from:
http://www.batut.org.rs/activenews_view.asp?articleID=200
8. *Rhodes T, Simic M*. Transition and the HIV risk environment. *BMJ* 2005; 331: 220–3.
9. *Bernays S, Janković Terzić K, Rhodes T*. Being Positive: Experiences from Serbia and Montenegro. London: London School of Hygiene and Tropical Medicine; 2008. Available from: <http://www.hivpodrska.org.rs/beingpositive/>
10. *Bernays S, Janković Terzić K, Rhodes T*. The need for consistent treatment monitoring: Findings from LSHTM prospective qualitative study in Serbia and in Montenegro 2006–2007. Belgrade: 2008. Available from: <http://www.hivpodrska.org.rs/beingpositive/SER/Additional/reports.html>
11. *Šulović V, Ljajević J*. HIV and human reproduction. In: *Ljajević J, Vujošević M, Ljajević M, Mičić J, Spužić I, Đukanović Lj*, et al, editors. Clinical immunology. Beograd: Evropski centar za mir i razvoj Univerziteta za mir Ujedinjenih nacija; 2002. p. 457–62. (Serbian)
12. *Kedhar SR, Jabs DA*. Cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Herpes* 2007; 14(3): 66–71.
13. *Sudbarshan S, Biswas J*. Introduction and immunopathogenesis of acquired immune deficiency syndrome. *Indian J Ophthalmol* 2008; 56: 357–62.
14. *Bernays S, Rhodes T, Prodanović A*. HIV treatment access, delivery and uncertainty: a qualitative study in Serbia and in Montenegro. Belgrade: United Nations Development Program; 2007.

Primljen 2. IV 2009.

Korigovan 21. IV 2009.

Prihvaćen 31. V 2009.



Hemophilia in the newborn without family history – pattern of clinical presentation of three patients

Hemofilija kod novorođenčadi sa negativnom porodičnom anamnezom – klinički prikaz tri bolesnika

Miloš Kuzmanović, Borisav Janković, Nada Rašović-Gvozdrenović,
Jelena Martić, Olivera Šerbić

Institute for Health Care of Mother and Child of Serbia “Dr Vukan Čupić”,
Belgrade, Serbia

Abstract

Introduction. Hemophilia is the most frequently diagnosed inborn clotting factor deficiency in the newborn. In about half of the cases diagnosis is made during neonatal period. However, due to different clinical presentation comparing to older children, hemophilia in the newborn could be misdiagnosed, especially in the setting of negative family history. **Case report.** Clinical features of three newborns with negative family history for hemophilia are described. All three newborns were the first born children with uneventful perinatal history, and they were referred for investigation of convulsions, soft tissue tumorous mass and sepsis, respectively. Prompt diagnosis of underlying bleeding disorder and adequate substitution therapy lead to the good outcome in all three boys. **Conclusion.** Symptoms and signs of hemophilia in the newborn could be at time misleading and contribute to delayed treatment. High index of suspicion on inherited bleeding disorder is warranted in every neonate with intracranial bleeding.

Key words:
hemophilia A; neonatology; diagnosis, differential;
factor VIII.

Apstrakt

Uvod. Hemofilija je najčešći urođeni poremećaj koagulacije. Kod oko polovine bolesnika dijagnoza se postavlja u uzrastu novorođenčeta. Način ispoljavanja hemoragijske dijateze u prvim nedeljama života razlikuje se od dece starijeg uzrasta i može da bude razlog za odloženo postavljnje dijagnoze, posebno kod bolesnika sa negativnom porodičnom anamnezom. **Prikaz slučaja.** Opisani su klinička slika i tok bolesti kod tri novorođenčeta sa hemofilijom i negativnom porodičnom anamnezom. Sva tri bolesnika su prvorođena deca sa normalnom perinatalnom anamnezom koja su upućena na ispitivanje zbog konvulzija, mekotikvne mase koja je imponovala kao tumor i sepe. Pravovremena dijagnoza hemofilije kod ova tri bolesnika omogućila je adekvatnu suspstitucionu terapiju, što je dovelo do povoljnog ishoda lečenja. **Zaključak.** Simptomi i znaci hemofilije kod novorođenčeta su ponekada nespecifični i mogu da budu razlog za odloženu primenu adekvatne terapije. Naročito je značajna pravovremena dijagnostika urođenih poremećaja hemostaze kod novorođenčeta sa intrakranijalnim krvarenjem.

Ključne reči:
hemofilija; neonatologija; dijagnoza, diferencijalna;
faktor VIII.

Introduction

Hemophilia is the most frequent inherited bleeding disorder diagnosed in the newborn. Clinical presentation in newborns is different compared to toddlers and older children, and in the absence of positive family history could result in delayed diagnosis and treatment¹.

The aim of this paper is to present clinical findings of three newborns with hemophilia A referred to a tertiary pediatric centre for evaluation of pathological conditions other

than bleeding disorders, and to discuss possible pitfalls of unrecognized hemophilia.

Case reports

First case described a nine days old boy who was referred for surgical management of a tumor in the left gluteal area. He was the first child of healthy unrelated parents and uneventful pregnancy. In the 3rd and 4th day of life he was treated with phototherapy for physiological jaundice in the

regional hospital. Physical examination was normal except for the finding of a tumor in the left gluteal area. While obtaining blood samples for bilirubin levels, prolonged bleeding was observed at the venepuncture site, but hemostasis was not evaluated. On admission to our ward he was in a good general condition, with a palpable tumor in the left gluteus. Ultrasound revealed a mass with irregular borders, measuring 4×4 cm. This finding was also confirmed on computerized tomography (CT). He had hemoglobin of 143 g/L, red blood cell count (RBC) $3.98 \times 10^9/L$, and hemostatic test showed an prolonged activated partial thromboplastin time (aPTT) of 76.1 seconds (reference range 25–35 seconds). Coagulation factors assay revealed severe deficiency of FVIII (0.96 IU/mL). With regular substitution therapy the large gluteal tumor started to decrease. Due to a fast resolution on substitution treatment we concluded that it was a large intramuscular hematoma.

Second case described a three-week-old boy admitted to the intensive care unit because of seizures. On the day of admission his parents noticed on two occasions involuntary movements of the right hand and right facial muscles. He was the firstborn child of healthy unrelated parents with a negative family history for inherited diseases. Labor was uneventful and after birth he received intramuscular vitamin K, and was immunized against hepatitis B and tuberculosis, without complications. Also, after birth, hematoma on the upper right eyelid was noticed (Figure 1). At home, for the next three weeks, there were no concerns. He gained the expected weight and his behavior was normal. The hematoma on eyelid remained static.



