

TJMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

YU ISSN 0350-2899

VOL. 38 (2013. GODINA)

ZAJEČAR

BROJ 3



TIMOČKI MEDICINSKI GLASNIK

ODGOVORNI UREDNIK

dr Emil Vlajić

GLAVNI UREDNIK

Prim dr sci. med. Željka Aleksić

POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA

dr Miljan Jović

TEHNIČKI UREDNIK

dr Saška Manić

ČLANOVI UREĐIVAČKOG ODBORA

Dr sci. med. Slađana Anđelić
Doc. dr Goran Bjelaković
Prof. dr Vidojko Đorđević
Prof. dr Slobodan Ilić
Doc. dr Vladimir Jakovljević
Prof. dr Biljana Kocić
Prof. dr Zoran Krstić
Prof. dr Lazar Lepšanović
Prof. dr Branko Lović
Prof. dr Dragan Micić
Prof. dr Nebojša Paunković
Prof. dr Žarko Ranković
Doc. dr Bojana Stamenković
Mr. sci. med. Vesna Živojinović

LEKTORI

Srpski jezik: Doc. dr Dejan Milutinović
Engleski jezik: Nataša Arandelović, profesor

Časopis izlazi četiri puta godišnje.

Mišljenjem Republičkog sekretarijata za kulturu broj 413-982/76-02a od 5. novembra 1976. godine da je publikacija iz oblasti stručne literature, oslobađa se plaćanja poreza na promet.

VLASNIK I IZDAVAČ

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar
web adresa: www.sldzajecar.org.rs

ADRESA REDAKCIJE

Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

ADRESA ELEKTRONSKE POŠTE (E-MAIL)

tmglasnik@gmail.com

WEB ADRESA

www.tmg.org.rs

TEKUĆI RAČUN

(Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar)
205-167929-22

ŠTAMPA

Spasa, Knjaževac

TIRAŽ

500 primeraka

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik / odgovorni urednik Emil Vlajić ; glavni urednik Željka Aleksić. - God. 1, br. 1 (1976)- .
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac : Spasa). - 30 cm

Dostupno i na:

<http://www.tmg.org.rs>. -

Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik

COBISS.SR-ID 5508610

S A D R Ž A J

ORIGINALNI RADOVI

Goran Savić, Amela Iriškić, Dijana Đurić, Vojo Buzadžija

LOKACIJA LEZIJE I RAZUMIJEVANJE GOVORA BOLESNIKA NAKON
MOŽDANOG UDARA.....112

Sanja Drača

LATERALIZACIJA LEZIJE KAO FAKTOR FUNKCIONALNOG OPORAVKA
BOLESNIKA SA PRVIM UNILATERALNIM MOŽDANIM UDAROM.....119

Vladimir Mitov, Zoran Perišić, Aleksandar Jolić, Tomislav Kostić

UTICAJ POLOŽAJA PEJSMEJKER ELEKTRODE U DESNOJ KOMORI NA
STABILNOST ELEKTRODE.....125

PREGLED LITERATURE

Aleksandar Aleksić, Željka Aleksić, Saška Manić, Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Dušan Vešović

PREDIKTORI ISHODA MEDIKAMENTNE TIROSUPRESIVNE TERAPIJE KOD
PACIJENATA SA GREJVSOM BOLEŠĆU.....133

ISTORIJA MEDICINE

Петар Пауновић

ДР МИЋО МИЋОВИЋ, ПРВИ УПРАВНИК ХИГИЈЕНСКОГ ЗАВОДА У
ЗАЈЕЧАРУ.....142

Винка Репач, Бранислава Станимиров

ОКУЛИСТИ СРЕДЊЕГ БАНАТА.....148

PRIKAZ KNJIGE

Olivera Radulović

MKF – MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA FUNKCIONISANJA,
NESPOSOBNOSTI I ZDRAVLJA.....150

SAOPŠTENJA

IZVEŠTAJ SA 8. SRPSKOG KONGRESA O ŠEĆERNOJ BOLESTI.....152

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

Goran Savić, Amela Iriškić, Dijana Đurić, Vojo Buzadžija
 LESION LOCATION AND SPEECH UNDERSTANDING IN STROKE PATIENTS112

Sanja Drača
 LATERALITY OF LESION AS A FACTOR OF FUNCTIONAL RECOVERY OF
 PATIENTS AFTER THE FIRST-EVER UNILATERAL STROKE119

Vladimir Mitov, Zoran Perišić, Aleksandar Jolić, Tomislav Kostić
 THE EFFECT OF RIGHT VENTRICLE PACEMAKER LEAD POSITION ON LEADS
 STABILITY.....129

REVIEW ARTICLE

Aleksandar Aleksić, Željka Aleksić, Saška Manić, Vladimir Mitov, Aleksandar Jolić, Dušan Vešović
 PREDICTORS OF THYROSUPPRESSIVE DRUG THERAPY OUTCOME IN PATIENTS
 WITH GRAVES' DISEASE.....133

HISTORY OF MEDICINE

Petar Paunović
 DR MIČO MIČOVIĆ, THE FIRST MANAGER OF THE HYGIENE INSTITUTE IN
 ZAJEČAR.....142

Vinka Repac, Branislava Stanimirov
 THE OCULISTS OF CENTRAL BANAT, A Short Historical Review.....148

BOOK REVIEW

Olivera Radulović
 ICF - INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY
 AND HEALTH.....150

REPORT.....152

UDK 616.831-005.1-06 ; 616.89-008.434

ISSN 035-2899, 38(2013) br.3 p.112-118

LOKACIJA LEZIJE I RAZUMIJEVANJE GOVORA BOLESNIKA NAKON MOŽDANOG UDARA

LESION LOCATION AND SPEECH UNDERSTANDING IN STROKE PATIENTS

Goran Savić, Amela Iriškić, Dijana Đurić, Vojo Buzadžija

ZAVOD ZA FIZIKALNU MEDICINU I REHABILITACIJU "DR. MIROSLAV ZOTOVIĆ" BANJA LUKA, REPUBLIKA SRPSKA, BOSNA I HERCEGOVINA

Sažetak: Govorna oštećenja uzrokovana moždanim udarom (MU) umanjuju sposobnost izražavanja i razumijevanja govora, te čitanja i pisanja. Radom se želi utvrditi povezanost lokacije moždane lezije nakon MU sa sposobnošću razumijevanja govora i jezika kod bolesnika oštećene komunikacije. Veličina ispitivane grupe je 135 bolesnika. Korišćen je subtest procjene razumijevanja govora *Boston Diagnostic Aphasia Examination* (BDAE) tokom prvih dva mjeseca nakon MU. Prosječna starost ispitivane grupe je 66,8 godina. Veća je zastupljenost muškog pola. Lezije mozga su locirane na 35 lokalizacija. Sposobnost auditivnog razumijevanja riječi i jezika je u prosjeku 61,5%; auditivnog razumijevanja dijelova tijela 66,55%; razumijevanja naloga 59,11%; razumijevanje kompleksnog ideacionog materijala 51,91%. Najbrojniji pacijenti uzorka su bili pacijenti sa lezijama lijeve velikomoždane hemisfere koji su ujedno postigli i najslabije rezultate. Najzastupljenije su bile lezije lijeve hemisfere lokalizovane: frontotemporalno, frontoparijetotemporalno, parijetotemporalno, temporalno, „zone irigacije ACM”, temporookcipitalno, frontoparijetalno, frontalno i insula. Rezultati auditivnog razumijevanja govora i jezika zavise od lokalizacije moždane lezije. Bolesnici sa oštećenjem temporalnog režnja izolovano ili u kombinaciji sa oštećenjima susjelih regija postigli su najslabije rezultate.

Ključne reči: afazija, moždani udar, lokacija moždanog oštećenja, govorni poremećaji

Summary: Damages of speech caused by stroke (stroke) reduce ability to express and understand speech, reading and writing. Aim of the research is to determine the relationship between brain lesion location after stroke, with ability to understand speech and language in patients with damaged communication. The sample is 135 patients. For estimation of understanding of speech Boston Diagnostic Aphasia Examination (BDAE), during the first two months after the stroke, was used. The average age of patients was 66.8 years. Males are prevalent than female. Brain lesions are found at 35 locations. Capacity for auditory comprehension of words is 61.5% in average; auditory understanding of body parts is 66.55%; understanding of orders is 59.11%, and understanding of complex ideational material is 51.91%. The most frequent in the sample were patients with lesions of the left cerebrum hemisphere who also achieved the weakest results. The most frequent were lesions of left hemisphere sites: front temporal, front parietal temporal, parietal temporal, temporal, "area irrigation ACM", temporal occipital, frontal parietal, frontal and insula. Results of auditory comprehension of speech and language depends on the location of brain lesions. Patients with damage to the temporal lobe of the brain, in isolation or in combination with neighboring regions, achieve the lowest test scores.

Keywords: aphasia, stroke, location of brain impairment, speech disorders

UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija definiše moždani udar (MU) kao naglo razvijanje kliničkih znakova fokalnog (ili globalnog) poremećaja moždanih funkcija, sa simptomima koji traju 24 sata ili duže, ili vode u smrt, bez drugog jasnog uzroka, osim znakova oštećenja krvnih sudova.

Epidemiološka istraživanja jasno osvjetljavaju sadašnjost u pogledu učestalosti MU kao i njegovih posljedica za sveukupno somatsko, socijalno i psihičko zdravlje sa prevalencom od 518 na 100 000 stanovnika; MU se javlja kod 75% osoba

starijih od 65 godina i predstavlja 12-14% uzroka smrtnosti. 33% bolesnika sa MU umire u prvoj godini, 22% zahtjeva tuđu njegu i pomoć, a 20% smještaj u stacionarne ustanove. Afazija je najraširenija neuropsihološka posljedica moždanog udara, sa prevalencom od oko jedne trećine svih pacijenata u akutnoj fazi, a postoje podaci i o većoj učestalosti [1].

Dženifer Dej (Jennifer Cheeseman Day) navodi da postojeći statistički podaci ukazuju da će u dolazećem periodu porasti broj ljudi sa moždanim udarom, a u okviru toga i broj ljudi sa oštećenjem govorno jezičke komunikacije [2].

Adresa autora: Goran Savić, Ul. Slatinska 11; Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina;

E-mail: sakogo@blic.net

Rad primljen: 11. 6. 2013. Rad prihvaćen: 9. 10. 2013. Elektronska verzija objavljena: 30.12.2013.

Afazija je poremećaj nastao oštećenjem dijelova mozga odgovornih za govor i jezik koji se kod većine ljudi nalaze u lijevoj moždanoj hemisferi. Poremećaj umanjuje sposobnost izražavanja i razumijevanja jezika, te čitanja i pisanja. Afazija može nastati zajedno s poremećajima govora poput dizartrije ili apraksije, koja je posljedica oštećenja mozga. Afazija je poremećaj procesiranja jezika koji je uzrokovan disfunkcijom oštećenih dijelova mozga gdje dolazi do prekida procesa dvosmjerne komunikacije, između misli i jezika. Bolesnici nisu u stanju pretvarati neverbalne slike (misli) u jezičke simbole i gramatičke relacije koje čine jezik. U većini slučajeva i obrnuti smjer procesa je oštećen, bolesnik čuje riječ, ali ne može od nje sačiniti neverbalnu sliku koja odgovara značenju te riječi [3].

Oštećenja lijeve donje frontalne regije koreliraju sa teškoćama jezičke fluentnosti, gramatičnosti i sintakse, a oštećenja lijeve hemisfere temporalne regije koreliraju sa teškoćama razumijevanja reči. Neuroanatomska osnova jezičkog razumijevanja i produkcije govora je složena i uključuje auditivni ulaz, jezičko dekodiranje u temporalnom režnju, analize u parijetalnoj regiji, sklapanje izraza u frontalnom režnju, duž kortikobulbarnog puta, kapsule internog i moždanog stabla, uz modulatorne efekte bazalnih ganglija i malog mozga [4].

Cilj ovog rada je u definisanju odnosa lokalizacije oštećenja mozga utvrđene CT-om i NMR-om, sa sposobnošću razumijevanje govora i jezika kod bolesnika oštećene verbalne komunikacije, upućenih na logopedsku procjenu i tretman.

METODOLOGIJA

U istraživanju je posmatrana grupa bolesnika sa govorno jezičkim poremećajima nakon moždanog udara i neurološkog liječenja, veličine 135 bolesnika, uključenih u logopedsku procjenu tokom prvih 60 dana od nastanka MU na Neurološkom odjeljenju ZZMR „Dr M. Zotović” u B. Luci, u periodu mart-septembar 2011. god. Bolesnici su testirani subtestovima auditivnog razumijevanja riječi, dijelova tijela, naloga i kompleksnog ideacionog materijala *Bostonskog dijagnostičkog testa za afazije* (BDAE). U obradi, analizi i interpretaciji podataka korišćene su metode deskriptivne statistike programskog paketa *SPSS for Windows*, v. 12.

REZULTATI

Prosjeck starosti ispitivane grupe bolesnika je 66,8 godina. Odnos polova u uzorku je 59,3 % : 40,7 % u korist muškog pola. Prosječan broj dana od nastanka MU do testiranja razumijevanja govora je 29,1 dan.

Tabela br. 1 Struktura ispitivane grupe bolesnika u odnosu na stranu moždanog oštećenja

| Oštećena moždana hemisfera | Broj pacijenata | Procenat |
|----------------------------|-----------------|----------|
| Lijeva | 62 | 45.9 |
| Desna | 16 | 11.9 |
| Obe | 45 | 33.3 |
| Nepoznato | 12 | 8.9 |
| U k u p n o | 135 | 100.0 |

Podaci iz tabele br. 1 pokazuju dominaciju lijeve moždane hemisfere u govorno jezičkoj funkciji jer je najveći broj bolesnika sa govorno jezičkim poremećajima ispitivane grupe imao

oštećenu lijevu, ili obe moždane hemisfere. Samo je manji broj bolesnika ispitivane grupe imao oštećenu desnu moždanu hemisferu.

Tabela br. 2 Uzrok koji je doveo do moždane lezije ispitivane grupe bolesnika

| Tip MU | Broj pacijenata | Procenat |
|---|-----------------|----------|
| Ishemija | 94 | 69,6 |
| <i>Haemorrhagia intracerebralis</i> (HIC) | 20 | 14,8 |
| Nepoznat podatak | 10 | 7,4 |
| Ishemija i HIC | 5 | 3,7 |
| Ishemija i atrofija | 2 | 1,5 |
| Ishemija i SAH | 1 | 0,7 |
| Atrofija | 1 | 0,7 |
| HIC i tumor cerebri | 1 | 0,7 |
| Subarahnoidalna haemorrhagia (SAH) | 1 | 0,7 |
| U k u p n o | 135 | 100 |

Kao što se vidi iz tabele br. 2 najveći broj bolesnika ispitivane grupe kao uzrok moždanog udara imao je ishemijski, bilo kao pojedinačan uzrok ili u kombinaciji sa intracerebralnom hemoragijom,

subarahnoidalnom hemoragijom ili tumorom. Za 10 bolesnika u anamnestičkim podacima nije bilo podataka o uzroku moždanog udara.

Tabela br. 3 Registrovan komorbiditet ispitivane grupe prije nastanka moždanog udara

| Prisutan komorbiditet | Broj pacijenata | Procenat |
|-----------------------|-----------------|--------------|
| Jedno oboljenje | 81 | 60.0 |
| Dva i više oboljenja | 45 | 33.3 |
| Nedostaju podaci | 9 | 6.7 |
| U k u p n o | 135 | 100.0 |

Iz tabele 3 se vidi da su skoro svi bolesnici (izuzev tri bolesnika) u anamnestičkim podacima imali registrovano najmanje jedno oboljenje, a trećina ispitivane grupe je imala registrovana dva i više oboljenja. Najčešće zastupljena pojedinačna oboljenja bila su srčana oboljenja, arterijska hipertenzija (HTA) i diabetes mellitus. U grupi bolesnika sa dva i više oboljenja javlja se najčešće prisutna kombinacija ova tri navedena oboljenja.

Lezije su registrovane na 35 različitih lokalizacija. Najbrojnije su bile multifokalne žarišne lezije (24,44% ispitivane grupe), slijedi 8,88 % bolesnika bez podataka o lokalizaciji oštećenja. Lezije lijeve hemisfere su najviše lokalizovane: parijetalno, frontoparijetalno, temporalno, parijeto-temporalno, para i/ili supraventrikularno i frontoparijetotemporalno; „lezija područja irigacije ACM”, te drugim manje zastupljenim lokalizacijama, kako je prikazano u tabeli br. 4.