Fig. 1 – Eyelid hematoma in the second patient with intracranial bleeding

Seizures were treated with phenobarbital. Blood counts showed normochromic anemia of hemoglobin level 93 g/L and RBC $3.1 \times 10^9/L$. Cranial ultrasound revealed large intracerebral hematoma in the right occipital lobe, and the CT confirmed the diagnosis, and revealed extension of the hemorrhage in the ventricles (Figure 2). Coagulation studies revealed normal prothrombin time (PT), with prolonged aPTT of 79.1 seconds (reference range 25–35 seconds). Assay of

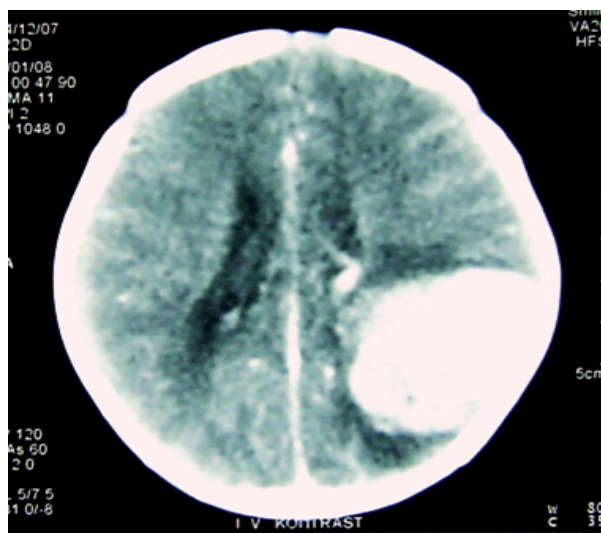


Fig. 2 – Computerized tomography of intracranial hematoma in the second patient

coagulation factors showed marked deficiency of FVIII (1 IU/mL). On immediate substitution of FVIII hematoma did not enlarge, but his level of consciousness was severely depressed. FVIII was given to achieve levels of 100% and after three days of conservative management evacuation of hematoma was performed under FVIII cover; the postoperative course was uneventful and 100% level of FVIII was maintained for fourteen days. He was discharged with phenobarbital and has received secondary prophylaxis with 50 μ g/kg of FVIII weekly.

Third case described a two days old newborn who was referred for investigation of disturbed general condition and suspected sepsis. He was the first child with negative family history for bleeding disorders and other inherited diseases and uneventful labor. He had hematoma on the right heel due to blood sampling for Guthrie test, multiple large hematomas at the sites of venepuncture (Figure 3) and large cephalhematomas. On admission he had severe anemia with a hemoglobin level of 82 g/L and RBC $2.2 \times 10^9/L$. Hemostatic tests revealed a normal PT with prolonged aPTT of 82.4 seconds (reference range 25–35 seconds). Severe anemia and poor general condition with widespread hematomas initially raised suspicion on disseminated intravascular coagulation (DIC). However, platelet count and fibrinogen level were in the normal range. Level of FVIII was 0.8 IU/mL and the diagnosis of hemophilia was established.



Fig. 3 – Large hematomas at the venepuncture site in the third patient

Discussion

Hemophilia has a worldwide distribution and occurs either in the form of familial disease or as a sporadic disease, due to *de novo* mutations. Well established recommendations are already in place for management of pregnancy and newborns with positive family history for hemophilia². Sporadic cases of hemophilia can result in severe bleeding with life-long morbidity if not promptly diagnosed and treated. Physiological alterations of the hemostatic system of newborns and at times nonspecific clinical presentation in the setting of a negative family history for haemophilia still represents a diagnostic challenge for neonatologists and hematologists for diagnosing sporadic cases of hemophilia³.

Patients in our group were referred for evaluation of congenital tumor, convulsions, and systemic infection. In the first patient, although prolonged bleeding was noticed at the site of venepuncture, an inherited bleeding disorder was not entertained as a possibility, and the tumor-like formation in the right gluteus was the reason for referral. It is unusual that despite large hematoma patient was not anemic. An event that could result in hematoma formation was not identified; no intramuscular injections were given at this site. Vitamin K is applied to the anterior part of thigh and was not the cause of hematoma.

The second patient suffered unusual late occurrence of an intracerebral hemorrhage. According to data from previous reports, the median time for diagnosis of intracranial hemorrhage is 4.5 days⁴. The hematoma on the upper eyelid, unusual for noncomplicated and noninstrumental delivery, was not a warning sign neither for neonatologist in the nursery nor for the pediatrician in the primary care. After substitution treatment and neurosurgical intervention, this child has been completely well and with normal developmental milestones at the eleven months of age. Due to possibility of rebleeding, he has been put on secondary prophylaxis with 50 U of FVIII weekly.

The third patient was referred for treatment of sepsis. Prolonged bleeding in the setting of serious diseases in the newborn could be attributed to acquired disorders of hemo-

stasis, most frequently DIC. Although this patient had no evidence of DIC, coexistence of inherited and acquired bleeding disorders in the newborn are described, and are a particularly challenging diagnostic problem. Large cephal-hatomas and severe anemia after noninstrumental and noncomplicated delivery did not raise a suspicion that bleeding disorder was the main cause of his disturbed general condition.

While historical reports suggests that a diagnosis of hemophilia during the neonatal period is infrequent (in about 10% of hemophiliacs), contemporary reports indicate that about 50% of patients with hemophilia are diagnosed during the neonatal period¹. Iatrogenic causes of bleeding, at the site of venepuncture or intramuscular injections are the commonest signs of hemophilia in the newborn. Prompt recognition of the newborn with hemophilia is of paramount importance since potentially lifelong consequences of unrecognized bleeding, like those in children with ICH, could be avoided. Incidence of sporadic cases of hemophilia is traditionally estimated to be around 30%, but it could be more frequent^{5,6}. This implies that diagnosis of sporadic cases of hemophilia in the newborns is underestimated, especially in children with moderate and mild forms of FVIII or FIX deficiency.

Conclusion

Lack of recognition among health caregivers as to when to investigate for a coagulation disorder in the neonate, especially in preterm infants, could contribute to delayed diagnosis and inappropriate treatment. Bearing in mind these facts, assays for FVIII and FIX should be a part of evaluation of neonates with bleeding, especially in those with intracranial hemorrhage.

Acknowledgment

Dr M. Kuzmanović is supported by Ministry of Science of Serbia, grant number 145046. Authors thank Dr Angela Thomas for reviewing manuscript.

R E F E R E N C E S

1. *Chalmers EA*. Haemophilia and the newborn. *Blood Rev* 2004; 18(2): 85–92.
2. *Kulkarni R, Lusher J*. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112(2): 264–74.
3. *Myles LM, Massicotte P, Drake J*. Intracranial hemorrhage in neonates with unrecognized hemophilia A: A persisting problem. *Pediatr Neurosurg* 2001; 34: 94–7.
4. *Kulkarni R, Lusher JM*. Intracranial and extracranial hemorrhages in newborns with hemophilia: a review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21(4): 289–95.
5. *Kasper CK, Lin JC*. Prevalence of sporadic and familial haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13(1): 90–2.
6. *Kulkarni R, Lusher JM, Henry RC, Kallen DJ*. Current practices regarding newborn intracranial haemorrhage and obstetrical care and mode of delivery of pregnant haemophilia carriers: a survey of obstetricians, neonatologists and haematologists in the United States, on behalf of the National Hemophilia Foundation's Medical and Scientific Advisory Council. *Haemophilia* 1999; 5(6): 410–5.

Received on May 13, 2009.

Accepted on September 23, 2009.



Monosomy 12 and deletion of 13q34 in a case of chronic lymphocytic leukemia with concomitant lung cancer

Monozomija 12 i delecija 13q34 kod bolesnika sa hroničnom limfocitnom leukemijom i istovremenim karcinomom pluća

Darko Antić, Marija Denčić-Fekete, Dragica Tomin, Irena Djunić

Clinical Center of Serbia, Clinic for Hematology, Belgrade, Serbia

Abstract

Background. We described a patient with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and lung cancer and unusual chromosomal aberrations. **Case report.** At the same time with the diagnosis of B-cell CLL, squamocellular lung carcinoma diagnosis was established. Using interphase fluorescence *in situ* hybridization technique (FISH) we detected monosomy 12 and deletion of 13q34 occurred in the same clone. One month after the beginning of examination the patient died unexpectedly during sleep immediately before we applied a specific treatment for CLL or lung carcinoma. **Conclusion.** Simultaneous occurrence of monosomy 12 and deletion of 13q34 in a patient with B-cell CLL has been described only once before, but as a part of a complex karyotype. The prognostic significance of these abnormalities remains uncertain.

Key words:

leukemia, lymphocytic, chronic, b-cell; lung neoplasms; chromosome aberrations.

Apstrakt

Uvod. U ovom radu opisali smo slučaj bolesnika sa B-ćelijskom hroničnom limfocitnom leukemijom (HLL) i karcinomom pluća kod koga je detektovana neuobičajena hromozomska abnormalnost. **Prikaz bolesnika.** U isto vreme, kada je kod bolesnika postavljena dijagnoza HLL, dijagnostikovao je i skvamocelularan karcinom pluća. Korišćenjem tehnike fluorescentne *in situ* hibridizacije (FISH) dokazano je postojanje monozomije 12 i delecije 13q34 u istom klonu. Mesec dana nakon početka ispitivanja bolesnik je iznenada umro u snu pre primene bilo kakvog terapijskog modaliteta. **Zaključak.** Simultana pojava monozomije 12 i delecije 13q34 kod bolesnika sa B-HLL do danas je objavljena samo jednom i to kao deo kompleksnog patološkog kariotipa. Prognostički značaj ovih aberacija još uvek je nepoznat.

Ključne reči:

leukemija, b-ćelije, hronična; pluća, neoplazme; hromosomi, aberacije.

Introduction

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is a disease with variable clinical course. While some patients die within a few months after diagnosis, others survive for more than a decade.

Clinical staging systems are widely used and have been proven to be of prognostic significance. Other independent prognostic parameters are the absolute peripheral blood lymphocyte count, lymphocyte doubling time, bone marrow histology and, not the least, the presence and the type of chromosomal abnormalities¹.

The most frequent aberrations are deletions in 13q, 11q, or 17p and trisomy 12. The detection of del 17p or del 11q is associated with poor risk, while del 13q as a sole abnormality is associated with good-risk disease^{2,3}.

Also, previous studies have indicated that patients with CLL have an increased risk of subsequent cancer, in particular cancers of the skin and lung⁴.

Case report

A 69-year old man, nonsmoker, presented a two-months history of fatigue and nocturnal sweating. Physical examination showed the presence of splenomegaly and cervical, axillary and inguinal lymphadenopathies. The blood count showed: hemoglobin 15.6 g/dL, platelets $143 \times 10^9/L$, white blood cells $160 \times 10^9/L$. The differential count showed neutrophils 3%, lymphocytes 96%, and monocytes 1%.

The diagnosis of CLL was confirmed by immunophenotypic analysis, performed on peripheral blood mononuclear cells, which demonstrated the expression of mature B-

cell markers (CD19, CD22), the coexpression of CD5 and CD23 and the absence of sIg, CD79b, FMC7 and CD38 expression. Cytogenetic study was performed on lymphoid cells from peripheral blood. Unfortunately, no metaphases were found on the prepared slides.

The bone marrow aspirate was hypercellular with 80% infiltration by small lymphocytes. Trephine biopsy showed a diffuse pattern of infiltration. According to Binet staging system the patient was considered in the stage B. Ultrasonography of the abdomen showed the enlarged spleen of 160 cm with the accessory spleen 1.9×1.7 cm. Chest X-ray and computed tomography (CT) of the chest showed infiltrate in the hilar region of the right lung associated to multiple lesions in the pulmonary parenchyma. Transbronchial lung biopsy was performed and the diagnosis of squamocellular lung carcinoma was established. One month after the beginning of examination the patient unexpectedly died during sleep immediately before we applied a specific treatment for CLL or lung carcinoma. Autopsy was not performed.

Conventional karyotyping was done on the peripheral blood cell chromosome preparations by standard cytogenetic techniques. This included overnight culture of cells in RPMI 1640 medium supplemented with 20% fetal calf serum, and lipopolysaccharide (LPS) mitogen stimulation. Harvesting at 24 and 72 hours was accomplished using colchicine incubation for 40 minutes. The preparations were fixed with methanol and acetic acid in ratio of 3 to 1. Cell suspensions were dropped to air-dried clean slides. Conventional Giemsa trypsin (GTG) banding and analysis were performed. Unfortunately, no metaphases were found on the prepared slides.

The CLL FISH Probe Panel, consisting of Set 1, and Set 2, was used (Vysis, Downers Grove, IL). Probe Set 1 contains Spectrum Orange LSI p53 probe (17p13.1) and Spectrum Green, LSI ATM (11q22.3) probe. Probe Set 2 is composed of Spectrum Orange D13S319 (13q14.3) probe, Spectrum Aqua LSI13q34 (13q34) probe, and Spectrum Green CEP 12 probe which contains the D12Z3 alpha satellite sequence located at the centromere of chromosome 12. The FISH procedure was performed on peripheral blood cell chromosome preparations according to the manufacturer's instructions.

Two hundred nuclei were analyzed for each probe. The cutoff value for positivity was $> 10\%$ for monosomies of D13S319, 13q34, ATM and p53, and $> 10\%$ for trisomy 12.

The slides were examined using a Zeiss fluorescent microscope.

FISH analysis with the LSI ATM/p53 probes showed normal FISH pattern in all the analyzed cells, suggesting that deletions of both 11q22.3 and 17p13.1 regions were not present (data not shown).

FISH analysis with the D13S319/13q34/CEP12 probes showed an abnormal FISH pattern in the part of analyzed cells. Approximately 70% of nuclei were positive for monosomy 12 and 15% of 200 nuclei were positive for monosomy of 13q34 region. Nuclei with monosomy 12 and normal signal pattern for 13q14.3 and 13q34 were also detected (Figure 1), but monosomy for 13q34 locus was seen only in association with monosomy 12 (Figure 2).