Tabela br. 4. Prosječno postignut rezultat na pojedinim subtestovima auditivnog prepoznavanja govora i jezika u odnosu na lokalizaciju moždane lezije kod bolesnika sa oštećenjima lijeve strane mozga

| Lokalizacija lezije lijeve strane mozga | N (% uzorka) | Prosječno postignut rezultat na pojedinim subtestovima auditivnog prepoznavanja govora i jezika u odnosu na lokalizaciju moždane lezije kod bolesnika sa oštećenjima lijeve strane mozga | | | |
|---|--------------|--|-----------------|--------|-----------------------------------|
| | | Riječi | Dijelova tijela | Naloga | Kompleksnog ideacionog materijala |
| Frontalno lijevo | 2 3,2% | 24,00 | 8,00 | 7,50 | 5,50 |
| Parijetalno lijevo | 11 17,7% | 59,36 | 15,81 | 12,00 | 8,04 |
| Temporalno lijevo | 8 12,9% | 21,50 | 5,62 | 4,12 | 2,62 |
| Frontoparijetalno lijevo | 9 14,5% | 28,00 | 8,88 | 5,00 | 2,88 |
| Frontotemporalno lijevo | 2 3,2% | 2,00 | 1,00 | 1,50 | ,00 |
| Parijetotemporalno lijevo | 6 9,7% | 9,33 | 5,00 | 4,00 | 1,16 |
| Frontoparijetotemp. lijevo | 5 8,1% | 6,80 | 2,60 | 1,80 | 1,60 |
| Parijetooccipitalno lijevo | 1 1,6% | 59,00 | 13,00 | 9,00 | 8,50 |
| Temporooccipitalno lijevo | 2 3,2% | 26,25 | 7,00 | 4,50 | 2,50 |
| Parijetooccipitotemp. lijevo | 1 1,6% | 60,00 | 14,00 | 6,00 | 5,50 |
| Para i/ili supraventrik. lijevo | 5 8,1% | 43,60 | 14,20 | 10,20 | 7,10 |
| Supratentorijalno lijevo | 1 1,6% | 72,00 | 17,00 | 12,00 | 8,50 |
| Insula lijevo | 2 3,2% | 36,00 | 8,50 | 7,50 | 4,50 |
| Irigacija ACM lijevo | 3 4,8% | 22,00 | 6,66 | 4,00 | 3,16 |
| Bazalne ganglije lijevo | 2 3,2% | 50,00 | 15,50 | 10,50 | 5,25 |
| Pons lijevo | 2 3,2% | 67,00 | 20,00 | 13,50 | 11,00 |
| Prosječan rezultat dijela grupe sa lezijama lijeve strane mozga | 62 100,00% | 33,10 | 9,62 | 6,82 | 4,44 |
| Maksimalno moguć broj bodova na pojedinim subtestovima | | 72,00 | 20,00 | 15,00 | 12,00 |
| Prosječan rezultat za cijelu ispitivanu grupu | 135 | 44,10 | 13,31 | 8,86 | 6,23 |

Iz tabele br. 4 se vidi koliko oštećenja dijelova lijeve moždane hemisfere mogu uticati na funkciju auditivnog razumijevanja. Od svih bolesnika ispitivane grupe, samo je jedan sa moždanim oštećenjem lokalizovanim supratentorijalno lijevo, auditivno prepoznao sve riječi. Dva su bolesnika, sa

moždanim oštećenjem lokalizovanim na ponsu lijevo, auditivno prepoznala sve dijelove tijela. Složenije govorno jezičke strukture (naloge i kompleksni ideacioni materijal) nijedan bolesnik sa lijevostranim moždanim oštećenjem auditivno nije prepoznao u cijelosti.

Tabela br. 5. Prosječno postignut rezultat na pojedinim subtestovima auditivnog prepoznavanja govora i jezika u odnosu na lokalizaciju moždane lezije kod bolesnika sa oštećenjima obe strane mozga

| Lokacija lezije obe strane mozga | N (% uzorka) | Prosječno postignut rezultat na pojedinim subtestovima auditivnog prepoznavanja govora i jezika u odnosu na lokalizaciju moždane lezije kod bolesnika sa oštećenjima obe strane mozga | | | |
|--|--------------|---|-----------------|--------|-----------------------------------|
| | | Riječi | Dijelova tijela | Naloga | Kompleksnog ideacionog materijala |
| Multifokalne lezije | 33 73,3% | 53,30 | 15,69 | 10,36 | 7,50 |
| Bazalne ganglije obostrano | 2 4,4% | 47,00 | 18,50 | 9,00 | 9,25 |
| Hipertenzivna encefalopatija | 2 4,4% | 59,75 | 20,00 | 13,50 | 10,75 |
| Supratentorijalno obostrano | 1 2,2% | 34,00 | 17,00 | 9,00 | 8,50 |
| Parijetalno obostrano | 1 2,2% | 70,00 | 17,00 | 12,00 | 8,00 |
| Paraventrikularno obostrano | 2 4,4% | 64,00 | 18,00 | 13,50 | 7,75 |
| Pons | 2 4,4% | 62,50 | 19,50 | 12,00 | 10,50 |
| Medula oblongata | 1 2,2% | 72,00 | 20,00 | 15,00 | 12,00 |
| Cerebellum obostrano | 1 2,2% | 62,00 | 19,00 | 9,00 | 8,50 |
| Prosječan rezultat dijela grupe sa lezijama obe strane mozga | 45 100,00% | 54,74 | 16,51 | 10,73 | 8,02 |
| Maksimalno moguć broj bodova na pojedinim subtestovima | | 72,00 | 20,00 | 15,00 | 12,00 |
| Prosječan rezultat za cijelu ispitivanu grupu | 135 | 44,10 | 13,31 | 8,86 | 6,23 |

Bolesnici sa obostranim moždanim oštećenjima su imali nešto bolje rezultate u odnosu na grupu sa lijevostranim oštećenjima. U ovoj grupi je postojao veći broj bolesnika sa multifokalnim lezijama koje su najčešće zahvatale nekoliko moždanih lokalizacija obostrano. U zavisnosti od lokalizacije lezija i oštećenja dijelova mozga odgovornih za govorno jezičku funkciju, postizani su i različiti rezultati testiranja. Najveći broj ovih bolesnika na svim subtestovima auditivnog razumijevanja imao je nadprosječan uspjeh u odnosu na cijelu ispitivanu grupu. Samo je jedan bolesnik ove grupe bolesnika prepoznao sav testovni materijal.

Podaci o lokalizaciji moždane lezije nedostajali su za 12 bolesnika ili 8,88% ispitivane grupe.

Bolesnici sa oštećenjima desne moždane hemisfere imali su najbolje rezultate testiranja. Postizali su natprosječan rezultat u odnosu na cijelu ispitivanu grupu bolesnika sa govorno jezičkim poremećajima, pogotovo u odnosu na bolesnike sa lijevostranim moždanim oštećenjima.

DISKUSIJA

Istraživanjem smo pokušali saznati u kojoj mjeri je oštećena funkcija razumijevanja govora i jezika, kod bolesnika sa prisutnim govorno jezičkim poremećajima nakon moždanog udara upućenih na logopedsku procjenu i tretman, u odnosu na lokalizaciju moždanog oštećenja utvrđenog CT-om i NMR-om.

Na uzorku od 681 pacijenta, sa ili bez govorno jezičkih poremećaja, tokom 2009. god. u ZZMR „Dr M. Zotović” u B. Luci, nađeno je da su lokacije moždanih oštećenja, topografski raspoređene na različitim dijelovima mozga. Oštećenja su približno jednako zastupljena na lijevoj i desnoj strani mozga, manjim dijelom obostrano. Značajno govorno jezičko oštećenje je imalo 37 % uzorka [5].

Vojislava Bugarski i sar. su istraživali povezanost lokacije moždane lezije i kognitivnog statusa kod akutnog ishemičkog MU na uzorku od 40 bolesnika u akutnoj fazi MU. Ustanovljeno je da egzekutivne funkcije i govor pokazuju značajnu povezanost sa skupom prediktora koji se odnose na lokalizaciju moždanih lezija.

Tabela br. 6. Prosječno postignut rezultat na pojedinim subtestovima auditivnog prepoznavanja govora i jezika u odnosu na lokalizaciju moždane lezije kod bolesnika sa oštećenjima desne strane mozga

| Lokalizacija lezije desne strane mozga | N (% uzorka) | Prosječno postignut rezultat na pojedinim subtestovima auditivnog prepoznavanja govora i jezika u odnosu na lokalizaciju moždane lezije kod bolesnika sa oštećenjima desne strane mozga | | | |
|--|--------------|---|-----------------|--------|-----------------------------------|
| | | Riječi | Dijelova tijela | Naloga | Kompleksnog ideacionog materijala |
| Putamen desno | 2 12,5% | 72,00 | 19,50 | 15,00 | 9,50 |
| Supratentorijalno desno | 1 6,3% | 4,00 | 14,00 | 3,00 | ,00 |
| Frontalno desno | 1 6,3% | 72,00 | 16,00 | 12,00 | 10,50 |
| Parijetalno desno | 1 6,3% | 26,00 | 19,00 | 9,00 | 7,50 |
| Frontoparijetalno desno | 1 6,3% | 34,00 | 18,00 | 15,00 | 5,00 |
| Parijetotemporalno desno | 1 6,3% | 66,00 | 16,00 | 9,00 | 7,50 |
| Frontoparijetotempor. desno | 1 6,3% | 56,00 | 20,00 | 6,00 | 10,00 |
| Para i/ili supraventrikular. desno | 4 25,0% | 67,75 | 19,75 | 13,50 | 10,25 |
| Bazalne ganglije desno | 2 12,5% | 60,50 | 20,00 | 13,50 | 10,25 |
| Cerebellum desno | 2 12,5% | 60,00 | 19,50 | 15,00 | 7,75 |
| Prosječan rezultat dijela grupe sa lezijama desne strane mozga | 16 100,00% | 57,12 | 18,75 | 12,18 | 8,53 |
| Maksimalno moguć broj bodova na pojedinim subtestovima | | 72,00 | 20,00 | 15,00 | 12,00 |
| Prosječan rezultat za cijelu ispitivanu grupu | 135 100% | 44,10 | 13,31 | 8,86 | 6,23 |

Globalna moždana atrofija je značajan parcijalni prediktor postignuća u svim domenama kognitivnog statusa, dok je veći stepen globalne moždane atrofije povezan s lošijim postignućem u svakom od ispitivanih domena. Mješovite (kortikalni-supkortikalne lezije) i unilateralne lezije se izdvajaju kao značajni parcijalni prediktori u domenu govora, gdje je veći stepen mješovitih i unilateralnih lezija povezan s lošijim postignućem u domenu govora [6].

Infarkti u oblasti susticanja srednje velikomozdane arterije sa prednjom ili zadnjom velikomozdanom arterijom rjeđe dovode do afazije [7].

Analizom podataka o lateralizaciji moždane lezije kod bolesnika ispitivane grupe, našli smo da su moždana oštećenja bila najviše lokalizovana na lijevoj, manje na obe, a najmanje na desnoj moždanoj hemisferi (tabela br. 1).

Dobijeni rezultati potvrđuju naše ranije istraživanje, kao i istraživanja drugih autora, da, najčešće, oštećenja lijeve moždane hemisfere dovode do govorno jezičkih poremećaja [5,8].

Obostrana oštećenja su nađena kod 45 bolesnika sa najčešće zastupljenim multifokalnim lezijama (tabela br. 5). Kod ovih bolesnika nađena su moždana oštećenja na obe strane mozga različitog stepena.

Lezije desne strane mozga zastupljene su kod 16 bolesnika ispitivane grupe. Najčešće su bile lokalizovane para i/ili supraventrikularno, na bazalnim ganglijama, putamenu i cerebelumu i na 6

drugih lokacija desne strane mozga kako je prikazano na tabeli br. 6. U ovoj grupi su uglavnom, po pravilu, bili zastupljeni pacijenti sa blažim govorno jezičkim poremećajima. Izuzetak je bio pacijent sa lezijom lokalizovanom supratentorijalno desno, koji je premorbidno kao dominantnu koristio lijevu ruku, pa je velika vjerovatnoća dominantnosti desne hemisfere i kod govorno jezičke funkcije. Ta činjenica objašnjava njegov slab rezultat na testiranju auditivnog razumijevanja.

Rezultati testiranja pokazuju da je auditivno razumijevanje testovnog materijala kod najvećeg broja ove grupe bolesnika bilo relativno uspješno uz već pomenuti izuzetak. To je posljedica očuvanosti kortikalnih i subkortikalnih regija dominantne moždane hemisfere (lijeve hemisfere). Ovi pacijenti su imali govornih problema ekspresivnog tipa, uglavnom pojavu dizartričnog govora. Naravno, ovo zahtjeva dublju i opsežniju analizu što će biti tema nekog našeg sljedećeg istraživanja.

Dobijeni rezultati potvrđuju da vaskularna oštećenja lijeve hemisfere velikog mozga, koja uzrokuju govorno jezičke poremećaje, uglavnom obuhvataju peri-Silvijeve korteks i subkortikalne strukture (bazalne ganglije, kapsulu internu i paraventrikularnu bijelu masu) koje napaja srednja velikomozdana arterija.

Prosječno auditivno razumijevanje govornog materijala kod svih grupa bolesnika bilo je najuspješnije na subtestu „Auditivnog razumijevanja dijelova tijela”, a najslabije na subtestu „Audi-

ktivnog razumijevanja kompleksnog ideacionog materijala” (tabele br. 4, br. 5 i br. 6). Najjednostavniji zadaci su bili na subtestu „Auditivnog razumijevanja dijelova tijela”, a najsloženiji na subtestu „Auditivnog razumijevanja kompleksnog ideacionog materijala”.

Prosječan rezultat „auditivnog razumijevanja riječi” ispitivane grupe je 44,1 bod ili 61,25% testa, od maksimalno mogućeg rezultata od 72 boda. Test se sastojao u tome da je bolesnik nakon izgovorene test reči trebao istu slušno prepoznati i pokazati sliku koja je adekvatna izgovorenoj reči. Riječi su se odnosile na slova, geometrijske figure, predmete, radnje, brojeve i boje. Najslabije rezultate su imali bolesnici sa lezijama lijeve hemisfere lokalizovanim: frontotemporalno, frontotemporaloparijetalno, parijetotemporalno, temporalno, lezijama „područja irigacije ACM lijevo”, frontalno itd. (tabela br. 4). Uočava se da je većina bolesnika sa oštećenjem temporalnog režnja izolovano ili u kombinaciji sa oštećenjima susjelih regija postigla najslabije rezultate što se slaže sa nalazima i stavovima drugih istraživača [3, 4, 7, 8].

U grupi bolesnika sa obostranim moždanim lezijama, samo je jedan bolesnik sa obostranim supratentorijalnim lezijama postigao ispod prosječan rezultat u odnosu na cijelu ispitivanu grupu. Rezultati koji su postignuti posljedica su lokalizacije i obima oštećenih moždanih regija (tabela br. 5).

Bolesnici sa lezijama desne moždane hemisfere imali su natprosječne rezultate u odnosu na cijelu grupu. Izuzetak su bila tri bolesnika koja su imala moždane lezije lokalizovane: frontoparijetalno, supratentorijalno i parijetalno desno (tabela br. 6). Jedan od ovih bolesnika je bio „lijevoruk”, odnosno dominantna moždana hemisfera mu je bila desna. Pretpostavljamo da je ta hemisfera bila dominantna i kod govorno jezičke funkcije jer je taj bolesnik na testiranju postigao izrazito loše rezultate.

Razumijevanje imenovanih dijelova tijela je varijabla u kojoj su bolesnici imali najviše uspjeha. Test se sastojao u tome da, nakon imenovanja određenog dijela tijela od strane ispitivača, bolesnik treba da prepozna i pokaže imenovani dio tijela. Cijela grupa bolesnika je postigla prosjek za auditivno razumijevanje imenovanih dijelova tijela od 66,55% u odnosu na maksimalno moguće postignuće od 20 bodova. Najslabije rezultate imali su bolesnici sa lezijama lijeve hemisfere lokalizovanim: frontotemporalno, frontotemporaloparijetalno, parijetotemporalno, temporalno, „lezije na području irigacije ACM lijevo”, temporookcipitalno, fron-

talno, lezije područja insule lijevo i dr, kako je prikazano na tabeli br. 4.

Bolesnici sa obostranim oštećenjima mozga na varijabli auditivnog razumijevanja imenovanih dijelova tijela postigli su iznad prosječne rezultate u odnosu na cijelu grupu. Samo je jedan bolesnik postigao rezultat manji od 80% subtesta (tabela br. 5).

Svi bolesnici sa lezijama desne hemisfere mozga imali su visoko postignuće auditivnog razumijevanja dijelova tijela. U ovoj grupi najslabiji rezultat je imao bolesnik sa supratentorijalnom lezijom desne hemisfere dok su ostali bolesnici sa lezijama desne moždane hemisfere prepoznali između 80-100% govornog materijala (tabela br. 6). Dobijeni rezultati potvrđuju vodeću ulogu lijeve moždane hemisfere u procesima auditivnog razumijevanja govora.

Na subtestu razumijevanja naloga postignuti su slabiji rezultati u odnosu na prva dva subtesta. Prosjek razumijevanja naloga ispitivane grupe je 59,11% testovnog materijala. Rezultati kod bolesnika sa lezijama lijeve hemisfere mozga bili su, po pravilu, ispod prosjeka cijele grupe.

Na ovom testu, maksimalno mogući rezultat iznosio je 15 bodova. Bolesnici su trebalo auditivno prepoznati pet naloga. Složenost naloga u testu raste od nivoa jednostavnih ka složenim. Najveći deo bolesnika je prepoznao jednostavne naloge, a samo mali broj najsloženije.

Bolesnici sa obostranim lezijama mozga su imali postignuće u rasponu od 60% – 100% testa. Većina bolesnika sa desnostranim lezijama mozga imala je uspješnost od 60% – 100% naloga.

Dobijeni rezultati su u skladu sa stavom Golubović S. da djelimično izvršavanje višestrukih naloga bolesnika sa prisutnim govorno jezičkim poremećajima pokazuje da obim i složenost sintaksičke konstrukcije kojom se nalog konstruiše utiče na uspješno razumijevanje i izvršavanje verbalnog zahtjeva zbog nemogućnosti zadržavanja svih elemenata iskaza u verbalnom pamćenju [8].

„Kompleksni ideacioni materijal” je ispitivana grupa bolesnika najslabije razumjela uz prosjek uspješnosti od 41,53% testa.

Na ovom testu maksimalno se moglo ostvariti 12 bodova. Test se sastojao od auditivnog razumijevanja složenijih verbalnih iskaza, odnosno kraćih priča čije je razumijevanje zahtjevalo prisustvo pažnje, kratkoročne memorije, razumijevanja govornog materijala, odnosno logičko povezivanje dijelova priče. Nakon pročitano teksta bolesnik je trebao odgovoriti na postavljeno pitanje u vezi sa sadržajem teksta i na taj način pokazati stepen razumijevanja sadržaja iskaza ili priče.

Najslabije rezultate su postigli bolesnici sa lijevostranim moždanim lezijama. Od 62 bolesnika, 53 su postigla ispod prosječan rezultat u odnosu na cijelu grupu. Rezultat testa za ovu grupu bolesnika se kretao između 0 – 36,66% razumijevanja kompleksnog ideacionog materijala. Preostalih 9 bolesnika sa lokalizacijama oštećenja na lijevoj moždanoj hemisferi je imalo natprosječan rezultat u odnosu na cijeli uzorak koji se kretao u granicama između 47,33 – 73,33% razumijevanja testovnog materijala.