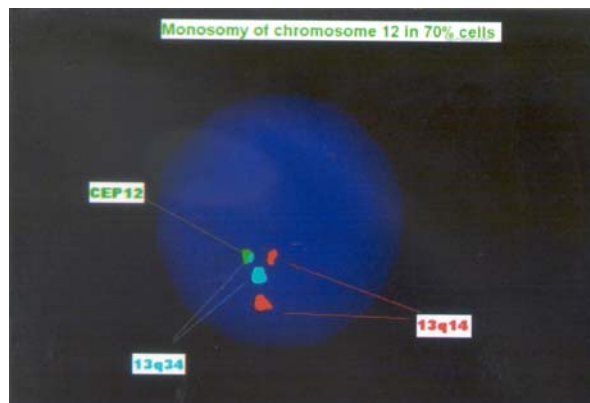


Fig. 1 – FISH result showing monosomy of 12 (labeled with Spectrum Green) and a normal signal pattern for 13q14 (Spectrum Orange) and 13q34 (Spectrum Aqua)

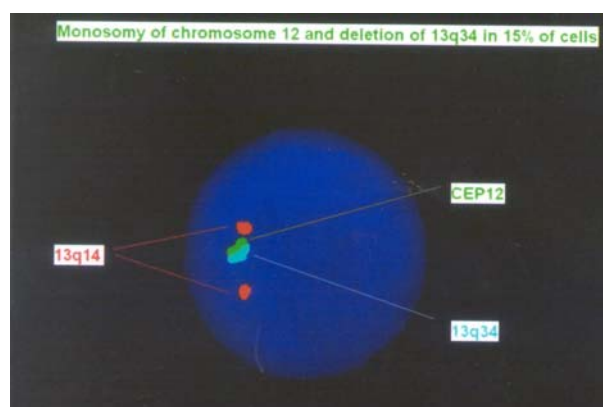


Fig. 2 – FISH result showing monosomy of 12 (labeled with Spectrum Green), deletion of 13q34 (Spectrum Aqua), and a normal signal pattern for 13q14 (Spectrum Orange)

Discussion

Chronic lymphocytic leukemia is the most common adult leukemia. Chromosomal aberrations are reported in 60% to 80% of CLL cases with the use of FISH⁵. Approximately half of patients show single abnormalities, a quarter display two abnormalities, and the remaining cases demonstrate complex chromosome changes¹⁻³.

Trisomy 12 is reported more common in atypical B-CLL than in the typical form and generally is considered as a late event in the pathogenesis of B-CLL. This abnormality is associated with poor prognosis¹.

In this patient, two pathologic clones were identified: one with monosomy 12 and one with monosomy 12 accompanied with deletion of 13q34. Since the aneuploidy of 13q34 region was not seen as a separate clone, it suggested monosomy 12 as primary phenomenon.

The combination of monosomy 12 and deletion 13q34 had been reported previously only once, in the Case Reports section of the Atlas of Genetics and Oncology⁶ in a CLL patient with a $t(1; 14; 6)$, as well as monosomy 6 and marker chromosomes. The author demonstrated that the translocation involved rearrangement of 14q32, and con-

cluded that the 14q32 rearrangement was a clinically relevant abnormality, while the exact significance of monosomy 12 and 13q34 deletion remained unknown. Several genes, possibly relevant to B-cell proliferation, including those coding for insulin-like growth factor-1, stem cell factor, as well as the murine double minute-2 (MDM2) gene and the B-cell leukemia/lymphoma 7 (BCL7) oncogene, were mapped to chromosome 12. Mainly, their role, if any, in the pathogenesis of CLL remains obscure. A small region at 12q13–15, that contains the murine double minute-2 gene (MDM-2) was indicated as possibly relevant in the pathogenesis of CLL, and overexpression of MDM-2 was identified in patients with aggressive disease^{1,7}. Several regions of chromosome arm 13q are detected where tumor-suppressor genes inactivated in head-and-neck squamous cell carcinomas may be located. One such candidate within 13q34 is the ING1 putative tumor-suppressor gene. The ING1 protein (p33) is thought to be a component of the p53 signaling pathway^{8,9}.

In non-small cell lung cancer chromosomal abnormalities are complex. Frequent losses of 3p, 6q, 8p, 9p, 9q, 13q, 17p, 18q, 19p, 21q and 22q have been reported while gains of 1p, 1q, 3q, 5p, 7p, 7q, 8q, 11q and 12q have also been common¹⁰.

Conclusion

Simultaneous occurrence of monosomy 12 and 13q34 deletion in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia was described second time, but here as the only aberrations in a patient's karyotype. The prognostic significance and underlying pathogenetic event(s) remain unknown. However, karyotypic complexity is an adverse prognostic indicator in a patient with CLL. To our knowledge, the present case is unique, with no similar case reported to date. The incidence and prognostic significance of this karyotypic evolution is difficult to assess and studies of similar cases may give additional insight into this interesting observation.

R E F E R E N C E S

1. Seiler T, Dohner H, Stilgenbauer S. Risk stratification in chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol* 2006; 33(2): 186–94.
2. Zenz T, Dohner H, Stilgenbauer S. Genetics and risk-stratified approach to therapy in chronic lymphocytic leukemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2007; 20(3): 439–53.
3. Gribben JG. Molecular profiling in CLL. *Hematology* 2008; 2008(1): 444–9.
4. Schollkopf C, Rosendahl D, Pipper C, Rostgaard K, Hjalgrim H. Risk of second cancer after chronic lymphocytic leukemia. *Int J Cancer* 2007; 121(1): 151–6.
5. Mehes G. Chromosome abnormalities with prognostic impact in B-cell. 2. chronic lymphocytic leukemia. *Pathol Oncol Res* 2005; 11: 205–10.
6. Dwivedi A, Casey T, Adhvaryu SG. A case of chronic lymphocytic leukemia (CLL) with a rare chromosome abnormality: t(1;14;6)(q21;q32;p21), a variant of t(6; 14)(p21; q32). *Atlas genet cytogenet oncol haematol* [cited 2007 August 5]. Available from: <http://AtlasGeneticsOncology.org/Reports/0614AdhvaryuID100033.html>
7. Gozzetti A, Marotta G, Lenoci M, Crupi R, Tozzoli D, Calabrese S, et al. Trisomy 12 and t(14; 22) (q32; q11) in a patient with B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Hematology* 2004; 9(5-6): 405–7.
8. Gupta VK, Schmidt AP, Pashia ME, Sunwoo JB, Scholnick SB. Multiple regions of deletion on chromosome arm 13q in head-and-neck squamous-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1999; 84(5): 453–7.
9. Sanchez-Cespedes M, Okami K, Cairns P, Sidransky D. Molecular analysis of the candidate tumor suppressor gene ING1 in human head and neck tumors with 13q deletions. *Genes Chrom Cancer* 2000; 27(3): 319–22.
10. Panani AD, Roussos C. Cytogenetic and molecular aspects of lung cancer. *Cancer Lett* 2006; 239: 1–9.

Received on July 7, 2009.
Accepted on December 11, 2009.



Mounier-Kuhn-ov sindrom

The Mounier-Kuhn syndrome

Rade Milić, Goran Plavec, Marko Stojisavljević, Ilija Tomić, Sanja Šarac

Vojnomedicinska akademija, Klinika za plućne bolesti, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Mounier-Kuhn-ov sindrom (MKS) ili traheobronhomegalija (TBM) redak je klinički i radiološki entitet nepoznate učestalosti, a u literaturi je do sada opisano oko 100 slučajeva. Karakteriše se značajnom dilatacijom traheje i bronha, ponavljanim infekcijama donjeg respiratornog trakta, kao i posledičnim bronhiektazijama i ožiljnim promenama u parenhimu pluća. Ponekad se javlja i uvećanje poprečnog kolona. Dijagnoza se obično postavlja radiološki. **Prikaz bolesnika.** Prikazana su dva bolesnika stara 77, odnosno 72 godine sa tipičnom kliničkom slikom kod kojih je dijagnoza MKS postavljena na osnovu nalaza uvećanih vazdušnih puteva na multislajсноj kompjuterizovanoj tomografiji (MSCT) grudnog koša. Poprečni dijametar traheje kod prvog bolesnika bio je 30 mm, a kod drugog 33 mm. Osim toga viđene su i komplikacije sindroma (trahealna divertikuloza kod prvog bolesnika, fibroza pluća, bulozne promene i bronhiektazije kod oba). Ispitivanjem plućne funkcije nađeni su poremećaji ventilacije opstruktivsko-restriktivnog tipa, kao i poremećaji vrednosti respiracijskih gasova u arterijskoj krvi. **Zaključak.** Dijagnostikovanje MKS često se propusti. Klinička slika je slična kao kod hronične opstruktivske bolesti pluća ili bronhiektazija. Dijagnoza je radiološka (kompjuterizovana tomografija) i predstavlja zlatni standard. Terapija je, uglavnom, simptomatska.

Ključne reči: traheobronhomegalija; dijagnoza, diferencijalna; tomografija.

Abstract

Background. The Mounier-Kuhn syndrome (MKS) or tracheobronchomegaly (TBM) is a rare condition of unknown frequency, up to now about 100 cases have been reported. It presents by marked dilatation of the trachea and major bronchi, recurrent respiratory infections and consecutive bronchiectasis and scars in lung parenchyme. Sometimes enlargement of transversal colon may be present. Diagnosis is usually made radiologically. **Cases report.** We reviewed two patients 77 and 72 years old with typical clinical presentation and enlarged upper airways, in whom diagnosis of MKS was established by chest multislice computed tomography (MSCT). Transversal diameter of trachea was 30 mm in the first patient and 33 mm in the other one. Complications of syndrome (tracheal diverticulosis in the first patient, and pulmonary fibrosis, bulous emphysema and bronchiectasis in both patients) also were seen. Lung function tests showed mixed ventilation disorder, and disturbance of respiratory gases values in arterial blood samples. **Conclusion.** The Mounier-Kuhn syndrome is rare disorder, although diagnosis is often missed. Clinical presentation is similar to chronic obstructive pulmonary disease or bronchiectasis. Computed tomography is gold standard for diagnosis. Therapy is presumably supportive.

Key words: tracheobronchomegaly; diagnosis, differential; tomography.

Uvod

Mounier-Kuhn-ov sindrom (MKS) ili traheobronhomegalija (TBM) redak je klinički i radiološki entitet nepoznate učestalosti. Postoje brojni sinonimi za ovo stanje, kao na primer trahiektazije, traheomegalija i multipli trahealni divertikulumi. Karakteriše se značajnom dilatacijom traheje i bronha, ponavljanim infekcijama donjeg respiratornog trakta, kao i posledičnim bronhiektazijama i ožiljnim promenama u parenhimu pluća. Ponekad se javlja i uvećanje poprečnog kolona^{1,2}. Traheobronhijalnu dilataciju udruženu sa infek-

cijama donjeg respiratornog trakta prvi put opisao je 1932. godine Mounier-Kuhn³, dok je termin traheobronhomegalija uveden 1962. od strane Katz i sar.⁴. Obično se ispoljava u trećoj i četvrtoj deceniji života, sa predominacijom muškog pola (95%)⁵, češće kod afro-amerikanaca. Etiologija je nepoznata. Rane autopsijske studije sugerisale su kongenitalne defekte glatkih mišića traheje i glavnih bronha⁶. Iako je poznata udruženost sa Ehlers-Danlosovim sindromom u odraslih i *cutis laxa* u dece⁷, većina bolesnika nema nijednu od ovih bolesti. Genetsku predispoziciju sugerise pojava TBM kod blizanaca.

Histološki postoji atrofija ili odsustvo elastičnih vlakana i istanjenost glatkih mišića traheje i glavnih bronha uz normalan kalibar bronha 4. i 5. generacije. Slabost vezivnog tkiva doводи do trahealne divertikuloze⁸, a dilatirani vazdušni putevi vode u neefikasan mehanizam kašlja sa poremećajem mukociliarnog klirensa. Posledica toga je inflamacija koja, udružena sa proširenim i istanjenim disajnim putevima, vodi u rekurentne pneumonije i fibrozu. Bronhiektazije nisu glavna odlika bolesti, ali mogu nastati zbog ponavljanih infekcija.

Dijagnoza se obično postavlja radiološki nalazom uvećanih vazdušnih puteva (tabela 1).

Prikaz slučaja

Prvi prikazani bolesnik bio je muškarac, star 77 godina, pušač oko 60 paklo/godina. Zadnjih godinu dana imao je otežano disanje, koje se pojačavalo pri minimalnoj fizičkoj aktivnosti. Ambulantno je lečen od hronične opstruktivske bolesti pluća primenom inhalacijskih bronhodilatatora. Od perioda adolescencije bolovao je od čestih infekcija donjih disajnih puteva. U kliničkom nalazu bio je lako dispnoičan u miru, ispoljene periferne cijanoze, bačvastog grudnog koša,



Sl. 1 – Radiografija pluća i srca 77-godišnjeg bolesnika sa Mounier-Kuhn-ovim sindromom: zadebljanje pleure desno uz torakalni zid, kao i obostrano u plućnim vrhovima i gornjim plućnim poljima mrljaste, delom konfluentne senke sa suspektim rasvetljenjima uz manji pleuralni izliv desno

Tabela 1
Dijagnostički kriterijumi za traheobronhomegaliju sa relativnim dijametrima vazdušnih puteva u milimetrima⁹

Pol	Dijametar (mm)		
	traheja (transverzalni/sagitalni)	levi glavni bronh	desni glavni bronh
Muškarci	25/27	18,4	21
Žene	21/23	17,4	19,8