Uspješnost bolesnika sa obostrano lociranim lezijama mozga na ovom subtestu se kretala od 0 – 80 %, u zavisnosti od lokalizacija i obima moždanih lezija. Većina bolesnika sa lezijama desne strane mozga imala je postignuće u razumijevanju kompleksnog ideacionog materijala u rasponu od 0 – 69,99 %.

Veći broj bolesnika iz grupe sa desnostranim i obostranim moždanim lezijama je razumio jednostavne jezičke strukture. Na dijelovima koji su imali složenije jezičke strukture i koji su zahtjevali dužu pažnju, prisustvo kratkoročne memorije, te auditivno razumijevanje izgovorenih riječi i povezivanje njihovog značenja, rezultati su bili slabiji ili su bolesnici bili potpuno bezuspješni.

ZAKLJUČAK

U ispitivanoj grupi bolesnika sa moždanim udarom najčešća su lijevostrana, nešto manje obostrana, a najrjeđa desnostrana moždana oštećenja.

Auditivno razumijevanje govornog materijala uspješnije je na testovima auditivnog razumijevanja dijelova tijela i riječi, u odnosu na složenije testove auditivnog razumijevanja naloga i kompleksnog ideacionog materijala.

Bolesnici sa lezijama lijeve velikomoždane hemisfere imaju ispod prosječne rezultate, a bolesnici sa lezijama desne hemisfere natprosječne rezultate razumijevanja govora u odnosu na prosječan rezultat cijele grupe, a pogotovo u odnosu na prosječno postignute rezultate bolesnika sa lezijama lijeve moždane hemisfere. Rezultati auditivnog razumijevanja govora i jezika zavise od lokalizacije i obima moždane lezije.

LITERATURA

1. Raičević R. „Moždani udar – epidemija koja traje”. *Vojnosanitetski pregled* 2009; vol 66. br.10:777-8.
2. Day JC. *National population projections*. 2001. US. Census Bureau. [online] Available from: <http://www.census.gov/population/www/pop-profile/natproj.html>. Accessed Marth 20, 2012.
3. Kirshner S. Howard, Howard A Crystal (eds), *Aphasia*, [online] www.eMedicineSpecialties.com Behavioral Neurology and Dementia, 17 srpanj 2009, <http://emedicine.medscape.com/article/1135944-overview>. Accessed February 19, 2012.
4. Vuković M. *Tretman afazija*. Univerzitet u Beogradu, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Beograd, 2008. god.
5. Savić G, Iriškić A. „Afazija kao posljedica moždanih oštećenja”, Zbornik radova, 2. Kongres psihologa BiH sa međunarodnim učešćem, Banja Luka, 2011. str. 295-309.
6. Bugarski V, Semnic M, Semnic R, Pavlović D, „Povezanost lokalizacije lezije i kognitivnog statusa kod akutnog ishemičkog moždanog udara”, *Psihologija*, 2009, vol.42 (3), str. 393-410
7. Sinanović O, Vidović M, Smajlović Dž. „Najčešći neuropsihološki poremećaji u akutnom cerebrovaskularnom infarktu”. *Liječ Vjesnik* 2006; 128 (supl 6):20-1.
8. Golubović S. *Afaziologija*, Defektološki fakultet Univerziteta u Beogradu, BIG štampa, 1996. god.

UDK 616.831-005.1-036.82

ISSN 035-2899, 38(2013) br.3 p.119-124

LATERALIZACIJA LEZIJE KAO FAKTOR FUNKCIONALNOG OPORAVKA BOLESNIKA SA PRVIM UNILATERALNIM MOŽDANIM UDAROM

LATERALITY OF LESION AS A FACTOR OF FUNCTIONAL RECOVERY OF PATIENTS AFTER THE FIRST-EVER UNILATERAL STROKE

Sanja Drača

VISOKA ŠKOLA STRUKOVNIH STUDIJA, KRUŠEVAC

Sažetak: Cilj: Cilj ove prospektivne studije je utvrditi značaj lateralizacije lezije na funkcionalni oporavak bolesnika sa prvim hemisfernim moždanim udarom. Metode: U istraživanje je uključeno 80 desnorukih bolesnika u subakutnoj fazi posle prvog hemisfernog MU, starosti 20-80 godina. Od ukupnog broja bolesnika 40 (50%) bolesnika je imalo moždani udar u desnoj hemisferi, i 40 (50%) bolesnika u levoj hemisferi velikog mozga. Prema kategoriji moždanog udara, 59 (74%) bolesnika je imalo cerebralnu ishemiju, a 21 (26%) intracerebralnu hemoragiju. Primenjena je baterija testova za procenu motornog i funkcionalnog oporavka: test procene motornog oštećenja ruke – *Motor Status Scale*, test upotrebe paretične ruke u aktivnostima dnevnog života – *Chedoke Arm and Hand Activity Inventory*, test pokretljivosti bolesnika – *Rivermead Mobility Index* i test procene nezavisnosti u aktivnostima dnevnog života – *Barthel Index*. Rezultati: Između grupa bolesnika sa lezijom u levoj, odnosno u desnoj velikomoždanoj hemisferi, nije registrovana značajna razlika u stepenu neurološkog deficita po prijemu, niti u parametrima funkcionalnog oporavka po završetku rehabilitacije. Posle dodatne selekcije bolesnika diferenciranjem lokalizacije lezije (kortikalno/subkortikalno), registrovan je značajno ($p < 0.01$) bolji motorni i funkcionalni oporavak ruke i veći stepen nezavisnosti u aktivnostima dnevnog života, kao i značajno ($p < 0.05$) bolja pokretljivost bolesnika sa lezijom u korteksu dominantne leve hemisfere u odnosu na bolesnike sa lezijom u korteksu subdominantne desne hemisfere. Zaključak: Rezultati ove studije ukazuju na značaj lateralizacije lezije u funkcionalnom oporavku bolesnika posle prvog hemisfernog moždanog udara.

Cljučne reči: Lateralizacija, moždani udar, funkcionalni oporavak

Summary: Objective: this prospective study evaluates the effects of stroke lateralization-related differences on functional recovery after the first-ever hemispheric stroke. Materials and methods: The total of eighty right-handed patients (20-80 years of age) were enrolled prospectively. These individuals were in the subacute phase of their first, single unilateral stroke. Forty (50 %) patients had a stroke in the left hemisphere, and forty (50 %) patients had a stroke in the right hemisphere of the cerebrum. The degree of neurological deficit was quantified by the National Institutes of Health Stroke Scale. 59 patients (74%) had cerebral ischemia and 21 (26%) had an intracerebral hemorrhage. Functional outcome was assessed by the Motor Status Scale, Chedoke Arm and Hand Activity Inventory, Rivermead Mobility Index and Barthel Index. Results: at the time of hospital admission there was no significant difference in clinical stroke severity between patients with right- or left-sided stroke. At discharge from rehabilitation, there was no significant difference in motor and functional recovery between patients with lesion in the right hemisphere or in the left hemisphere. However, we registered significant ($p < 0.01$) advantage in motor and functional recovery of paretic arm and independence in activities in daily living, as well as a significant ($p < 0.05$) advantage in mobility, in patients with lesion in the cortex of dominant left hemisphere compared to patients with lesion in cortex of subdominant right hemisphere. Conclusion: Our paper emphasizes the association of laterality of cerebral lesion with the post-stroke functional recovery.

Keywords: lateralization, stroke, functional recovery

UVOD

Poslednjih decenija pažnja istraživača je usmerena ka istraživanju cerebralne asimetrije koja podrazumeva veći kapacitet jedne hemisfere u dostizanju pojedinih veština. Koncept cerebralne lateralizacije se odnosi na anatomske, fiziološke i bihevioralne razlike između desne hemisfere (DH) i leve hemisfere (LH) velikog mozga. Navedeni kon-

cept obuhvata dve, čini se, nezavisne osovine, označene kao «jačina» i «pravac» cerebralne lateralizacije [1, 2]. O «jačini» lateralizacije se govori pri razmatranju interhemisferične povezanosti i komunikacije, tj. koliko informacija hemisfere «dele» prilikom obrade, dok je «pravac» lateralizacije određen organizacijom unutar hemisfere, tj. unutar

koje hemisfere se izvesna informacija efikasnije i brže obrađuje.

Jedno od prvih razmatranja funkcionalne asimetrije ljudskog mozga potiče iz 1865. godine, kada je francuski lekar P. Broca izneo detaljan post-mortem opis oštećenja LH kod bolesnika sa afazijom [3]. Studije o DH se pojavljuju nešto kasnije, izučavajući, npr, topografsku orijentaciju 1876. godine [4] ili dominantnost u percepciji prostora 1923. godine [5]. DH je dominantna za vizuo-spacijalne aspekte motorike, prepoznavanje oblika, analizu spoljnog prostora i orijentaciju u prostoru, za muzičke i umetničke sposobnosti i emocionalnu obradu (doživljavanje i ispoljavanje emocija i prepoznavanje tuđih emocija), kao i u kontroli nekih autonomnih funkcija [6]. LH je dominantna za motorne funkcije, kao i za govor/komunikaciju i verbalnu memoriju [7].

Savremeni radovi o asimetriji motornih funkcija, odnosno uspešnijem izvođenju motornih radnji dominantnom rukom, izučavaju genetsku kontrolu dominantnosti ruke [8], kao i složenost mehanizama kortikalne kontrole dominantnosti ruke [9, 10]. Primenom transkranijalne magnetne stimulacije pokazano je da je kortikalni prag za izvođenje pokreta viši za nedominantnu ruku [9]. Primenom funkcionalne nuklearne magnetne rezonance na zdravim desnorukim ispitanicima utvrđeno je da aktivnost istostranog primarnog motornog polja (M1) pri izvođenju pokreta rukom odražava ne samo istostranu inervaciju preko neukrštenih vlakana kortikospinalnog trakta, već i transkalozalnu inhibiciju kontrolu iz podudarnog kortikalnog polja suprotne hemisfere [9]. U literaturi su prisutna dva modela asimetrije motornih funkcija koji se međusobno ne isključuju: prvi se zasniva na intrahemisferičnoj specijalizovanosti, a drugi na razlici u transkalozalnoj inhibiciji između dve motorne kore [11, 12]. Od značaja je istaći i istraživanja polno specifičnih razlika u cerebralnoj asimetriji [13].

Cilj ovog istraživanja je analiza značaja lateralizacije lezije za funkcionalni oporavak bolesnika sa prvim hemisfernim moždanim udarom (MU), uzimajući u obzir značajan broj prethodnih kliničkih studija koje su većinom pokazale razlike u funkcionalnom ishodu između bolesnika sa MU lateralizovanim u levoj ili desnoj hemisferi velikog mozga [14-16].

BOLESNICI I METODE

Svi bolesnici u subakutnoj fazi prvog moždanog udara (MU) lokalizovanog u desnoj, odnosno levoj hemisferi velikog mozga, hospitalizovani tokom tri godine na odeljenju neuroreha-

bilitacije Klinike za rehabilitaciju «Dr M. Zotović», Beograd, uzeti su u razmatranje za uključivanje u prospektivnu studiju otvorenog tipa. Srednje vreme od početka bolesti do prijema u ovu ustanovu je iznosilo 91.7 dana. Bolesnici su tokom akutne faze bolesti bili hospitalizovani na odeljenjima neurologije više klinika, gde je na osnovu istorije bolesti, kliničkog pregleda i neuroradioloških nalaza na kompjuterizovanoj tomografiji ili nuklearnoj magnetnoj rezonanci mozga postavljena dijagnoza akutnog MU. Po prijemu na rehabilitaciju, kod svih bolesnika je izvršen neurološki pregled, logopedsko i neuropsihološko testiranje. Stepenn neurološkog deficita je kvantitativno izražen skorom na skali za MU Nacionalnog Instituta za zdravlje (National Institutes of Health Stroke Scale- NIHSS) [17]. Na osnovu neuroradiološkog nalaza izvršena je dodatna selekcija bolesnika diferenciranjem: lateralizacije lezije, lokalizacije lezije (kortikalno/subkortikalno) i kategorije MU (ishemije ili hemoragije).

Za uključivanje bolesnika u studiju, primenjeni su sledeći kriterijumi: prvi hemisferni MU u subakutnoj fazi, oba pola, starost 20-80 godina, prisustvo hemiplegije/hemipareze, tj. unilateralnog oštećenja motorne funkcije gornjeg i donjeg ekstremiteta, i da su bolesnici desnoruki. Iz studije su isključeni bolesnici sa: istorijom prethodnog MU, multifokalnim MU, istorijom prethodnog psihijatrijskog oboljenja, težim kognitivnim oštećenjem i težim poremećajem govora (afazija) koji onemogućava testiranje. Za povlačenje iz studije su primenjeni kriterijumi: bilo koji vid pogoršanja osnovnog oboljenja i bilo koji simptom ili somatsko oboljenje koje može dovesti do ugrožavanja života ili na bilo koji način ugroziti dobrobit bolesnika uključenog u studiju.

Svi bolesnici su rehabilitovani prema planu rehabilitacije dizajniranom od strane istog fizijatra. Plan je započet unutar 24 sata od prijema bolesnika i sastojao se iz kineziterapije, radne terapije i, ukoliko je postavljena indikacija, logopedskog tretmana. Program rehabilitacije je sproveden 5 dana u sedmici tokom 6-8 sedmica. Svi uključeni bolesnici su završili program. Parametri funkcionalnog oporavka su procenjivani po završetku plana rehabilitacije, u proseku 5,5 meseci po nastanku MU (opseg 3,5-6 meseci). Svaki bolesnik je bio upoznat sa ciljevima istraživanja i dao je svoj pristanak.

Istraživanje je sprovedeno u skladu sa etičkim standardima Helsinške deklaracije iz 1975. godine.

Instrumenti istraživanja

Klinička procena dominatnosti ruke je vršena kliničkim testom (Kimurova i Vandervulfova, 1970.god.) koji se sastoji iz 8 pitanja koja se odnose na upotrebnost lateralizovanost ruke. Ispitanici se klasifikuju kao desnoruki ili levoruki, ukoliko jednom rukom rade najmanje 6 od 8 radnji [18].

Testovi funkcionalnog oporavka

Kod svih bolesnika primenjena je baterija testova kojom se procenjuje stepen motornog i funkcionalnog oporavka bolesnika posle MU i prisustvo sekvela.

1. Procena motornog oštećenja ruke – Motor Status Scale (MSS)

MSS skala za procenu motornog oštećenja gornjeg ekstremiteta [19] bazirana je na pouzdanim temeljima Fugl-Majerova (Fugl-Meyer) skale. Ovom skalom izdvajaju se pokreti ramena, lakta, podlaktice i šake. MSS za rame/lakat/podlakticu (R/L) procenjuje i gradira 12 pokreta ramena i 5 pokreta lakta, kao i mogućnost bolesnika da održi 5 položaja ramena i 1 položaj lakta. MSS za zglob ručja/šaku (R/Š) procenjuje i gradira 3 pokreta zgloba ručja i 15 pokreta šake, kao i 3 funkcionalna zadatka izvršena šakom. MSS R/L koristi za gradaciju pokreta skalu od 6 bodova, a za procenu održavanja položaja skalu od 2 boda, dok MSS R/Š koristi za gradaciju pokreta skalu od 3 boda. Maksimalan skor za MSS je 82, za MSS R/L je 40, a za MSS R/Š je 42. Veći skorovi ukazuju na manji stepen motornog oštećenja ruke.

2. Procena funkcionalnog oporavka ruke – Chedoke Arm and Hand Activity Inventory (CAHAI)

CAHAI upitnik je dizajniran kao validan, relevantan i objektivni test koji procenjuje funkcionalni oporavak paretične ruke i šake u smislu nezavisnosti u vršenju aktivnosti dnevnog života (ADŽ) [20]. Korišćena je skraćena verzija CAHAI-7 od 7 zadataka, dok se prva verzija CAHAI-13 sastoji od 13 zadataka. Skor se kreće od 7 do 49 poena, gde veći rezultat označava veći stepen nezavisnosti ruke i šake u vršenju ADŽ.

3. Procena pokretljivosti bolesnika – Rivermead Mobility Index (RMI)

RMI test je dizajniran kao mera motorne onesposobljenosti, odnosno pokretljivosti bolesnika [21]. Sastoji se od 15 zadataka, kojima se procenjuju različite aktivnosti, od okretanja u krevetu, do hoda uz stepenice. Svaki zadatak se boduje sa 0 ili 1 poen, a ukupan skor se kreće od 0 do 15 poena. Veći skorovi ukazuju na bolju pokretljivost bolesnika.

4. Procena nezavisnosti bolesnika u aktivnostima dnevnog života – Barthel Index (BI)

Bartel Indeks (BI) je upitnik kojim se procenjuje stepen nezavisnosti bolesnika sa neurološkim ili mišično-skeletnim oboljenjem u ADŽ [22]. Sastoji se od 10 zadataka, a vrednosti pridodate svakom zadatku se baziraju na stepenu i vremenu fizičke pomoći potrebne ukoliko bolesnik nije sposoban da izvrši određenu aktivnost. Bodoвање se vrši sa 0, 5, 10 ili 15 bodova, a ukupan skor se kreće od 0 do 100. Bolesnik koji ima maksimalan zbir od 100 bodova reguliše stolicu i mokrenje, sam se hrani, oblači, ustaje iz kreveta ili kolica, kupa, hoda, penje i silazi niz stepenice, odnosno nezavisan je u vršenju ADŽ.

Statistička obrada podataka

U analizi podataka su korišćene aritmetička sredina kao metoda deskriptivne statistike i standardna devijacija kao mera varijabiliteta. Takođe, u deskripciji podataka su korišćene učestalosti pojedinih varijabli. Značajnost razlika između srednjih vrednosti ispitivanih parametara dve grupe bolesnika ocenjivana je pomoću Studentovog t-testa. Vrednost verovatnoće < 0.05 je smatrana značajnom.

REZULTATI

Demografski podaci

U istraživanje je uključeno 80 desnorukih bolesnika u subakutnoj fazi posle prvog hemisfernog MU. Prosečna starost bolesnika je bila 55.4 ± 10.6 godina (25-80 godina). Od ukupnog broja bolesnika 35 (44%) su bile žene, a 45 (56%) muškarci. Prema kategoriji moždanog udara, 59 (74%) bolesnika je imalo cerebralnu ishemiju, a 21 (26%) intracerebralnu hemoragiju.

Od ukupnog broja bolesnika, 40 (50%) bolesnika je imalo MU lokalizovan u desnoj, odnosno u levoj velikomoždanoj hemisferi. U okviru ovih grupa, po 19 bolesnika je imalo MU lokalizovan u korteksu desne, odnosno leve hemisfere.

Razlike u funkcionalnom oporavku bolesnika u odnosu na lateralizaciju lezije

Pre započinjanja rehabilitacije, stepen neurološkog deficita (srednja vrednost NIHSS skora) je bio sličan kod bolesnika sa MU u desnoj hemisferi (6.49 ± 2.15) i bolesnika sa MU u levoj hemisferi (6.52 ± 2.24).

Po završetku rehabilitacije, između grupa bolesnika sa MU u levoj, odnosno u desnoj velikomoždanoj hemisferi nije pokazana značajna razlika u srednjim vrednostima testova kojim je procenjen motorni i funkcionalni oporavak (Tabela 1).

Razlike u funkcionalnom oporavku bolesnika u odnosu na lateralizaciju i lokalizaciju lezije

Posle dodatne selekcije bolesnika diferenciranjem lokalizacije lezije (kortikalno ili subkortikalno), registrovan je visoko značajno bolji motorni i funkcionalni oporavak ruke i veći stepen

nezavisnosti u aktivnostima dnevnog života, kao i značajno bolja pokretljivost kod bolesnika sa lezijom u korteksu dominantne leve hemisfere u odnosu na bolesnike sa lezijom u korteksu subdominantne desne hemisfere (Tabela 2).

Tabela 1: Značajnost razlika u srednjim vrednostima ispitivanih parametara između bolesnika sa lezijom u desnoj ili levoj velikomoždanoj hemisferi

| Parametar | DH (n=40) SV ± SD | LH (n=40) SV ± SD | t (DF=78) | P |
|-----------|----------------------|----------------------|--------------|----------|
| MSS | 42.05 ± 25.62 | 39.35 ± 21.42 | 1.086 | (p>0.05) |
| MSS r/l | 22.00 ± 11.09 | 20.48 ± 10.25 | 1.696 | (p>0.05) |
| MSS r/š | 20.05 ± 10.97 | 18.88 ± 10.87 | 1.241 | (p>0.05) |
| CAHAI-7 | 28.60 ± 17.92 | 28.40 ± 15.95 | 0.217 | (p>0.05) |
| RMI | 11.28 ± 3.47 | 11.35 ± 3.10 | 0.185 | (p>0.05) |
| BI | 76.38 ± 22.45 | 77.38 ± 21.51 | 0.954 | (p>0.05) |

DH = desna hemisfera, LH = leva hemisfera, SV = srednja vrednost, SD = standardna devijacija, t = studentov kriterijum, NIHHS = *National Institutes of Health Stroke Scale score*, MSS = *Motor Status Scale*, MSS r/l = *Motor Status Scale rame/lakat*, MSS r/š = *Motor Status Scale ručje/šaka*, CAHAI-7 = *Chedoke Arm and Hand Acitivity Inventory*, RMI = *Rivermead Mobility Index*, BI = *Barthel Index*.

Tabela 2: Značajnost razlika u srednjim vrednostima ispitivanih parametara između bolesnika sa lezijom kortikalno desno ili kortikalno levo

| Parametar | KD (n=19) SV ± SD | KL (n=19) SV ± SD | T (DF=36) | P |
|-----------|----------------------|----------------------|--------------|-----------|
| MSS | 30.26 ± 22.54 | 44.58 ± 21.99 | 6.617 | (p<0.01)* |
| MSS r/l | 17.58 ± 12.66 | 23.53 ± 10.64 | 3.896 | (p<0.01)* |
| MSS r/š | 12.68 ± 11.49 | 21.05 ± 10.07 | 5.349 | (p<0.01)* |
| CAHAI-7 | 22.68 ± 16.91 | 31.16 ± 15.61 | 5.434 | (p<0.01)* |
| RMI | 10.68 ± 2.93 | 12.00 ± 2.69 | 2.070 | (p<0.05)* |
| BI | 70.26 ± 20.98 | 82.37 ± 19.10 | 7.130 | (p<0.01)* |

KD = kortikalno desno, KL = kortikalno levo, SV = srednja vrednost, SD = standardna devijacija, t = studentov kriterijum, MSS = *Motor Status Scale*, MSS r/l = *Motor Status Scale rame/lakat*, MSS r/š = *Motor Status Scale ručje/šaka*, CAHAI-7 = *Chedoke Arm and Hand Acitivity Inventory*, RMI = *Rivermead Mobility Index*, BI = *Barthel Index*.

DISKUSIJA

Rezultati ove prospektivne studije nisu pokazali značajnu razliku u motornom i funkcionalnom oporavku između bolesnika sa MU u subdominantnoj desnoj hemisferi i bolesnika sa MU u dominantnoj levoj hemisferi velikog mozga. Međutim, posle dodatne selekcije bolesnika diferenciranjem lokalizacije lezije (kortikalno ili subkortikalno), registrovan je značajno bolji oporavak bolesnika sa MU u korteksu dominantne leve hemisfere u poređenju sa bolesnicima sa MU u korteksu subdominantne desne hemisfere. Tačnije, kod bolesnika sa lezijom u korteksu dominantne leve hemisfere je uočen visoko značajno bolji motorni i funkcionalni oporavak ruke i veći stepen nezavisnosti u aktivnostima dnevnog života, kao i

značajno bolja pokretljivost. Navedeni rezultati su u skladu sa rezultatima brojnih kliničkih studija koji ukazuju na lošiji funkcionalni ishod kod bolesnika sa moždanim udarom lokalizovanim u subdominantnoj desnoj hemisferi (14-16, 23, 24). U studiji sprovedenoj na 536 bolesnika uočen je lošiji funkcionalni oporavak kod bolesnika sa moždanim udarom u desnoj hemisferi [23], dok je praćenje 93 bolesnika u hroničnoj fazi moždanog udara ukazalo na veću snagu muskulature i manji stepen spasticiteta kod bolesnika sa slabošću dominantne ruke [14]. U prospektivnoj studiji na uzorku od 165 bolesnika sa akutnim unilateralnim moždanim udarom lečenih intravenskom trombolizom, registrovan je veći stepen neurološkog poboljšanja u prvih 24 sata kod bolesnika sa lezijom u levoj

hemisferi, što se smatra pozitivnim pokazateljem rekanalizacije i prognostičkim faktorom dobrog kliničkog ishoda posle 3 meseca [15]. Prema rezultatima studija sprovedenih na 247, odnosno na 337 bolesnika sa moždanim udarom, kod bolesnika sa ishemijom na teritoriji desne srednje moždane arterije je registrovana slabija pokretljivost [16], odnosno veća stopa smrtnosti [24].

Savremeni radovi o složenosti mehanizama kortikalne kontrole dominantnosti ruke u značajnoj meri menjaju davno usvojen stav da se u osnovi dominantnosti ruke nalazi njena češća upotreba, tzv. „efekat treninga“ [25]. Studije ističu značaj «plasticiteta» i reorganizacije korteksa posle oštećenja kortikalnih i subkortikalnih struktura uključenih u motorni sistem [26-29]. Iako u prvim nedeljama posle moždanog udara pokreti parietičnom rukom vode ka široj aktivaciji korteksa obe hemisfere, ipak se sa motornim oporavkom ruke aktivacija korteksa normalizuje u pravcu aktivacije primarnog somestetskog i motornog polja (SM1) oštećene hemisfere u zavisnosti od stepena njegove očuvanosti [29]. Uočeno je da veći stepen reorganizacije izvan oštećenog SM1 i veća aktivacija korteksa neoštećene hemisfere ukazuju na manje efikasnu reorganizaciju kore i lošiji funkcionalni oporavak [30].

Na postapoplektičnu reorganizaciju korteksa, između ostalog, utiče i lateralizacija lezije. Pokreti dominantnom rukom kod zdravih desnorukih ispitanika su udruženi sa aktivacijom levog SM1, dok su pokreti nedominatnom rukom udruženi sa aktivacijom i desnog i levog premotornog polja, što se dalje značajno povećava posle oštećenja usled moždanog udara [31]. Tačnije, utvrđene razlike u kortikalnoj reorganizaciji, u zavisnosti da li se radi o pokretu nedominatnom ili dominantnom rukom, značajno se povećavaju posle oštećenja korteksa moždanim udarom [27, 28]. Kod bolesnika sa hroničnim moždanim udarom je primenom funkcionalne nuklearne magnetne rezonance takođe registrovana razlika u aktivaciji korteksa u zavisnosti od lateralizacije oštećenja. Kod bolesnika sa parezom nedominatne ruke je primećen veći stepen aktivacije premotornog polja neoštećene (ipsilateralne) hemisfere u poređenju sa bolesnicima sa parezom dominantne ruke [32].

Savremeni radovi o asimetriji motornih funkcija istražuju i postapoplektičnu interhemisferičnu inhibiciju. Korpus kalozum, najveća komisura mozga, sadrži vlakna koja većinom potiču iz ekscitatornih i glutamatnih neurona. Iako je ova kortiko-kortikalna transmisija većinom ekscitatorna, čini se da je dominantan i vremenski trajniji efekat inhibicija odgovarajućih regiona suprotne

hemisfere [12]. Kod zdravih ispitanika registrovana je asimetrija u transkalozalnom prenosu informacija, odnosno, sekvencijalnu aktivaciju dominantne hemisfere sledi aktivacija subdominantne hemisfere, tzv. „kašnjenje“ nedominatne ruke (10-40 msek.) označeno kao interhemisferično vreme prenosa [33]. Kod bolesnika sa moždanim udarom se pri pokretima parietičnom rukom registruje inhibicija iz korteksa neoštećene ka korteksu oštećene hemisfere, fenomen označen kao «interhemisferična inhibicija/kompeticija» [34]. Pojedina istraživanja ukazuju na asimetriju u transkalozalnoj inhibiciji, odnosno na povećanu inhibiciju iz levog u desni M1 kod dešnjaka [11, 12].

Ova studija ima ograničenja, uzorak nije veliki, iako su neke od prethodnih studija takođe urađene na sličnom broju bolesnika. Takođe, u studiju smo uključili bolesnike sa prvim hemisfernim moždanim udarom, bez težeg kognitivnog oštećenja i težeg poremećaja govora koji onemogućava testiranje. Evaluirali smo motorni i funkcionalni oporavak, ali ne i senzibilitet i afekt. Zbog navedenih razloga, rezultati ove studije se ne mogu generalizovati na celu populaciju bolesnika koji su preživeli moždani udar. Ipak, rezultati ove studije koji ukazuju na različitost funkcionalnog oporavka bolesnika sa specifičnom lateralizacijom i lokalizacijom lezije su u skladu sa savremenim istraživanjima mehanizama cerebralne asimetrije i specifičnosti postapoplektične reorganizacije korteksa dominantne i subdominantne hemisfere.

LITERATURA

1. Wisniewski AB. „Sexually-dimorphic patterns of cortical asymmetry, and the role of sex steroid hormones in determining cortical patterns of localization,„ *Psychoneuroendocrinology* 1998; 23: 519-47.
2. Drača S. „Gender-Specific Functional Cerebral Asymmetries and Unilateral Cerebral Lesion Sequelae“. *Rev Neurosci* 2010; 21: 421-5.
3. Broca P. „Sur le siege de la faculte du langage articule“. *Bull Soc Anthropol* 1865; 6: 377-93.
4. Hughlin Jackson J. „Case of large cerebral tumor without optic neuritis and with left hemiplegia and imperception“. *Roy Ophtalm Hosp Rep* 1876; 8: 434-44. (Reprinted in 1932 in *Selected writings*, Vol 2: 146-252, London, Taylor).
5. Kleist K. „Kriegsverletzungen des Gehirns in ihrer Bedeutung fur die Hirnlokalisation und Hirnpathologie“. In: *O von Schjerning*, ed. *Handbuch der aertztlichen Erfahrung im Weltkriege 1914/1918*, Bd. IV, Geistes- und Nervenkrankheiten. Leipzig: Barth; 1923.
6. Sun T, Walsh CA. „Molecular approaches to brain asymmetry and handedness“. *Nature Rev* 2006; 7: 655-62.
7. Corballis MC. „From mouth to hand: gesture, speech and the evolution of right-handedness“. *Behav Brain Sci* 2003; 26: 199-208.
8. Corballis MC. „The genetics and evolution of handedness“. *Physiol Rev* 1997; 104: 714-27.
9. Priori A, Oliviero A, Donati E, Callea L, Bertolasi L, Rothwell JC. „Human handedness and asymmetry of the motor cortical silent period“. *Exp Brain Res* 1999; 128: 390-6.

10. Hayashi MJ, Saito DN, Aramaki Y, Asai T, Fujibayashi Y, Sadato N. „Hemispheric asymmetry of frequency-dependent suppression in the ipsilateral primary motor cortex during finger movement: A functional magnetic resonance imaging study”. *Cerebral Cortex* 2008; 18: 2932-40.
11. Ziemann U, Hallett M. „Hemispheric asymmetry of ipsilateral motor cortex activation during unimanual motor tasks: further evidence for motor dominance”. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 107-13.
12. Ghacibeh GA, Mirpuri R, Drago V, Jeong Y, Heilman KM, Triggs WJ. „Ipsilateral motor activation during unimanual and bimanual motor tasks”. *Clin Neurophysiol* 2006; 7: 7.
13. Drača S. „Gender and stroke lateralization: factors of functional recovery after the first-ever unilateral stroke?” *Neurorehabilitation* 2012; 30: 247-54.
14. Harris JE, Eng JJ. „Individuals with the dominant hand affected following stroke demonstrate less impairment than those with the nondominant hand affected”. *Neurorehab Neur Repair* 2006; 20: 380-9.
15. Di Legge S, Saposnik G, Nilanont Y, Hachinski V. „Neglecting the difference. Does right or left matter in stroke outcome after thrombolysis?” *Stroke* 2006; 37: 2066-9.
16. Goto A, Okuda S, Ito S, Matsuoka Y, Ito E, Takahashi A, et al. „Locomotion outcome in hemiplegic patients with middle cerebral artery infarction: the difference between right- and left-sided lesions”. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2009; 18: 60-7.
17. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. „Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/ American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists”. *Stroke* 2007; 38: 1655-711.
18. Pavlović D. *Dijagnostički testovi u neuropsihologiji*, Grafos, Beograd, 2003.
19. Ferraro M, Demaio JH, Krol J, Trudell C, Ranekleiv K, Edelstein L, et al. „Assesing the motor status score: a scale for the evaluation of upper limb motor outcomes in patients after stroke”. *Neurorehab Neur Repair* 2002; 16: 283-9.
20. Barreca S, Gowland C, Stratford P, Huijbregts M, Griffiths J, Torresin W, et al. „Development of the Chedoke Arm and Hand Activity Inventory: Theoretical Constructs, Item Generation, and Selection”. *Topics in Stroke Rehabilitation* 2004; 11: 31-42.
21. Collen, FM, Wade DT, Robb FC, Bradshaw CM. „The Rivermead Mobility Index: a further development of the Rivermead Motor Assessment”. *Int Dis Studies* 1991; 13: 50-4.
22. Mahoney FI, Barthel DW. „Functional evaluation: The Barthel Index”. *Maryland State Medical Journal* 1965; 14: 56-61.
23. Ween JE, Alexander MP, D'Esposito MD, Roberts M. „Factors predictive of stroke outcome in a rehabilitation setting”. *Neurology* 1996; 47: 388-92.
24. Aszalos Z, Barsi P, Vitrai J, Nagy Z. „Lateralization as a factor in the prognosis of middle cerebral artery territorial infarct”. *Eur Neurol* 2002; 48: 141-145.
25. Jones TA, Allred RP, Adkins D, Hsu JE, O'Bryant A, Maldonado MA. „Remodeling the brain with behavioral experience after stroke”. *Stroke* 2009; 40: S136-S138.
26. Drača S. „Postapoplektična reorganizacija motorne kore”. *Medicinski časopis* 2012; 46(2): 95-99.
27. Muellbacher W, Facchini S, Boroojerdi B, Hallett M. „Changes in motor cortex excitability during ipsilateral hand muscle activation in humans”. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 344-9.
28. Ward NS, Cohen LG. „Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke”. *Arch Neurol* 2004; 61: 1844-8.
29. Ward N. „Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke”. *J Physiol*; 2011; 589: 5625-32.
30. Strens LH, Fogelson N, Shanahan P. „The ipsilateral human motor cortex can functionally compensate for acute contralateral motor cortex dysfunction”. *Curr Biol* 2003; 13: 1201-5.
31. Kato H, Izumiyama M, Koizumi H, Takahashi A, Itoyama Y. „Near-Infrared spectroscopic topography as a tool to monitor reorganization after hemiparetic stroke: a comparison with functional MRI”. *Stroke* 2002; 33: 2032-6.
32. Zemke AC, Heagerty PJ, Lee C, Cramer SC. „Motor cortex organization after stroke is related to side of stroke and level of recovery”. *Stroke* 2003; 34: e23-e28.
33. Derakhshan I. „Why nondominant hand movements cause bilateral cortical activation in emission imaging”. *Stroke* 2003; 34: 3.
34. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. „Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke”. *Ann Neurol* 2004; 55: 400-9.