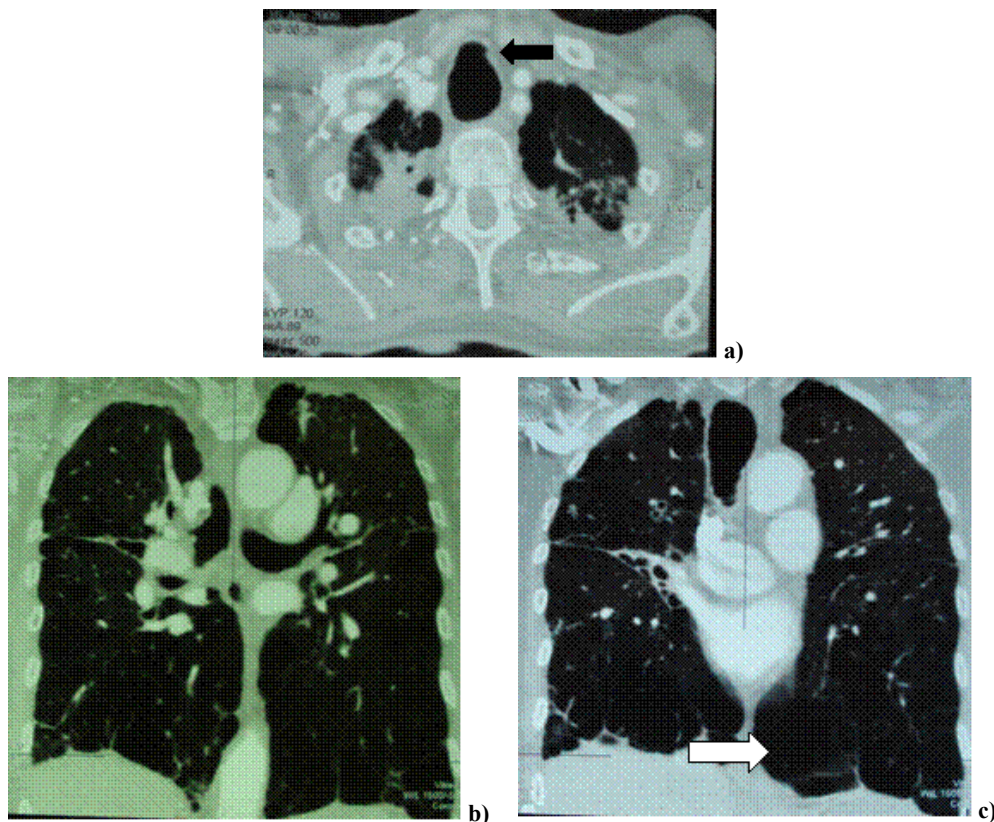
auskultacijom nad plućima čuo se oslabljen disajni šum uz produžen ekspirijum. Laboratorijske analize bile su u granicama referentnih vrednosti. Ispitivanjem plućne funkcije nađene su smetnje ventilacije mešoviteg tipa sa dominacijom opstrukcije umereno teškog stepena [*forced expiratory volume in one second* (FEV1) 55%; *forced vital capacity* (FVC) 58%; FEV1/FVC 68%]. U arterijskoj krvi postojala je hipoksemija i hiposaturacija teškog stepena uz laku hipokapniju i normalnu pH vrednost [*partial pressure of oxygen* (pO₂) 48 mmHg; *oxygen saturation* (sO₂) 86%, *partial pressure of carbon dioxide* (pCO₂) 33 mmHg]. Na radiografiji grudnog koša viđeno je zadebljanje pleure desno uz zid grudnog koša, kao i obostrano u plućnim vrhovima i gornjim plućnim poljima mrljaste, delom konfluentne senke sa suspektim rasvetljenjima, uz manji pleuralni izliv desno (slika 1).

Na multislajсноj kompjuterizovanoj tomografiji (MSCT) grudnog koša viđene su dilatacija traheje i glavnih bronha, bronhiektazije, fibrozne promene u plućima difuzno, najizraženije u vrhovima, znaci buloznog emfizema uz pleuralni izliv sa desne strane. Poprečni dijametar traheje bio je oko 30 mm, a uzdužni oko 40 mm, dok je poprečni dijametar desnog glavnog bronha bio oko 25 mm, a levog oko 20 mm (slika 2 a, b i c). Bolesnik je lečen inhalacijskim bronhodilatatorima, parenteralnim glikokortikoidima i kontinuiranom kiseoničnom terapijom, na čiju primenu su prestale subjektivne tegobe i došlo je do poboljšanja parametara plućne funkcije.

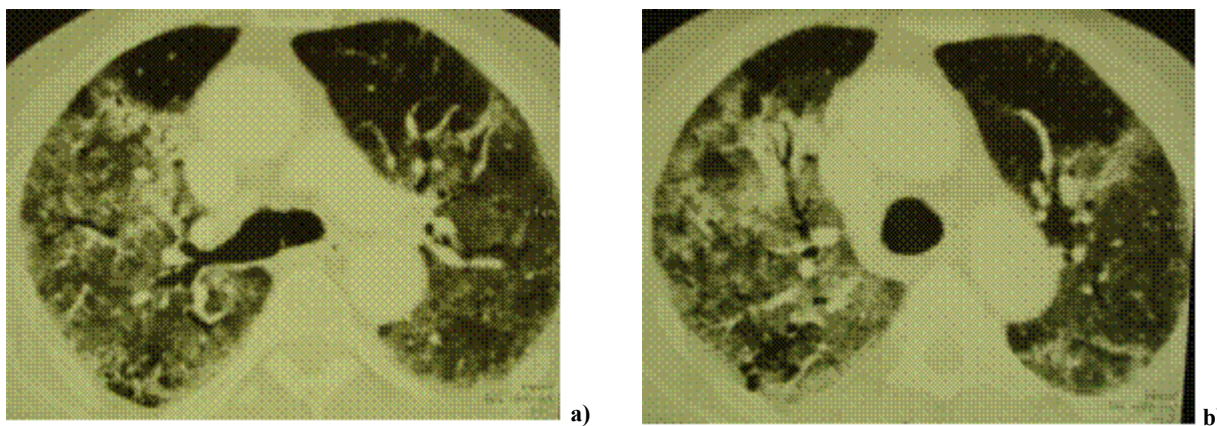
Drugi prikazani bolesnik bio je muškarac, star 72 godine, pušač oko 40 paklo/godina. Primljen je zbog febrilnosti, otežanog disanja, gušenja, opšte slabosti, malaksalosti i bolova u trbuhu što je trajalo mesec dana. U ličnoj anamnezi naveo je ishemijsku bolest srca i da je dva puta lečen od upale pluća. Prema kliničkom nalazu bio je dispnoičan u miru, febrilan (38,5 °C), auskultatorno nad plućima obostrano čuo se oslabljen disajni šum uz kasnoinspirijumske pukote nad donjim polovinama. U laboratorijskim analizama nađena je ubrzana sedimentacija (35 mm/1 h), povišen broj leukocita (14 × 10⁹/L) sa predominacijom neutrofila (88%), povišene vrednosti fibrinogena (8 mg/L), C-reaktivnog proteina (95 mg/L) i azotnih materija (urea 16 mmol/L, kreatinin 154 mmol/L). Spirometrijski nalaz pokazao je mešovite smetnje ventilacije teškog stepena (FEV1 38%, FVC 51%, FEV1/FVC 58%). U arterijskoj krvi nađena je hipoksemija i hiposaturacija srednje teškog stepena uz hipokapniju i znake metaboličke acidoze (pO₂ 52 mmHg, sO₂ 88%, pCO₂ 29 mmHg, pH 7,29, BE-8,4).