UDK 616.12-085.817

ISSN 035-2899, 38(2013) br.3 p.125-128

UTICAJ POLOŽAJA PEJSMEJKER ELEKTRODE U DESNOJ KOMORI NA STABILNOST ELEKTRODE

THE EFFECT OF RIGHT VENTRICLE PACEMAKER LEAD POSITION ON LEADS STABILITY

Vladimir Mitov (1), Zoran Perišić (2), Aleksandar Jolić (1), Tomislav Kostić (2)

(1) PEJSMEJKER KABINET – ZC ZAJEČAR, (2) PEJSMEJKER CENTAR – KC NIŠ

Sažetak: Cilj ovog rada je procena da li postoji uticaj RVOT i RVA položaja komorske elektrode u pejsmejker stimulaciji, na parametre stabilnosti elektrode, u periodu praćenja od 12 meseci. Pacijenti i metodologija: ovo je prospektivna, randomizovana, studija praćenja, u trajanju od 12 meseci. Našim istraživanjem obuhvaćena su 132 konsektivna pacijenta kod kojih je implantiran permanentni antibradikardni pejsmejker, u Pejsmejker centru – Zdravstvenog centra u Zaječaru, u periodu od 2009-2011. U odnosu na položaj komorske elektrode svi pacijenti su podeljeni u dve grupe: RVA grupa - 61 pacijent, sa komorskom elektrodom u vrhu desne komore; RVOT grupa -71 pacijent, sa komorskom elektrodom u izlaznom traktu desne komore. Rezultati: na uključivanju u studiju, grupe se nisu razlikovale u distribuciji po polu, godinama starosti, BMI, odnosu broja implantacija VVI to DDD pejsmejкера, između impendanc, senzinga, praga stimulacije na pretkomorskoj elektrodi, kao i u dužini rendgenskopije. Jedina razlika između grupa uočena je u impendancama, senzingu i pragu stimulacije, kod komorske elektrode. Analizom stabilnosti komorskih elektroda dobijeno je da su se impendancice nakon 12 meseci praćenja značajno smanjile u obe grupe. Senzing R je ostao nepromenjen u obe grupe. Prag stimulacije je ostao isti u RVA grupi i statistički značajno viši u RVOT ($p<0.001$) grupi. Zaključak: pozicioniranje komorske elektrode u RVOT nije zahtevalo dodatno vreme rendgenskopije. Akutni parametri na implantaciji razlikovali su se samo zbog korišćenja elektroda sa aktivnom fiksacijom u RVOT grupi. Nakon 12 meseci praćenja i analizom parametara stabilnosti elektrode, našli smo da je elektroda u RVOT podjednako pouzdana kao i kod implantacije u vrhu desne komore.

Cljučne reči: RVA, RVOT, pejsmejker stimulacija, stabilnost elektrode

Summary: The aim of the study is an assessment of difference of RVOT and RVA lead position in pacemaker stimulation, on leads stability parameters, in a 12 month follow up period. Patients and Methods: This was a prospective, randomized, follow up study, which lasted for 12 months. Our research enveloped 132 consecutive patients who were implanted with permanent antibradycardiac pacemaker – at the Pacemaker Centre of the Health Care Centre, Zaječar during the period 2009-2011. Regarding the right ventricle lead position the pts were divided into two groups: RVA group - 61 pts, with right ventricle apex lead position; RVOT group -71 pts, with right ventricle outflow tract lead position. Results: on study enrollment there was no group difference in the distribution of sex, age, BMI, VVI to DDD pacemaker implantation ratio and atrial impedance, sensing, threshold and radiology duration, judged by the above mentioned tests. The only difference between groups was in ventricular impedance, sensing and threshold. The stability analysis of ventricle electrodes gave the conclusion that the electrodes impedance after the 12 month follow up was significantly lower in both groups as compared to the beginning. Both groups had the same R wave sensing. Threshold remained the same in RVA, and was statistically higher in RVOT group ($p<0.001$). Conclusion: RVOT lead positioning did not require additional fluoroscopy time. Acute parameters on implantation differed only due to active fixation lead being used in RVOT group. After a 12 month follow up and analyzing of stability parameters, we found that the RVOT position was equally reliable as the RVA position.

Keywords: RVA, RVOT, pacemaker stimulation, Leads stability

UVOD

Standarni položaj pejsmejker elektrode i stimulacija miokarda iz vrha desne komore, *Right Ventricle Apex* (RVA), karakteriše se produženim transeptalnim i intraventrikularnim sprovođenjem impulsa, i QRS kompleksima koji su najmanje

dvostruko širi u odnosu na normalno sprovođenje. [1] Pejsmejker stimulacija iz izlaznog trakta desne komore, *Right Ventricle Outflow Tract* (RVOT), ima brže sprovođenje impulsa i, samim tim, aktivaciju komora, od septuma ka ostalim delovima leve komore, a, time, i manji stepen disinhronije i

Adresa autora: Vladimir Mitov, Pejsmejker kabinet, Kardiologija, ZC Zaječar, Rasadnička bb, 19000 Zaječar, Srbija;
E-mail: mitov@ptt.rs
Rad primljen: 7. 11. 2013. Rad prihvaćen: 10. 11. 2013. Elektronska verzija objavljena: 30.12.2013.
www.tmg.org.rs

uže QRS komplekse. [2-4] Međutim, kod pozicioniranja komorske elektrode problem je u identifikaciji RVOT, i pored korišćenja rendenskopije u više pravaca i praćenja morfologije QRS na EKG. [5,6] Na osnovu rezultata dosadašnjih multicentričnih randomizovanih studija, jasna je korist od pejsmejker stimulacije sa alternativnih mesta [7], ali ostaje pitanje pouzdanosti i dugoročne stabilnosti RVOT položaja elektrode.

Cilj ovog rada je procena da li postoji uticaj RVOT i RVA položaja komorske elektrode u pejsmejker stimulaciji na parametre stabilnosti elektrode u periodu praćenja od 12 meseci.

PACIJENTI I METODOLOGIJA

Ovo je prospektivna, randomizovana, studija praćenja, u trajanju od 12 meseci.

Našim istraživanjem obuhvaćena su 132 konsekutivna pacijenta kod kojih je implantiran permanentni antibradikardni pejsmejker, u Pejsmejker centru – Zdravstvenog centra u Zaječaru, u periodu 2009-2011. Korišćeni su VVI pejsmejkeri SJM Verity ADx XL SR 5156, i DDD Medtronic Sensia SEDR01. U odnosu na položaj komorske elektrode svi pacijenti su podeljeni u dve grupe: RVA grupa – 61 pts, sa komorskom elektrodom u vrhu desne komore. RVOT grupa – 71 pts, sa komorskom elektrodom u izlaznom traktu desne ko-

more. Kod pts u RVA grupi, korišćene su komorske elektrode Medtronic 4074-58, sa pasivnom fiksacijom. Kod pts u RVOT grupi, korišćene su komorske elektrode SJM Tendril 188TC/58, sa aktivnom fiksacijom. Kod svih pts sa DDD pejsmejkerima, korišćene su pretkomorske Medtronic 4592-53 "J" elektrode sa pasivnom fiksacijom.

Parametari stabilnosti elektrode (impedanca, *threshold*, *sensing*) procenjivani su na samoj implantaciji, kao i na kontrolama pejsmejкера.

Statistička analiza: korišćene su analitičke i deskriptivne statističke metode: apsolutni i relativni brojevi, mere centralne tendence (aritmetička sredina), deskriptivni parametri (SD). Parametrijski testovi: t-test, ANOVA, za ponovljena merenja. Neparometrijski testovi: Hi kvadrat test, McNemar test.

REZULTATI

Na uključivanju u studiju, grupe se nisu razlikovale u distribuciji po polu, godinama starosti, BMI (*body mass index*), odnosu broja implantacija VVI to DDD pejsmejкера, kao i između impedance, *sensinga*, praga stimulacije na pretkomorskoj elektrodi, kao i dužini rendgenoskopije. Jedina razlika između grupa uočena je u impedancama, *senzingu* i pragu stimulacije kod komorske elektrode (Tabla 1).

Tabela 1. Upoređivanje RVA i RVOT grupa na uključivanju u studiju. BMI (Body Mass Index), QRSs – trajanje QRS kod intrinzing ritma (*sensing*), QRSp – trajanje QRS kod pejsmejker stimulacije, V – Ventricle, A – Atrial.

| Bazični parametri | RVA grupa N=61 | RVOT grupa N=71 | Statistička značajnost |
|---------------------|-------------------|--------------------|------------------------|
| Muškarci | 43 (70.50%) | 46 (64.78%) | p=0.48 |
| Žene | 18 (29.50%) | 25 (35.22%) | |
| Godine starosti | 72.72±9.40 | 72.69±8.66 | p=0.98 |
| BMI | 26.47±4.48 | 27.09±4.33 | p=0.42 |
| Redgenskopija (min) | 3.31±2.53 | 3.39±2.13 | p=0.39 |
| VVIR | 26 (42.62%) | 35 (49.29%) | p=0.44 |
| DDDR | 35 (57.38%) | 36 (50.71%) | |
| V-Impedanca | 688.73±197.05 | 611.01±236.14 | p=0.002 |
| V-Prag stimulacije | 0.45±0.28 | 0.68±0.38 | p<0.001 |
| V-Sensing | 3.27±4.04 | 5.46±4.51 | p<0.001 |
| A-Impedanca | 503.88±138.90 | 488.37±98.35 | p=0.98 |
| A-Prag stimulacije | 0.60±0.29 | 0.50±0.25 | p=0.11 |
| A-Sensing | 2.44±1.65 | 2.78±1.91 | p=0.67 |

Analizom stabilnosti komorskih elektroda dobijeno je da su se impedanace nakon 12 meseci praćenja značajno smanjile u obe grupe (Tabla 2). Nije bilo uticaja grupe na vrednost impedance (p=0.44).

Sensing R je ostao nepromenjen u obe grupe (Table 2). Položaj elektrode nije uticao na vrednost *sensinga* R talasa (p=0.29).

Prag stimulacije je ostao isti u RVA grupi i statistički značajno veći u RVOT (p<0.001) grupi (Table 2). Prag stimulacije je zavisio od položaja elektrode (p<0.001).

Analizom stabilnosti pretkomorskih elektroda dobijeno je da su impedanace, prag stimulacije i *senzig* P ostali nepromenjeni u obe grupe u periodu praćenja od 12 meseci (Tabla 2).

Tabela 2. Upoređivanje parametara programiranja pejsmejкера nakon 1. i 12. meseca od implantacije u RVOT i RVA grupama.

| Parametri | RVA grupa n-61 | | Statistička značajnost | RVOT grupa n-71 | | Statistička značajnost |
|--------------------|----------------|---------------|------------------------|-----------------|---------------|------------------------|
| | 1. mesec | 12. mesec | | 1. mesec | 12. mesec | |
| V-Impedanca | 624.28±147.71 | 584.79±132.56 | p=0.01 | 536.40±191.87 | 480.58±139.99 | p=0.001 |
| V-Prag stimulacije | 0.55±0.25 | 0.50±0.29 | p=0.61 | 0.66±0.79 | 0.72±0.34 | p<0.001 |
| V-Sensing | 10.42±6.26 | 10.09±6.56 | p=0.63 | 8.07±3.87 | 8.77±5.30 | p=0.29 |
| A-Impedanca | 576.93±75.31 | 567.07±48.02 | p=0.45 | 575.15±82.67 | 573.41±70.66 | p=0.88 |
| A-Prag stimulacije | 0.66±0.39 | 0.54±0.32 | p=0.11 | 0.50±0.25 | 0.60±0.37 | p=0.40 |
| A-Sensing | 2.59±1.90 | 2.20±1.54 | p=0.98 | 3.04±2.19 | 2.97±1.88 | p=0.89 |

DISKUSIJA

Našim istraživanjem praćeni su pacijenti sa različitim položajem komorske elektrode u pejsmejker stimulaciji, upoređujući uticaj položaja elektrode na stabilnost u periodu od 12 meseci u realnom životu.

RVOT predstavlja trapezoidni prostor između trikuspidalne i plućne valvule, ograničen slobodnim zidom desne komore, napred, a gornjim delom interventrikularnog septuma, pozadi. [2-4, 8] U letaraturi se često pod RVOT-om podrazumeva pravi izlazni trakt sa opisanim delovima, ali i srednje partije septuma, a nekada i regija oko vrha. Upravo ova konfuznost dovela je do novog termina, pejsmejker stimulacija van vrha desne komore. [5]

Barat (Bharat) i saradnici [4] procenjivali su da li je za pozicioniranje elektrode u RVOT potrebno dodatno vreme rendgen skopije, u odnosu na RVA. Dobili su da se nije razlikovalo potrebno vreme za pozicioniranje elektrode, od 8.95 minuta za RVOT i 9.37 min za RVA. U našoj analizi dužina rendgenskopije se takođe nije razlikovala, od 3.39 minuta u RVOT grupi i 3.26 minuta u RVA grupi (p=0.39). Međutim, bilo je potrebno više vremena za intervenciju u RVOT grupi u odnosu na RVA, ali ne na račun dužine RTG skopije. Isti autori [4] su analizirani i parametre stabilnosti elektrode na implantaciji, i dobili su da je izmerena vrednost *threshold*-a u RVOT grupi bila značajno viša u odnosu na RVA grupu. Impedanca i senzing u RVOT grupi nisu se razlikovali od impedance i senzinga u RVA grupi. I u drugom radu, analizom parametra komorske elektrode u RVOT i RVA, na implantaciji, nađeno je da su parametri senzinga bili slični u obe grupe, ali da je prag stimulacije bio značajno viši u RVOT grupi, na implantaciji. [9]

U našoj analizi dobijene vrednosti na implantaciji bile su praktično iste kao i u drugim studijama. Položaj komorske elektrode uticao je na prag stimulacije koji je bio značajno viši u RVOT u

odnosu na prag stimulacije u RVA grupi. Međutim, značajno su se razlikovale i vrednosti impedanca i senzing R zupca. Ovo je posledica korišćenja elektroda sa aktivnom fiksacijom u RVOT. To potvrđuje i činjenica da nema razlike u merenim parametrima na atrijalnim elektrodama, koje su u obe grupe bile sa pasivnom fiksacijom.

Dugoročno praćenje pacijenata sa komorskom elektrodom u RVOT poziciji, pokazalo je da je elektroda bila stabilna nakon jedne godine [10], i nakon devet godina [11]. Kristijansen (Kristiansen) i saradnici pratili su pacijente sa CRT kod kojih je elektroda u desnoj komori pozicionirana u RVOT ili RVA. Parametri stabilnosti elektrode nisu se razlikovali između grupa nakon 2 godine praćenja. [12] Analizom podataka iz 20 randomizovanih studija, na 1114 pacijenata, zaključeno je da RVOT položaj elektrode pokazuje iste karakteristike stabilnosti u dužem praćenju, kao i RVA. [13] Da je stimulacija iz izlaznog trakta desne komore pouzdana, pokazuju i rezultati višegodišnjeg praćenja praga stimulacije koji se nije razlikovao od stimulacije iz vrha desne komore. [10, 14-16]

U našoj studiji, nakon godinu dana praćenja, impedanca se podjednako promenila u obe grupe, što se objašnjava maturacijom elektrode, i nije bilo uticaja grupe na promenu vrednosti impedance (p=0.44). Senzing R zupca nakon godinu dana nije se značajno promenio u obe grupe. *Threshold* je ostao isti nakon godinu dana u RVA grupi. Međutim, prosečna izmerena vrednost *threshold*-a na komorskoj elektrodi u RVOT grupi je iznosila 0.72 V, što je bilo statistički značajno više u odnosu na početne vrednosti, i zavisio je od položaja komorske elektrode (p<0.001). Međutim, i pored značajnog porasta *threshold*-a u RVOT grupi, i dalje je u opsegu normalnih vrednosti i nema klinički značaj ili uticaj na povećanje potrošnje baterije.

Analizom stabilnosti pretkomorskih elektroda nije bilo značajne promene merenih vred-

nosti impedance, senzinga P talasa i *threshold-a*, nakon 12 meseci od implantacije.

ZAKLJUČCI

Pozicioniranje komorske elektrode u RVOT nije zahtevalo dodatno vreme rendgen skopije. Akutni parametri na implantaciji razlikovali su se samo zbog korišćenja elektroda sa aktivnom fiksacijom u RVOT grupi. Nakon 12 meseci praćenja i analizom parametara stabilnosti elektrode, našli smo da je elektroda u RVOT podjednako pouzdana kao i kod implantacije u vrhu desne komore.

LITERATURA

1. Prinzen FW, Strik M, Regoli F, Auricchio A. Basic Physiology and hemodynamics of Cardiac Pacing. In: Ellenbogen KA KGLCWBL, ed. Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation, and Resynchronization Therapy. Philadelphia. Elsevier Saunders. Fourth edition., 2011:203-233.
2. Sweeney MO, Prinzen W. Ventricular Pump Function and Pacing -Physiological and Clinical Integration. Circ Arrhythmia Electrophysiol 2008;1:127-39.
3. Lewicka-Nowak E, Dabrowska-Kugacka A, Tybura S, et al. Right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing: prospective, randomised, long term clinical and echocardiographic evaluation. Kardiol Pol 2006;10:1082-91.
4. Bharat V, Prakash B, Das NK. RVOT Pacing versus RV Apical Pacing: Implantation Experience and ECG Characteristics. McGill CME 2009:1-7.
5. Lieberman R, Grenz D, Mond HG, et al. Selective site pacing: Defining and reaching the selective site. PACE 2004;27:883-6.
6. Margulescu AD, Suran BM, Rimbas RC, et al. Accuracy of fluoroscopic and electrocardiographic criteria for pacemaker lead implantation by comparison with three-dimensional echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2012;25:796-803.
7. Schmidt M, Rittger, Marschang H, et al. Left ventricular dyssynchrony from right ventricular pacing depends on intraventricular conduction pattern in intrinsic rhythm. European Journal of Echocardiography 2009;6:776-83.
8. Syed FF, Hayes DL, Friedman PA. Hemodynamics of Cardiac Pacing: Optimization and Programming to Enhance Cardiac Function. In: Hayes DL., ed. Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization, THIRD EDITION ed: A John Wiley & Sons, Ltd., Publication., 2013:41-91.
9. Deng XQ, Cai L, Tang J, et al. Safety and efficiency of pacing at right ventricular outflow tract versus at ventricular cardiac apex. N Engl J Med 2008;36:726-8.
10. Vlay SC. Right Ventricular Outflow tract Pacing: Practical and Beneficial. A 9-Year Evidence of 460 Consecutive Implants. Pacing and Clinical Electrophysiology 2006;10:1055-62.
11. Victor F, Mabo P, ansour H, et al. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short term results. J Cardiovasc Electrophysiol 2006;17:238-42.
12. Kristiansen HM, Hovstad T, Vollan G, et al. Right Ventricular Pacing and Sensing Function in High Posterior Septal and Apical Lead Placement in Cardiac Resynchronization Therapy. Indian Pacing and Electrophysiology Journal 2012;12:4-14.
13. Weizong W, Zhongsu W, Yujiao Z, et al. Effects of Right Ventricular Nonapical Pacing on Cardiac Function: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Pacing and Clinical Electrophysiology 2013; Article published online:25 feb 2013.doi:10.1111/pace.12112.
14. Medi C, Mond HG. Right ventricular outflow tract septal pacing: long-term follow-up of ventricular lead performance. Pacing Clin Electrophysiol 2009;2:172-6.
15. Kypta A, Steinwender C, Kammler J, et al. Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal ventricular lead implantation compared with standard apical pacing. European Heart Journal 2008;10:574-9.
16. Mitov V, Jolić A. Analiza parametara implantacije ventrikularne elektrode u izlazni trakt desne komore vs. u vrh desne komore. Srce i krvni sudovi 2011;1:86.

UDK 616.12-085.817

ISSN 035-2899, 38(2013) br.3 p.129-132

THE EFFECT OF RIGHT VENTRICLE PACEMAKER LEAD POSITION ON LEADS STABILITY

Vladimir Mitov (1), Zoran Perišić (2), Aleksandar Jolić (1), Tomislav Kostić (2)

(1) PACEMAKER CENTER-MEDICAL CENTER ZAJEČAR, (2) PACEMAKER CENTER – UNIVERSITY HOSPITAL NIŠ

Summary: The aim of the study is an assessment of difference of RVOT and RVA lead position in pacemaker stimulation, on leads stability parameters, in a 12 month follow up period. Patients and Methods: This was a prospective, randomized, follow up study, which lasted for 12 months. Our research enveloped 132 consecutive patients who were implanted with permanent antibradycardiac pacemaker – at the Pacemaker Centre of the Health Care Centre, Zaječar during the period 2009-2011. Regarding the right ventricle lead position the pts were divided into two groups: RVA group - 61 pts, with right ventricle apex lead position; RVOT group - 71 pts, with right ventricle outflow tract lead position. Results: on study enrollment there was no group difference in the distribution of sex, age, BMI, VVI to DDD pacemaker implantation ratio and atrial impedance, sensing, threshold and radiology duration, judged by the above mentioned tests. The only difference between groups was in ventricular impedance, sensing and threshold. The stability analysis of ventricle electrodes gave the conclusion that the electrodes impedance after the 12 month follow up was significantly lower in both groups as compared to the beginning. Both groups had the same R wave sensing. Threshold remained the same in RVA, and was statistically higher in RVOT group ($p < 0.001$). Conclusion: RVOT lead positioning did not require additional fluoroscopy time. Acute parameters on implantation differed only due to active fixation lead being used in RVOT group. After a 12 month follow up and analyzing of stability parameters, we found that the RVOT position was equally reliable as the RVA position.

Keywords: RVA, RVOT, pacemaker stimulation, Leads stability

INTRODUCTION

Standard pacemaker lead position and thus stimulation from Right Ventricle Apex (RVA), is characterized by prolonging transseptal and intra-ventricular impulse conduction, with QRS duration at least doubling from normal duration (1). Pacemaker stimulation from Right Ventricle Outflow Tract (RVOT) gives us faster stimulus conduction, and enables chamber activation from septum to the rest of the myocardium which in turn gives less dissynchrony and shorter QRS duration (2-4). However, in ventricle lead positioning, the problem in identifying RVOT remains beside the fluoroscopy from different directions and QRS morphology measuring on ECG (5, 6). Based on up to date multi center randomized trials, the benefit of alternative pacemaker stimulation site is clear (7), but the question still remains about the reliability and long term stability of RVOT position.

The aim of the study is an assessment of difference of RVOT and RVA lead position in pacemaker stimulation, on leads stability parameters, in a 12 month follow up period.

PATIENTS AND METHODOLOGY

This was a prospective, randomized, follow up study, which lasted for 12 months.

Our research enveloped 132 consecutive patients who were implanted with permanent antibradycardiac pacemaker, at Pacemaker center – Health Care Centre Zaječar, during the period 2009-2011. The pacemakers used were SJM Verity ADx XL SR 5156 VVI, and Medtronic Sensia SEDR01 DDD. Regarding the right ventricle lead position the pts were divided into two groups: RVA group - 61 pts, with right ventricle apex lead position; RVOT group - 71 pts, with right ventricle outflow tract lead position. In RVA group, ventricle passive fixation leads, Medtronic 4074-58 were used. In RVOT group an active fixation ventricle lead SJM Tendril 188TC/58 were used. All the patients with DDD pacemakers had a “J” passive fixation atrial lead Medtronic 4592-53.

Parameters of lead stability were measured on implantation (impedance, threshold, sensing), as well as during the follow up.

Statistical analysis: We used analytical and descriptive statistical methods: absolute and relative numbers, central tendency measures (arithmetic average), dispersion measures (SD). Parameter tests: t test, ANOVA for repeated measures. Non-parameter tests: Hi square test, McNemar test.

RESULTS

On study enrollment there was no group difference in distribution of sex, age, BMI (body mass index), VVI to DDD pacemaker implantation ratio and atrial impedance, sensing, threshold and

radioscopy duration, judged by the above mentioned tests. The only difference between groups was in the ventricular impedance, sensing, threshold (Table 1).

Table 1. Comparison of RVA to RVOT group on study enrollment. BMI, QRSs - QRS duration in intrinsic rhythm (sensing), QRSp - QRS duration in pacemaker stimulation, V-Ventricle, A-Atrial

| Baseline characteristics | RVA group N=61 | RVOT group N=71 | Test and statistic significance |
|--------------------------|-------------------|--------------------|---------------------------------|
| Male | 43 (70.50%) | 46 (64.78%) | p=0.48 |
| Female | 18 (29.50%) | 25 (35.22%) | |
| Age | 72.72±9.40 | 72.69±8.66 | p=0.98 |
| BMI | 26.47±4.48 | 27.09±4.33 | p=0.42 |
| Fluoroscopy (min) | 3.31±2.53 | 3.39±2.13 | p=0.39 |
| VVIR | 26 (42.62%) | 35 (49.29%) | p=0.44 |
| DDDR | 35 (57.38%) | 36 (50.71%) | |
| V-Impedance | 688.73±197.05 | 611.01±236.14 | p=0.002 |
| V-Threshold | 0.45±0.28 | 0.68±0.38 | p<0.001 |
| V-Sensing | 3.27±4.04 | 5.46±4.51 | p<0.001 |
| A-Impedance | 503.88±138.90 | 488.37±98.35 | p=0.98 |
| A-Threshold | 0.60±0.29 | 0.50±0.25 | p=0.11 |
| A-Sensing | 2.44±1.65 | 2.78±1.91 | p=0.67 |

The stability analysis of ventricle electrodes gave the conclusion that the electrodes impedance after the 12 month follow up was significantly lower in both groups as compared to the beginning. (Table 2). There was no group influence to the impedance value.

Both groups had the same R wave sensing (Table 2). The position of the lead had no influence on sensing value (p=0.29).

Threshold remained the same in RVA, and was statistically higher in RVOT group (p<0.001) (Table 2). Threshold was dependent on the lead position.

The stability analysis of atrial leads gave that impedance values, threshold, and P wave sensing remained unchanged in both groups during the 12 month follow up period. (Table 2).

Table 2: Pacemaker programming parameters comparison on 1-th month and 12-th month after pacemaker implantation in RVOT and RVA groups

| Characteristics | RVA group n-61 | | Test and statistic significance | RVOT group n-71 | | Test and statistic significance |
|-----------------|----------------|---------------|---------------------------------|-----------------|---------------|---------------------------------|
| | 1. month | 12. months | | 1. month | 12. months | |
| V-Impedance | 624.28±147.71 | 584.79±132.56 | p=0.01 | 536.40±191.87 | 480.58±139.99 | p=0.001 |
| V-Threshold | 0.55±0.25 | 0.50±0.29 | p=0.61 | 0.66±0.79 | 0.72±0.34 | p<0.001 |
| V-Sensing | 10.42±6.26 | 10.09±6.56 | p=0.63 | 8.07±3.87 | 8.77±5.30 | p=0.29 |
| A-Impedance | 576.93±75.31 | 567.07±48.02 | p=0.45 | 575.15±82.67 | 573.41±70.66 | p=0.88 |
| A-Threshold | 0.66±0.39 | 0.54±0.32 | p=0.11 | 0.50±0.25 | 0.60±0.37 | p=0.40 |
| A-Sensing | 2.59±1.90 | 2.20±1.54 | p=0.98 | 3.04±2.19 | 2.97±1.88 | p=0.89 |

DISCUSSION

Our research enveloped pts which were followed in regards to pacemaker lead position in different positions in right ventricle, comparing its influence on leads stability, during the 12 month period in real life circumstances.

RVOT represents a trapezoid shaped space between the tricuspid and pulmonary valve, bordered with right chamber free wall in front, and with the upper part of the interventricular septum from the back (2-4, 8). In literature, RVOT is often presented as the above described, but also as a mid portion of the septum, and sometimes even as the region near apex. So, this confusion in defining the RVOT leads to the term of Non RVA pacing (5). Bharat et al (4) measured whether the RVOT lead positioning needed extra fluoroscopy time compared to RVA. They concluded that no extra fluoroscopy time was needed compared to RVA, 8.95 min for RVOT and 9.37 min for RVA. Our analysis also did not show any difference in fluoroscopy time between RVOT and RVA, 3.39 min and 3.26 min respectively. The same authors (4) also analyzed stability parameters on implantation, and concluded that threshold level in RVOT group was significantly higher than in the RVA group. Impedance and sensing did not differ. In the other paper, analysis of lead parameters on implantation, in RVA and RVOT, showed similar values for sensing and impedance, while the threshold was higher in RVOT group (9).

Our analysis implantation values were practically the same as in other studies, the lead position influenced the stimulation threshold, which was significantly higher in RVOT group compared to RVA. However, impedance and R sensing also showed significant difference. This was due to the different type of electrode used in RVOT, compared to RVA, active fixation vs. passive fixation lead, respectively. This was confirmed by the fact that atrial leads showed no difference, due to the fact that they were passive fixation type in both groups.

Long term follow up of the patients with RVOT lead position, showed that the lead was stable after one (10) and nine (11) years. Kristiansen et al followed the CRT patients with the right ventricle lead was implanted in RVA or RVOT. Stability parameters showed no difference between the groups after 2 year follow up (12). The data analysis from 20 randomized trials, on 1,114 patients showed the same stability characteristics in RVOT during a long term follow up as in RVA (13). The stability of RVOT lead position was also demonstrated with the results of long term follow up of

threshold levels, which did not differ from RVA (10, 14-16).

In our study, after a one year follow up, impedance was equally changed in both groups, which was explained with electrode maturation, there was no group influence on impedance level change ($p=0.44$). R sensing did not change significantly after one year in both groups. Threshold level remained the same in RVA group. However, the average threshold level on ventricle lead in RVOT group was 0,72V ($p<0.001$) which was statistically significant higher value compared to the implantation value, but still within the clinically acceptable range, meaning that it had no influence on battery drain.

The atrial lead stability analysis showed no change of threshold, impedance and sensing after a 12 month follow up.

CONCLUSIONS

RVOT lead positioning did not require additional fluoroscopy time. Acute parameters on implantation differed only due to active fixation lead being used in RVOT group. After 12 months of follow up, analyzing stability parameters, we found that the RVOT position was equally reliable as the RVA position.

LITERATURA

1. Prinzen FW, Strik M, Regoli F, Auricchio A. Basic Physiology and hemodynamics of Cardiac Pacing. In: Ellenbogen KA KGLCWBL, ed. Clinical Cardiac Pacing, Defibrillation, and Resynchronization Therapy. Philadelphia. Elsevier Saunders. Fourth edition., 2011:203-233.
2. Sweeney MO, Prinzen W. Ventricular Pump Function and Pacing -Physiological and Clinical Integration. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2008;1:127-39.
3. Lewicka-Nowak E, Dabrowska-Kugacka A, Tybura S, et al. Right ventricular apex versus right ventricular outflow tract pacing: prospective, randomised, long term clinical and echocardiographic evaluation. *Kardiol Pol* 2006;10:1082-91.
4. Bharat V, Prakash B, Das NK. RVOT Pacing versus RV Apical Pacing: Implantation Experience and ECG Characteristics. *McGill CME* 2009:1-7.
5. Lieberman R, Grenz D, Mond HG, et al. Selective site pacing: Defining and reaching the selective site. *PACE* 2004;27:883-6.
6. Margulescu AD, Suran BM, Rimbas RC, et al. Accuracy of fluoroscopic and electrocardiographic criteria for pacemaker lead implantation by comparison with three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2012;25:796-803.
7. Schmidt M, Rittger, Marschang H, et al. Left ventricular dyssynchrony from right ventricular pacing depends on intraventricular conduction pattern in intrinsic rhythm. *European Journal of Echocardiography* 2009;6:776-83.
8. Syed FF, Hayes DL, Friedman PA. Hemodynamics of Cardiac Pacing: Optimization and Programming to Enhance Cardiac Function. In: Hayes DL., ed. Cardiac Pacing, Defibrillation and Resynchronization, THIRD EDITION ed: A John Wiley & Sons, Ltd., Publication., 2013:41-91.

9. Deng XQ, Cai L, Tang J, et al. Safety and efficiency of pacing at right ventricular outflow tract versus at ventricular cardiac apex. *N Engl J Med* 2008;36:726-8.
10. Vlay SC. Right Ventricular Outflow tract Pacing: Practical and Beneficial. A 9-Year Evidence of 460 Consecutive Implants. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2006;10:1055-62.
11. Victor F, Mabo P, ansour H, et al. A randomized comparison of permanent septal versus apical right ventricular pacing: short term results. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17:238-42.
12. Kristiansen HM, Hovstad T, Vollan G, et al. Right Ventricular Pacing and Sensing Function in High Posterior Septal and Apical Lead Placement in Cardiac Resynchronization Therapy. *Indian Pacing and Electrophysiology Jurnal* 2012;12:4-14.
13. Weizong W, Zhongsu W, Yujiao Z, et al. Effects of Right Ventricular Nonapical Pacing on Cardiac Function: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2013; Article published online: 25 feb 2013. doi:10.1111/pace.12112.
14. Medi C, Mond HG. Right ventricular outflow tract septal pacing: long-term follow-up of ventricular lead performance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2009;2:172-6.
15. Kypta A, Steinwender C, Kammler J, et al. Long-term outcomes in patients with atrioventricular block undergoing septal ventricular lead implantation compared with standard apical pacing. *European Heart Journal* 2008;10:574-9.
16. Mitov V, Jolić A. Analiza parametara implantacije ventrikularne elektrode u izlazni trakt desne komore vs. u vrh desne komore. *Srce i krvni sudovi* 2011;1:86.

UDK 617.7:616.441-008.61-085

ISSN 035-2899, 38(2013) br.3 p.133-141

PREDIKTORI ISHODA MEDIKAMENTNE TIROPSUPRESIVNE TERAPIJE KOD PACIJENATA SA GREJVSOVOM BOLEŠĆU

PREDICTORS OF THYROSUPPRESSIVE DRUG THERAPY OUTCOME IN PATIENTS WITH GRAVES' DISEASE

Aleksandar Aleksić (1), Željka Aleksić (2), Saška Manić (3), Vladimir Mitov (1), Aleksandar Jolić (1), Dušan Vešović (4)

(1) ODELJENJE INTERNE MEDICINE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (2) SLUŽBA ZA NUKLEARNU MEDICINU, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (3) ODELJENJE NEUROLOGIJE, ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (4) BEL MEDIC, DOM ZDRAVLJA, BEOGRAD

Sažetak: Grejvsova bolest (GB) je načešći uzrok hipertiroidizma izazvan cirkulišućim IgG antitelima koja aktiviraju TSH receptor (TRAb). Medikamentna tirosupresivna terapija (MTT) je inicijalna terapija GB, naročito kod mlađih osoba, i prva terapija izbora u Evropi. Po prekidu MTT, recidivi bolesti se najčešće ispoljavaju u toku 6 meseci po prekidu terapije, ali se mogu zapaziti i posle nekoliko godina. Ukupna stopa recidiva kod pacijenata sa GB lečenih MTT po prekidu lečenja je najčešće 30-50%. U pacijenata kod kojih dođe do recidiva bolesti po prekidu MTT treba razmotriti mogućnost upućivanja na operativno lečenje ili na terapiju radioaktivnim jodom. U brojnim istraživanjima prethodnih decenija intenzivno se tragalo za faktorima koji bi mogli predvideti ishod MTT. Ispitivan je pojedinačni ili udruženi uticaj pola, starosti, veličine strume, oftalmopatije, nivoa tiroidnih hormona, TRAb-a i drugih imunskih, biohemijskih i kliničkih parametara kao mogućih prediktora ishoda MTT. Utvrđivanje mogućih kliničkih i biohemijskih parametara tiroidnog statusa pacijenata sa GB, na osnovu kojih se može predvideti ishod medikamentne tirosupresivne terapije značajno je zbog mogućnosti da se, shodno njihovom nalazu, pravovremeno izabere neki od drugih vidova terapije, kao što su radiojodna terapija ili operativno lečenje. Rezultati većine istraživanja pokazuju da svaki pojedinačni parametar tiroidnog statusa na početku bolesti nije dovoljan prediktor ishoda, da se kombinacijom parametara postiže bolja predikcija ishoda, ali i da nema konsenzusa oko ranih prognostičkih parametara koji bi ukazivali na verovatnoću dugoročne stabilne remisije GB nakon MTT.

KLjučne reči: Grejvsova bolest, medikamentna tirosupresivna terapija, ishod, prediktivni faktori

Summery: Graves' disease (GD) is the most common cause of hyperthyroidism caused by circulating IgG antibodies that activate the TSH receptor (TRAb). Thyrosuppressive drug therapy (TDT) is the initial treatment for GB, especially in younger patients, and is the first treatment of choice in Europe. Upon discontinuation of TDT, recurrence of disease is usually manifested during the 6 months after cessation of therapy, but can be observed even after several years. The overall rate of recurrence in patients treated by TDT is usually 30-50%. In patients who develop recurrence after cessation of medication therapy one should consider referral to surgical treatment, or therapy with radioactive iodine. In previous decades, numerous studies intensively searched for factors that could predict the outcome of TDT. They studied the individual or the joint effects of gender, age, size of goite, ophthalmopathy, thyroid hormone levels, TRAb and other immunological, biochemical and clinical parameters as potential predictors of TDT outcome. The importance of determining possible clinical and biochemical parameters of thyroid status of patients with GB, from which one can predict the outcome of TDT, is in the possibility that, according to the findings, some of other forms of treatment such as radioiodine therapy or surgical treatment could be chosen in due time. The results of most studies show that each parameter of thyroid status at diagnosis is not a sufficient predictor of the outcome; a combination of parameters provides a better prediction of outcomes, but there is no consensus on early prognostic parameters that would indicate the likelihood of long-term stable remission of GB after TDT.

Key words: Graves' disease, thyrosuppressive drug therapy, outcome, predictive factors

UVOD

Grejvsova bolest (GB) je načešći uzrok hipertiroidizma izazvan cirkulišućim IgG antitelima koja aktiviraju TSH receptor (TRAb). Ona spada u

stanja sa, verovatno, najvećim brojem naziva i eponima: egzoftalmusna struma, toksična difuzna struma, Bazedovljeva bolest (Morbus Graves-

Adresa autora: Aleksandar Aleksić, Nikole Pašića 83A 2/2, 19 000 Zajecar, Srbija;

E-mail: lukaal@ptt.rs

Rad primljen: 1. 10. 2013. Rad prihvaćen: 7. 11. 2013. Elektronska verzija objavljena: 30.12.2013.

www.tmg.org.rs

Basedow), Parijeva bolest (Parry), primarni hipertiroidizam, autoimuni hipertiroidizam. [1,2,3]

Prvi opis hipertiroidizma, koji odgovara današnjem entitetu difuzne toksične strume, potiče od italijanskog hirurga Đuzepa Flajanija (Giuseppe Flajani, 1741- 1808). [4] Iako je tiroidna hiperfunkcija uzrokovana patološkom stimulacijom opisana sa kliničkog aspekta, detaljno, pre više od dva veka (Pari 1786, Grejvs 1833, Bazedov 1840), do pre nekoliko decenija smatralo se da je ona izazvana fiziološkom hiperstimulacijom, hipofiznim TSH-om. [4] Kod pacijenata sa autoimunskim hipertiroidizmom klasično se opisuje „merzerburški trijas:“ difuzna struma, tahikardija i očni znaci, klinička slika koju je zapazio i opisao 1840. godine Bazedov (Georg Von Basedow), lekar opšte prakse u Merzerburgu. [5]

Pre četrdeset godina, Adams i Purves su u krvi obolelih od GB dokazali postojanje tirostimulantne aktivnosti sa dugotrajnim delovanjem (long acting thyroid stimulator, LATS). Tim otkrićem napušten je model „sekundarnog“ hipofiznog hipertiroidizma. Narednih godina pokazano je da ovu stimulantnu aktivnost predstavljaju antitela koja, delujući na isto mesto na tirocitu kao i TSH, izazi-

vaju hipertiroidizam, tako da je GB svrstana u autoimune bolesti. [4]

Dakle, prava etiologija GB, nakon prvih originalnih opisa Parija, Grejvsa i Fon Bazedova, otkrivena je pedesetih i šezdesetih godina dvadesetog veka, dokazom da je novi tiroidni stimulator, imunoglobulin klase G. [4]

Incidenca GB kreće se, prema dosadašnjim izveštajima, od 20 do čak 200 slučajeva na 100.000 stanovnika godišnje. [6,7,8,9] Smatra se da je prevalenca kliničkog hipertiroidizma 0,5%, a subkliničkog hipertiroidizma 0,7%. [9] Incidenca GB kod dece mlađe od 10 godina je vrlo mala, ali raste sa svakom decenijom do životnog doba od 60 godina. [6-9] Najčešće oboljevaju osobe starosti između 40 i 60 godina, pri čemu žene oboljevaju 5-10 puta češće od muškaraca. [1]

Klinički simptomi i znaci Grejvsove bolesti mogu se podeliti u tri osnovne grupe. U prvoj grupi su simptomi i znaci koji su posledica adrenergijske stimulacije, u drugoj grupi su oni koji su posledica hipertiroksinemije, a u trećoj grupi su simptomi i znaci koji su posledica imunskih procesa (tabela 1). [3]

Tabela 1. Klinički simptomi i znaci Grejvsove bolesti podeljeni na osnovu mehanizma nastanka.

| ADRENERGIJSKA STIMULACIJA | HIPERTIROKSINEMIJA | IMUNSKI PROCESI |
|---------------------------|---|----------------------------|
| Tahikardija | Hiperfagija | Struma |
| Palpitacije | Porast bazalnog metabolizma | Orbitopatija |
| Uznemirenost | Porast termogeneze | Infiltracijska dermopatija |
| Izrazito znojenje | Miopatija | Pretibijalni miksedem |
| Intolerancija toplote | Neuropatija | Tiroidna akropahija |
| Razdražljivost | Opadanje kose | Limfadenopatija |
| Tremor | Delimično tahikardija, aritmije, miokardna hipertrofija | Vitiligo |
| Retrakcija očnih kapaka | | Limfadenopatija |
| Porast sistolnog pritiska | | Splenomegalija |

Osnovu dijagnoze tirotoksioze predstavlja određivanje TSH i tiroidnih hormona u krvi. Diferencijalna dijagnoza tirotoksikoze se postavlja na osnovu kliničke slike, laboratorijskih nalaza (TRAb) i vizualizacionih metoda, prvenstveno ehosonografije i metoda nuklearne medicine. [11]

Medikamentna terapija je inicijalna terapija GB, naročito kod mladih osoba, i prva terapija izbora u Evropi. [2] Ostali terapijski modaliteti su radiojodna terapija i operativno lečenje. [12,13]

Osnovni antitiroidni lekovi pripadaju grupi tionamida. [11] Tionamidi se mogu upotrebiti ili kao sredstva prve linije za definitivni tretman, ili u cilju uvođenja u eutiroidno stanje pre primene hirurģije ili radiojodne terapije. Karbimazol (CBZ) se

brzo konvertuje u aktivni metabolit metimazol (MMI) i sa praktičnog stanovišta ova dva preparata su ista. Karbimazol se najviše koristi u Engleskoj i Evropi, dok se u SAD mnogo više upotrebljava propirltiouracil (PTU). Novija literatura ukazuje na veći broj neželjenih dejstava PTU. [11,14,15,16] Tionamidi se akumuliraju u tiroidnoj žlezdi aktivnim preuzimanjem, nasuprot koncentracionog gradijenta. Osnovno dejstvo tionamida je smanjenje sinteze tiroidnih hormona inhibicijom organifikacije i oksidacije joda i spajanja jodotirozina. Oba ova stadijuma sinteze tiroidnih hormona su katalizovani tiroidnom peroksidazom i inhibicija ovog enzima je osnovni vid biohemijskog delovanja tionamida.

Smatra se da metimazol može da ima i imunosupresivno dejstvo. [1,16]

Dužina lečenja tirosupresivima obično je 12 do 18 meseci. [11]

U današnje vreme prirodni tok GB je izmenjen primenom terapije. Pre postojanja terapijskih mogućnosti hipertiroidizam u GB, prolazilo se kroz faze pogoršanja i remisija. Veruje se da je kod ¼ pacijenata, pogotovo kod onih sa blagim oblikom bolesti, hipertiroidizam bio samoograničavajući, trajući jednu ili više godina, nakon čega bi pacijent spontano uspostavljao eutiroidno stanje. U jednom od nekoliko dobro dokumentovanih izveštaja, objavljeno je da je nelečena tirotoksikozna kod 7 od 12 pacijenata završila smrću, prosečno za 3,5 godina od početka bolesti, a da su ostali pacijenti preživeli bez terapije. [9,17] Procenjeno je da je u prošlosti mortalitet nelečenog hipertiroidizma bio do 11%. [9,17] Srećom, smrtnost od hipertiroidizma je danas vrlo retka, ali ima teških, na vreme nedijagnostikovanih, nelečenih slučajeva, koji završavaju smrtno. [9,17]

Po prekidu terapije tionamidima, recidivi bolesti se najčešće ispoljavaju u toku 6 meseci po prekidu terapije, ali se mogu zapaziti i posle nekoliko godina. Ukupna stopa recidiva kod pacijenata sa GB lečenih medikamentnom tirosupresivnom terapijom (MTT) po prekidu lečenja je najčešće 30-50%. [18,19]

U pacijenata kod kojih dođe do recidiva bolesti po prekidu terapije tionamidima, treba razmotriti mogućnost upućivanja na operativno lečenje, ili na terapiju radioaktivnim jodom. [11]

U brojnim istraživanjima predhodnih decenija intenzivno se tragalo za faktorima koji bi mogli predvideti ishod MTT. Ispitivan je pojedinačni, ili udruženi uticaj pola, starosti, veličine strume, oftalmopatije, nivoa tiroidnih hormona, TRAb-a i drugih imunskih, biohemijskih i kliničkih parametara kao mogućih prediktora ishoda MTT-a. [20]

Pušenje, takođe, može biti udruženo sa većom stopom recidiva nakon prekida MTT, a u novijim istraživanjima i nivo vitamina D dovodi se u vezu sa ishodom MTT. U nekim studijama je zabeleženo da je stopa remisije niža kod pacijenata sa nižim nivoom vitamina D u serumu. [21,22]

Idealan pokazatelj za predviđanje ishoda MTT bio bi onaj koji je lako i jeftino merljiv, senzitivan, sa visokom pozitivnom prediktivnom i visokom negativnom prediktivnom vrednošću, a koji bi se određivao u ranom toku bolesti. [23] Međutim, do danas nisu utvrđeni pouzdani rani prognostički parametri koji bi ukazivali na ishod MTT. [20]

Uticaj pola, starosti i porodične anamneze na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

U većini istraživanja nije uočena veza između starosti i pola, i ishoda MTT.

U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatala 80 pacijenata, koji su praćeni najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, čak 82.5% pacijenata imalo je recidiv bolesti tokom perioda praćenja. Životna dob nije bila koristan prediktivni faktor za predviđanje remisije. U ovoj studiji velika stopa recidiva je tumačena povećanim unosom joda i lošom terapijskom komplijansom. [24]

Kapeli i saradnici u svom istraživanju na 216 pacijenata zaključuju da pol i starost, na početku bolesti, nemaju prognostički značaj za predviđanje ishoda terapije [20], a do sličnih rezultata dolazi i Kvedbek (Quadbeck) sa svojim saradnicima. [25]

U studiji autora iz Berna, primećena je granično značajna obrnuta korelacija između starosti u vreme dijagnoze i stope recidiva. [26]

Nasuprot ovome, Alahabadija (Allahabadia) i saradnici nalaze da su muški pol i starost pacijenata, ispod četrdeset godina, značajno udruženi sa nižom stopom remisije. [27]

U istraživanju kod dece na MTT, nađen je veći rizik recidiva kod mlađe dece. [28]

Retka su istraživanja sa podacima o povezanosti pozitivne porodične anamneze za tiroidna oboljenja i ishoda MTT. U izveštaju o 196 pacijenata lečenih medikamentno i praćenih 1-10 godina, Balaz (Balasz) i sar. pokušali su da utvrde individualne osobenosti pacijenata koje su u vezi sa sklonošću ka recidivima posle isključenja lekova. Između ostalog, upadljiva karakteristika koja je bila udružena sa sklonošću ka recidivu bila je pozitivna porodična anamneza autoimunske tiroidne bolesti. [29]

Uticaj kliničke slike, nivoa tiroidnih hormona i nivoa TSH na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

Primećeno je da težak hipertiroidizam i dugo trajanje simptoma može ukazivati na manju verovatnoću nastupanja remisije. [30]

U studiji Iglesiasa (Iglesias) i saradnika upoređivane su karakteristike 107 pacijenata u odnosu na težinu hipertiroidizma. Grupa sa FT4 preko 100 pmol/L, kvalifikovana je kao teški hipertiroidizam, grupa sa FT4 od 51-100 pmol/L kao umereni, a grupa sa FT4 od 23-50 pmol/L, kao blagi hipertiroidizam. Pacijenti sa teškim hipertiroidizmom su bili prosečno mlađi u odnosu na druge dve grupe i imali su najviši nivo TRAb-a, izrazitiju tahikardiju i

veću strumu. Takođe su češće imali atrijalnu fibrilaciju. Međutim, ishod terapije i stopa remisije nije bila pod uticajem težine hipertiroidizma na početku bolesti. [31]

Kapeli i saradnici u svom istraživanju kod 216 uzastopnih pacijenata sa novodijagnostikovanom GB, kod kojih je započeta MTT, ispitivali su, između ostalog, i značaj nivoa tiroidnih hormona kao faktora za predviđanje remisije. Istraživanje je pokazalo da nivo FT4 na početku bolesti nije imao prognostički značaj za predviđanje dugoročnog ishoda terapije. [20]

I u nekim drugim studijama nije nađena povezanost nivoa tiroidnih hormona na početku bolesti i ishoda MTT. [32,33]

Što se tiče značaja nivoa TSH, četiri nedelje nakon prekida medikamentne tirosupresivne terapije, utvrđivan je tiroidni status kod 96 pacijenata. Stopa recidiva procenjena je tokom ukupnog postterapijskog praćenja od 2 godine. Tokom perioda praćenja, 49% pacijenata razvilo je recidiv bolesti. Po prekidu terapije, nivo TSH je imao pozitivnu prediktivnu vrednost 70% i negativnu prediktivnu vrednost 62% (specifičnost 85%) za predviđanje recidiva. [25]

Postoji još radova u kojima je istaknut značaj TSH kao faktora za predviđanje remisije. TSH je suprimiran u prisustvu TSI (imunoglobulina koji stimulišu tiroideu – thyroid stimulating immunoglobulins), jer se TSI vezuje na TSH receptor tirocita i tako eliminiše potrebu za cirkulišućim TSH. Kod 50 ispitanika, nivo TSI je bio najviši kod onih sa nedetektabilnim TSH, a najniži kod onih sa supranormalnim koncentracijama TSH. Primećen je progresivan pad TSI sa porastom TSH, kao i značajna negativna korelacija između serumske koncentracije TSI i TSH. S druge strane, veza između nivoa FT4 i FT3, s jedne strane, i nivoa TSI, ili TSH, s druge, nije bila značajna. Kod individualnog pacijenta sa GB, nivo TSH može bolje odražavati koncentraciju TSI nego tiroidna funkcija koja se izražava nivoom FT4 i FT3. Stoga, autori zaključuju da nivo TSH može biti pouzdan prediktor remisije, kao i TSI. [34]

Uticaj prisustva i veličine strume na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

U brojnim istraživanjima prethodnih decenija, primećeno je da prisustvo velike strume na početku MTT može predstavljati loš prognostički znak za ishod terapije. S druge strane, smanjenje strume tokom lečenja predstavlja povoljan prognostički znak za ishod MTT. [29,30]

U dugogodišnjem praćenju više stotina pacijenata Soveid i saradnici uočili su da je stopa

recidiva nakon ukidanja MTT kod pacijenata sa GB, veća kod pacijenata koji imaju veću strumu, kako na početku bolesti, tako i na ukidanju MTT. [35]

Retrospektivna studija brazilskih autora, koja je obuhvatala 80 pacijenata, a koji su praćeni najmanje 12 meseci po prekidu medikamentne tirosupresivne terapije, sem što pokazuje veoma visok procenat recidiva bolesti (čak 82.5%), ukazuje i na veličinu strume kao jedini statistički signifikantan parametar za predviđanje remisije. Autori visoku stopu recidiva tumače povećanim unosom joda i lošom terapijskom komplijansom. [24]

Brojne kontrolisane prospektivne studije sprovedene u različitim delovima sveta sa različitim unosom joda, potvrdile su da je jedna od odlika na početku GB, udružena sa rizikom recidiva, struma veća od 40 ml. Međutim, prediktivna vrednost ovog pojedinačnog parametra je veća ukoliko se gleda udruženi uticaj i drugih parametara na početku bolesti. [36]

Bojarska i saradnici su istraživali vrednost određivanja veličine tiroidee kao markera u predviđanju ishoda medikamentne tirosupresivne terapije kod 100 pacijenata. Veličina tiroidee bila je značajno veća u grupi pacijenata koji nisu imali adekvatan odgovor na medikamentnu terapiju. [37]

Nasuprot ovome, u studiji na 216 uzastopnih ispitanika sa novodijagnostikovanom GB, kod kojih je uključena MTT, Kapeli i saradnici nisu našli da veličina strume na početku bolesti ima prognostički značaj za predviđanje ishoda MTT, [20], a, takođe, ni Jonas sa saradnicima, u svom istraživanju, ne nalazi vezu između volumena tiroidee i ishoda MTT. [32]