Na MSCT grudnog koša viđena je dilatacija vazdušnih puteva uz bronhiektazije, fibrozne i bulozne promene u parenhimu obostrano. Poprečni dijametar traheje bio je 33 mm (slika 3 a i b).

Irigografijom i kolonoskopijom nađeni su multipli divertikulumi u debelom crevu, sa znacima divertikulitisa. Primenjeno je lečenje, kao i u prvom slučaju, uz antibiotsku terapiju (ceftriakson) što je dovelo do smanjenja respirator-



Sl. 2 – Multislajсна kompjuterizovana tomografija (MSCT) grudnog koša istog bolesnika kao na sl. 1.
 a) značajno proširenje traheje sa poprečnim dijametrom 30 mm i suspektim divertikulom (crna strelica) uz fibrozne promene u oba plućna vrha;
 b) i c) koronalni preseći: proširenje traheje i glavnih bronha, velike bule u parenhimu (bela strelica), fibrozne promene, pleuralni izliv desno



Sl. 3 a i b – Multislajсна kompjuterizovana tomografija (MSCT) grudnog koša 72-godišnjeg bolesnika sa Mounier-Kuhn-ovim sindromom: dilatacija vazdušnih puteva uz bronhiektazije, fibrozne i bulozne promene u parenhimu obostrano (poprečni dijametar traheje 33 mm)

nih tegoba i poboljšanja parametara plućne funkcije. U daljem toku došlo je do razvoja akutnog abdomena, te je primenjeno hirurško lečenje (intraoperativno je nađena perforacija divertikula u debelom crevu).

Diskusija

U radu smo prikazali dva slučaja koji ispunjavaju kriterijume za dijagnozu MKS. Oba bolesnika bila su muškog pola, što se slaže sa podacima iz literature (predominancija muškog pola – 95%)⁵. Karakteristična respiratorna simpto-

matologija ispoljila se u osmoj deceniji života, što nije tipično. Dijagnoza je postavljena MSCT pregledom grudnog koša, a osim uvećanja vazdušnih puteva nađene su i komplikacije sindroma (trahealna divertikuloza kod prvog bolesnika i fibroza pluća, bulozne promene i bronhiektazije kod oba).

U literaturi se može pronaći oko 100 opisanih slučajeva. S obzirom da je klinička slika slična hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća, prava incidencija ovog sindroma je verovatno veća.

S obzirom na nespecifičnu kliničku sliku, dijagnoza se postavlja radiološki. Radiografija grudnog koša može biti dovoljna, ako je traheja značajno dilatirana, ali je obično pot-

rebna i kompjuterizovana tomografija (KT) radi preciznog merenja dijametra vazdušnih puteva i procene komplikacija. Originalni vodiči za dijagnozu MKS bili su bazirani na radiografiji grudnog koša, dok su sa pojavom KT prihvaćeni dijagnostički kriterijumi za desni glavni bronh: transversalni dijametar preko 15 mm, a za levi preko 20 mm¹⁰.

Ranije se u dijagnostici koristila i bronhografija, a navodi se podatak da se kod 0,5–1,5%^{4,11} urađenih bronhografija nađe TBM. U Klinici za plućne bolesti Vojnomedicinske akademije u Beogradu, u periodu od 1981. do 1992. godine, urađeno je 396 bronhografija i nađena su četiri slučaja TBM, što iznosi 1,01%¹¹.

Testovi plućne funkcije često pokazuju opstruktivske smetnje ventilacije, a kod izražene fibroze javljaju se i restriktivski poremećaji, što je nađeno i kod naših bolesnika.

Terapija je uglavnom simptomatska. Mere fizikalne terapije, kao što je posturalna drenaža, pomažu u uklanjanju sekreta. Primena adekvatnih antibiotika važna je tokom egzacerbacije infekcije. Nema studija koje bi pokazale efikasnost inhalacijskih bronhodilatatora ili glikokortikoida. U uznapredovalim slučajevima mogu se koristiti trahealni stentovi^{12,13}.

Zaključak

Mounier-Kuhn-ov sindrom redak je poremećaj, mada se dijagnostikovanje često propusti. Klinička slika slična je kao kod hronične opstruktivske bolesti pluća ili bronhiektazija. Dijagnoza je radiološka – KT predstavlja zlatni standard. Terapija je uglavnom simptomatska.

L I T E R A T U R A

1. *Danić V.* Pulmonary diseases. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1984; 83–514.
2. *Smith DL, Withers N, Holloway B, Collins JV.* Tracheobronchomegaly: an unusual presentation of a rare condition. *Thorax* 1994; 49(8): 840–1.
3. *Mounier-Kuhn P.* Dilatation de la trachee: constatations, radiographiques et bronchoscopies. *Lyon Med* 1932; 150: 106–9.
4. *Katz I, Levine M, Herman P.* Tracheobronchomegaly: The Mounier-Kuhn syndrome. *AMJR* 1962; 88: 1084–94.
5. *Schwartz M, Rossoff L.* Tracheobronchomegaly. *Chest* 1994; 106: 1589–90.
6. *Spencer H.* Congenital abnormalities of the lung: congenital tracheobronchomegaly. In: *Spencer H*, editors. *Pathology of the lung*. 4th ed. Oxford, UK: Pergamon Press; 1985. p. 129–30.
7. *Aaby GV, Blake HA.* Tracheobronchomegaly. *Ann Thorac Surg* 1966; 2: 64–70.
8. *Himalstein MR, Gallagher JC.* Tracheobronchomegaly. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1973; 82: 223–7.
9. *Wolfgang Dabner ED.* Radiology review manual. 2nd ed. USA, NY: Lippincot William and Wilkins; 1993.
10. *Falconer M, Collins DR, Feeney J, Torreggiani WC.* Mounier-Kuhn syndrome in an older patient. *Age Ageing* 2008; 37(1): 115–6.
11. *Aćimović S, Popović D, Mrđa V, Ninković M.* Tracheobronchomegaly-Mounier-Kuhn syndrome. *Pneumon* 1994; 32: 173–82. (Serbian)
12. *Giannoni S, Benassai C, Allori O, Valeri E, Ferri L, Dragotto A.* Tracheomalacia associated with Mounier-Kuhn syndrome in the intensive care unit: treatment with Freitag stent. A case report. *Minerva Anestesiol* 2004; 70: 651–9.
13. *Pilavaki M, Anastasiadou K, Vlachojanni E, Drosos H, Petridis A, Drevelengas A.* Tracheobronchomegaly (Mounier-Kuhn syndrome): roentgen findings and tracheal stent instrumentation. *Pneumologie* 1995; 49(10): 556–8. (German)

Primljen 14. IX 2009.
Prihvaćen 28. I 2010.