Sem tiroidnog volumena, odnosno veličine strume, Saleh i saradnici kod 24 pacijenta testirali su vrednost procene tiroidnog protoka krvi u predviđanju ishoda GB nakon završetka medikamentne tirosupresivne terapije. Tiroidni volumen, srednja vrednost pika sitolne brzine protoka i stopa zapreminskog protoka na početku bolesti, bili su značajno viši kod pacijenata koji su imali recidiv bolesti nakon prekida terapije, u odnosu na one u remisiji. Nađena je visoka korelacija između nivoa tiroidnog protoka krvi i tiroidnog volumena. [38]

Sinem (Cinemre) i saradnici, takođe nalaze da je povišen tiroidni protok krvi prediktor dužeg vremena do postizanja remisije na MTT. [33]

Sem povećanog protoka krvi i difuzne hiperemije, registrovane kolor doplerom, i ehogenost tiroidee, prema nekim autorima, može se koristiti kao parametar u predviđanju ishoda MTT. [39,40,41]

Primećeno je da je odsustvo hipohogene ehostrukture tiroidee nakon medikamentne tirosupresivne terapije povoljan prognostički faktor za remisiju GB. [42,43]

Uticao prisutva i težine oftalmopatije na ishod medikamentne tirosupresivne terapije

Oftalmopatija je prisutna kod 30-50% pacijenata sa GB. Najčešće je blaga do umerena, a ređe se viđaju teži oblici. [2]

Cilj istraživanja Ekštajna (Eckstein) i saradnika bio je da se utvrdi veza između težine oftalmopatije i stope remisije i recidiva kod pacijenata sa GB. 158 pacijenata sa GB praćeno je najmanje 18 meseci, a težina oftalmopatije je klasifikovana kao blag ili težak oblik. Pacijenti su lećeni godinu dana sa MTT, a kod pacijenata kod kojih je došlo do recidiva bolesti ponovo je uključena MTT, ili je lećenje sprovedeno tiroidektomijom, ili RJ terapijom. Nakon prvog ciklusa MTT, 42% pacijenta sa blagom tiroidnom oftalmopatijom je ušlo u remisiju, dok je samo 8% pacijenata sa teskim oblikom tiroidne oftalmopatije postiglo remisiju. Među pacijentima sa teškom tiroidnom oftalmopatijom, čak 84% je upućeno na hirušku terapiju, za razliku od 49% pacijenata sa blagim oblikom tiroidne orbitopatije. Autori zaključuju da je verovatnoća remisije kod pacijenata sa teškom tiroidnom orbitopatijom mala. [44]

I neka druga istraživanja pokazuju da prisustvo tiroidne oftalmopatije može ukazivati na sklonost ka recidivima nakon MTT [29], ali u većini istraživanja nije nađena veza između prisustva tiroidne oftalmopatije i ishoda MTT. [24,25, 44]

Primena TRAb u predviđanju recidiva i remisije GB

Antitela na TSH receptorima štitaste žlezde (TSH-R At, TRAb) imaju bitan patogenetski značaj za razvoj i održavanje autoimunskog hipertiroidizma. TSH-R antitelo, vezujući se za specifične sekvence ekstracelularnog domena TSH-R, dovodi do stimulišućih ili inhibišućih efekata na tiroidnu ćeliju. Jedno antitelo je dovoljno da aktivira receptor. TSH-R antitela su oligoklonalna antitela. [45,46,47]

Do sada su opisane su sledeće vrste TSH-R At:

TSI ili TSAb – imunoglobulini koji stimulišu tiroideu ili antitela koja stimulišu tiroideu – vezuju se za epitop na TSH-R, aktiviraju ga dajući iste efekte kao TSH, odnosno postreceptorsko stvaranje cAMP.

TBII – inhibitorni imunoglobulini za vezivanje TSH – vezuju se za isti ili različite epitope sprećavajući vezivanje obeleženog TSH.

TBAb – blokirajuća antitela – blokiraju delovanje TSH. [45,46,47]

TSAb – izazivaju TSH-nezavisnu stimulaciju tiroidne funkcije koja, ako je dovoljno jaka, izaziva hipertiroidizam. [45,46,47]

TBII – čini mešavina TSAb i TBAb, te se tiroidna funkcija ne može predvideti na osnovu njihovog nivoa. Kod GB su dominantna TSAb, ali verovatno je kod većine prisutna mešavina stimulišućih i blokirajućih At. Kod Hašimota, tiroidita (HT) i primarni hipotiroidizam (PH) su dominantna TBAb. [45,46,47]

U retrobulbarnom okularnom tkivu, posebno u preadipocitima i fibroblastima, otkrivena je mRNA za TSH-R, što može imati ulogu u razvoju tiroidne oftalmopatije. [45,46,47]

TSH-R At mogu se naći i kod zdravih. Ona se vezuju, ali ne aktiviraju TSH-R, i niskog su afiniteta. Ova prirodna (naturalna) At mogu biti prekursori TSAb koja izazivaju GB. Moguće je da je sazrevanje afiniteta kritično za kliničke posledice produkcije ovih At. [45]

Vrlo mali broj pacijenata sa GB ima negativna TSH-R At merena najsenzitivnijim esejima. Moguće objašnjenje za ovo je u senzitivnosti esaja, ili u isključivo intratiroidnoj produkciji ovih At. [45,46,47]

Primena TRAb u kliničkoj praksi ostaje predmet mnogih kontroverzi. Prema mišljenju nekih autora, osnovna klinička primena TRAb nije potvrda dijagnoze GB, već pokušaj da se predvidi odgovor na MTT, jer ova terapija, između ostalog, direktno inhibiše stvaranje TRAb od strane tiroidnih limfocita. [48]

Takođe, odrećivanje TRAb je značajno u slučajevima unilateralnog egzoftalmusa, eutiroidne orbitopatije, subkliničkog hipertiroidizma, tirotoksikoze udružene sa *hyperemesis gravidarum*, amiodaronom indukovane tirotoksikoze i *painless* tiroidita. Osim toga, merenje TRAb u trećem trimestru trudnoće može predvideti rizik za neonatalnu tiroidnu disfunkciju. [49]

Teško je postići konsenzus o značaju TRAb u pogledu predviđanja recidiva i remisije GB. Do sada sprovedene studije, razlikovale su se među sobom, kako po vrsti korišćene metodologije TRAb esaja, tako i po dizajnu studije TRAb esaja. Neke su bile retrospektivne, neke prospektivne. Takođe su se razlikovale i u pogledu vremena tokom bolesti kada se testirao TRAb. Osim toga, populaciona genetika i jodni status, s obzirom na ra-

zličita geografska područja gde su sprovedene studije, mogli su da utiču na rezultate studija. [23]

U istraživanju Kapelija, kod 216 uzastopnih pacijenata sa novodijagnostikovanom GB, započeta je medikamentna tirosupresivna terapija, koja je ukidana po postizanju eutiroidnog stanja, a nivo TRAb je praćen u šestomesečnim intervalima tokom perioda praćenja do 120 meseci. Titar TRAb na početku bolesti jednak, ili veći od 46.5 IU/L, nađen je kod pacijenata koji nisu postigli dugoročnu remisiju, sa senzitivnošću od 52% i specifičnošću od 78%. Takođe, stopa pada nivoa TRAb nakon 6 meseci terapije i u vreme ukidanja terapije, bila je korisna za predviđanje konačnog ishoda. Pad nivoa TRAb manji od 52.3% nakon 6 meseci terapije, ili njegov porast, nađen je kod pacijenata koji nisu ušli u remisiju, sa senzitivnošću 55% i specifičnošću 79.1%. Autori zaključuju da je najbolji prediktor dugotrajne remisije prisustvo najmanje jednog od dva parametra procenjenih nakon 6 meseci terapije, nivo TRAb i/ili procenat pada nivoa TRAb, sa senzitivnošću od 63% i specifičnošću od 88%. [20]

U studiji Jonasa i saradnika, kod 37 pacijenata lečenih 12 meseci tiamazolom, 1, 3, 6, 9 i 12 meseci od započinjanja terapije, praćeni su klinički i biohemijski parametri tiroidnog statusa. Nakon prekida terapije, pacijenti su praćeni oko 27 meseci. Od ukupnog broja pacijenata, 32% imalo je recidiv hipertiroidizma, prosečno oko 8 meseci po prekidu terapije. Primećeno je da su pacijenti sa TRAb preko 14 IU/L, nakon 3 meseca terapije, i preko 8 IU/L, nakon 6 meseci terapije, češće imali recidiv, nego oni sa nižim TRAb, sa senzitivnošću 50% i specifičnošću 92% i 96% redom. Autori zaključuju da nivo TRAb u ranoj fazi tirosupresivne terapije može biti koristan u izboru odgovarajuće terapije za GB i raniju odluku o radikalnijem lečenju, radiojodnom, ili operativnom. [32]

Četiri nedelje nakon prekida medikamentne tirosupresivne terapije utvrđivan je tiroidni status kod 96 pacijenata u istraživanju Kvebeka i saradnika. Stopa recidiva procenjena je tokom ukupnog postterapijskog praćenja od 2 godine. Tokom perioda praćenja, 49% pacijenata razvilo je recidiv bolesti. Prosečan nivo TRAb na kraju terapije u grupi pacijenata sa recidivom, bio je značajno viši nego kod grupe u remisiji. Korišćenjem granične vrednosti od 1.5 IU/L, pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost je bila niska, 49% i 54% redom (specifičnost 14%), ali korišćenjem granične vrednosti od 10 IU/L, poboljšana je pozitivna prediktivna vrednost na 83% i negativna prediktivna vrednost na 62% (specifičnost 92%). Ostali faktori, starost, pol,

volumen tiroidee, pušenje i prisustvo oftalmopatije, nisu imali uticaj na stopu recidiva. [25]

TRAb perzistira u krvi kod većine pacijenata sa GB nakon 18 meseci od završetka medikamentne tirosupresivne terapije. I učestalost recidiva, kao i vreme do pojave recidiva hipertiroidizma, je u bliskoj korelaciji sa nivoom TRAb na kraju terapije. Podaci pokazuju da TRAb zadržava stimulantnu aktivnost kod većine pacijenata nakon celog ciklusa medikamentne terapije. Međutim, verovatno je da se potencijal ovih antitela i/ili odgovor tiroidee na njihovu stimulantnu aktivnost menja tokom medikamentne terapije, na šta ukazuje razlika u nivou TRAb između lečenih pacijenata u remisiji i kontrolne grupe eutiroidnih. [50]

U našem ranijem istraživanju, gde je praćen broj recidiva i trajanje remisije kod medikamentno lečenih pacijenata sa GB, nalazimo da je trajanje remisije duže, a broj recidiva manji, kod pacijenata sa nižim početnim nivoom TRAb, i nižim nivoom TRAb na ukidanju terapije. Početni nivo TRAb preko 5 IU/L, daje 18% veću šansu za remisiju kraću od 6 meseci. Nivo TRAb na ukidanju terapije preko 15 IU/L, davao je 36% veću šansu za remisiju kraću od 6 meseci. [51,52,53,54]

Međutim u studiji na 129 pacijenata, nađena je pozitivna prediktivna vrednost i negativna prediktivna vrednost za predikciju recidiva od samo 55% i 62% redom, kada se koristi granična vrednost od 1.5 IU/ml za TRAb. Autori zaključuju da, i pored visoke dijagnostičke senzitivnosti i specifičnosti *TRAK human* eseja, nije poboljšana njegova prediktivna vrednost za recidiv hipertiroidizma, kada se merenje izvrši na kraju medikamentne tirosupresivne terapije. [55]

U istraživanju autora iz Berna, koje je obuhvatalo 94 pacijenta sa prvom epizodom GB i koji su lečeni sa MTT, urađena je logistička regresiona analiza u cilju utvrđivanja prediktivnih faktora za nastupanje remisije i nastanak recidiva bolesti. Utvrđeni su klinički i biohemijski parametri na početku bolesti, a stopa recidiva je bila u obrnutoj korelaciji sa trajanjem MTT. Međutim, nije primećena nikakva korelacija između veličine strume na početku bolesti, nivoa TRAb na početku bolesti, kao i nivoa TRAb na ukidanju terapije sa stopom remisije, odnosno recidiva. [26] U tabeli 2. dat je prikaz značajnijih studija koje su ispitivale kliničku vrednost TRAb u predviđanju ishoda GB. Može se uočiti relativno niska pozitivna prediktivna vrednost za niske granične vrednosti TRAb koja raste ukoliko se uzima viša granična vrednost TRAb, obično preko 10 IU/L.

S obzirom na rezultate dosadašnjih istraživanja, primena TRAb u predviđanju remisije

i relapsa GB još uvek nije prihvaćena kao korisna metoda. [23]

ZAKLJUČAK

Utvrđivanje mogućih kliničkih i biohemijskih parametara tiroidnog statusa pacijenata sa GB, na osnovu kojih se može predvideti ishod medikamentne tirosupresivne terapije, značajno je zbog mogućnosti da se, shodno njihovom nalazu, pravovremeno izabere neki od drugih vidova terapije, kao što su radiojodna terapija ili operativno lečenje.

Rezultati većine istraživanja pokazuju da svaki pojedinačni parametar tiroidnog statusa na početku bolesti nije dovoljan prediktor ishoda, da se kombinacijom parametara postiže bolja predikcija ishoda, ali i da nema konsenzusa oko ranih prognostičkih

parametara koji bi ukazivali na verovatnoću dugoročne stabilne remisije GB nakon MTT.

Pol, starost i pozitivna porodična anamneza, nivo tiroidnih hormona na početku bolesti, prisustvo i veličina strume i prisustvo tiroidne oftalmopatije prema rezultatima većine istraživanja, nisu prediktori ishoda medikamentne tirosupresivne terapije.

Perzistentno suprimiran nivo TSH tokom medikamentne tirosupresivne terapije predstavlja nepovoljan prognostički faktor.

I pored nepostojanja jasnog konsenzusa o primeni TRAb u predviđanju ishoda MTT, perzistentno povišen nivo TRAb tokom medikamentne tirosupresivne terapije mogao bi biti kasniji prediktivni faktor za nepovoljan ishod medikamentne tirosupresivne terapije i može imati klinički značaj ranijeg donošenja odluke o promeni vrste terapije.

Tabela 2. Neke od studija koje ispituju kliničku vrednost TRAb u predviđanju ishoda GB.

| Autor (godina, ref.) | Esej (broj pacijenata) | Dizajn studije | Granična vrednost TRAb | % Recidiva | PPV (%) |
|--------------------------------------|------------------------|--|--|------------|--------------------|
| Zimmermanni-Belsing et al. (2002, x) | TBII (129) | TRAb na početku GB (122) i na ukidanju terapije (129): medijana praćenja 18 meseci | 1.5 U/L | 45 | 49 |
| Quadbeck et al. (2005, x) | TBII (96) | TRAb 4 nedelja nakon ukidanja terapije: praćenje 2 godine | 1.5 U/L 10 U/L | 49 | 49 83 |
| Quadbeck et al. (2005, x) | Bioesej (96) | Kao gore | 1.5 U/L | | 49 TSAb - 51 |
| Schott et al. (2007, x) | TBII (131) | TRAb 4.3 meseca nakon dijagnoze GB | >2 i <6 U/L | 71.8 | 66.7-90 |
| Cappelli et al. (2007, x) | TBII (216) | TRAb na početku bolesti i svakih 6 meseci tokom 120 meseci | >46.5 U/L na početku bolesti ili >30.7 U/L na 6 meseci | 67.1 | 52 |
| Massart et al. (2009, x) | TBII (128) | TRAb nakon 18 meseci terapije: 3 godine praćenja | 0.94-3.2 IU/L | 48 | 53-66 |

LITERATURA

- Trbojević B. Tiroidna žlezda. Čip štampa Beograd, 1998.
- Brent GA. Grave's disease. N Engl J Med. 2008;358:2594-2605
- Schott M, Scherbaum WA, Morgenthaler NG. Thyrotropin receptor autoantibodies in Grave's disease. Trends Endocrinol. Metab 2005;16:243-248
- Paunković N. i Paunković J. Autoimuna tireoidna stimulacija u hipertireozu. Megatrend, Beograd, 1997.
- Lepšanović L, Teodor K, Manojlović D i ost. Štitasta žlezda. U: Endokrinologija. Teodor K. Ed. 59-99. Savremena administracija Beograd. Beograd, 1996.
- Furszyfer J, Kurland LT, McConahey WM, Elveback LR: Graves' disease in Olmsted County, Minnesota, 1935 through 1967. Mayo Clin Proc 1970; 45:636.
- Tunbridge WMG, Evered DE, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Grimley-Evans J, Young E, Bird T, Smith PA: The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. Clin Endocrinol 1977; 7:481-5.
- Vanderpump MPJ et al: Incidence of thyroid disorders in the community based on a twenty year follow-up of the Wickham survey population. Clinical Endocrinol 1995;43:55-68.
- Leslie J, DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. Last Updated: November 1; 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/graves-disease-and-the-manifestations-of-thyrotoxicosis/>

10. Aleksic A, Aleksic Z, Mitov V, Jovic M. Klinicke manifestacije tirotoksikozе - pregled literature. *Timocki medicinski glasnik* 2007; 32 (2-3):117-123
11. Trbojević B, Žarković M, Artiko V, Beleslin B, Ćirić J, Ćirić S. i ostali, za radnu grupu za izradu vodiča. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse. 2011.
12. Iagaru A, McDougall IR. Treatment of thyrotoxicosis. *J Nucl Med.*2007;48:379-89.
13. Stalberg P, Svensson A, Heissman O, Akerstrom G, Hellman P. Surgical treatment of Grave's disease: Evidence-based approach. *World J Surg* 2008;32:1269-77
14. David S. Cooper and Scott A. Rivkees. Putting Propylthiouracil in Perspective. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(6):1881-1882.
15. Solomon B, Glineor D, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves- disease *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1518
16. Leslie J. DeGroot, M.D. Diagnosis and Treatment of Graves' Disease