X Kongres Udruženja toksikologa Srbije

X Congress of the Association of Toxicologists of Serbia

U prelepom ambijentu turističkog kompleksa na Paliću kod Subotice, od 22. do 25. septembra 2010. godine, održan je X kongres Udruženja toksikologa Srbije sa međunarodnim učešćem. Na kongresu je izloženo oko 150 radova iz različitih oblasti toksikologije i srodnih disciplina.

Kongres je svečano otvoren u Gradskoj kući u Subotici s plenarnim predavanjem dosadašnjeg predsednika Evropskog udruženja toksikologa (EUROTOX), prof. dr Jyrki Liesivouria iz Finske, pod nazivom „*Significance of toxicology in education, regulation and daily life*“. U njemu je prof. Liesivouri ukazao na rizike po zdravlje stanovništva širom sveta od različitih vrsta štetnosti i zadatke koji se postavljaju pred toksikologiju kao struku i nauku s posebnim naglaskom na unapređenje obrazovanja i zakonske regulative u ovoj oblasti.

Posle njega, predsednik naučnog odbora X kongresa Udrženja toksikologa Srbije, brigadni general, doc. dr Veljko Todorović, kroz predavanje „Toksikologija u Srbiji – istorijat i perspektive“, osvrnuo se na najvažnije događaje, pojedince i institucije koji su odigrali presudnu ulogu u formiranju toksikologije, kao posebne naučne discipline na ovim prostorima. Posebno je istakao ulogu vojnih toksikologa u tom procesu jer je, upravo, zahvaljujući njima, jugoslovenska i srpska toksikologija postala prepoznatljiva i uvažavana širom sveta. Kao glavne pravce razvoja toksikologije u Srbiji u narednom periodu naveo je: intenzivniji rad u obrazovanju naučnog podmlatka u toksikologiji, preventivno delovanje i unapređenje prehospitalnog zbrinjavanja akutno otrovanih.

Prvi radni dan kongresa započeo je uvodnim predavanjem člana predsedništva Internacionalne unije toksikologa (IUTOX), prof. dr Mumtaza Iscana iz Turske, pod nazivom „*Present position and objectives of Interantional Union of Toxicologists (IUTOX): Problems facing toxicologists in Europe*“. Govoreći o radu i zadacima IUTOX-a, on je posebno istakao značaj ovogodišnjeg prijema Udruženja toksikologa Srbije, kao punopravnog člana u EUROTOX i IUTOX, čime se otvara mogućnost pristupa fondovima ovih međunarodnih toksikoloških udruženja namenjenih obrazovanju i usavršavanju mladih toksikologa.

Dalji rad kongresa odvijao se u sekcijama koje su obuhvatile sve oblasti toksikologije: eksperimentalnu, kliničku, analitičku, profesionalnu, forenzičku, veterinarsku, regulatornu i ekotoksikologiju. Jedna sekcija bila je specijalno posvećena toksikologiji pesticida zbog njihovog velikog toksikološkog značaja. Takođe, kao posebna sekcija izdvojene su i slobodne teme sa sadržajima vezanim za neželjena dejstva lekova.

Pored usmenih i poster prezentacija u okviru gore pomenutih sekcija, održana su i tri radna stola posvećena: 1. zakonskoj regulativi u oblasti toksikologije; 2. obrazovanju i naučnoistraživačkom radu u toksikologiji i 3. hemijskim akcidentima.

Toksikolozi iz Vojnomedicinske akademije, prvenstveno oni iz Centra za kontrolu trovanja, imali su niz veoma zapaženih izlaganja na ovom kongresu pokazavši, još jednom, da su lideri u svojim oblastima i da s ponosom nastavljaju tradiciju posleratnih vojnih toksikologa koji su dali neprocenljiv doprinos razvoju toksikologije kod nas.

U skladu sa Statutom Udruženja toksikologa Srbije, za vreme trajanja kongresa održana je Generalna skupština Udruženja na kojoj je izabrano novo predsedništvo na čelu sa prof. dr Vesnom Matović, redovnim profesorom Toksikološke hemije na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Primajući novu dužnost, prof. Matović je, u ime novog rukovodstva Udruženja, istakla da će njihov budući rad biti usmeren na bolje pozicioniranje toksikologije u našem obrazovnom i naučnom sistemu i učvršćivanje statusa Udruženja toksikologa Srbije na međunarodnom nivou.

Da je rad Udruženja toksikologa Srbije već međunarodno priznat videlo se i po broju prisutnih učesnika iz drugih zemalja, prvenstveno onih sa prostora bivše SFRJ. Bila je to prilika da se prodube već postojeći i uspostave novi kontakti koji će, nesumnjivo, rezultovati zajedničkim projektima i saradnjom u rešavanju svih izazova sa kojima se savremeni čovek danas suočava nastojeći da očuva svoju radnu i životnu sredinu.

X kongres Udruženja toksikologa Srbije ispunio je sva očekivanja organizatora, kao i učesnika kongresa. O njegovom kvalitetu govore reči pohvale prisutnih učesnika i gostiju, ali i ocena Zdravstvenog saveta koji je, na osnovu uvida u sadržaj glavnih tema, kao i biografije predavača po pozivu, kongresu dodelio najveći broj bodova koji se može dodeliti jednom domaćem stručnom i naučnom skupu.

X kongres Udruženja toksikologa Srbije potvrdio je, još jednom, da je toksikologija u Srbiji, uprkos teškoćama koje prate naše društvo u celini, uspeła da održi zavidan naučni i stručni nivo sledeći svetske trendove u toj oblasti.

prof. dr Silva Dobrić
Institut za naučne informacije,
Vojnomedicinska akademija
Beograd



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД
ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА
Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија
Тел/факс: +381 11 2669689
vmains2@hotmail.com
vmains2@eunet.yu

Пристап чланцима публикованим у часопису Војносанитетски преглед у *pdf* формату

По узору на велике издавачке куће у свету које публикују и часописе из области биомедицине као и раширену праксу *on line* доступности медицинске периодике и чланака преко *Interneta* у *pdf* формату (програм *Adobe Reader*) и Војносанитетски преглед, пратећи савремене трендове издаваштва и доступности у електронској форми, нуди свим заинтересованима чланке у *pdf* формату публиковане од 2002. године до данас. Од 2002. године часопис је доступан преко *EBSCO* базе података у *pdf* формату, али је мали број установа у Србији претплаћен на ову медицинску научноинформацијску базу.

Сви заинтересовани могу преузети жељени чланак у *pdf* формату, из часописа који је доступан преко сајта ВМА: <http://www.vma.mod.gov.rs/vsp>

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Priprema rada

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

1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

2. Apstrakt i ključne reči

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

3. Tekst članka

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

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

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

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

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

Literatura

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

Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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

Tabele

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

Ilustracije

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

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

Skraćenice i simboli

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

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

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

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

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

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

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

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

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

Tables

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

Illustrations

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

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

Abbreviations and symbols

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

Detailed Instructions are available at the web site: www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/instructions_to_authors.pdf.



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@EUnetr.rs
vmavsp@hotmail.com

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2010. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@EUnetr.rs
vmavsp@hotmail.com

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2010. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljanke i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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

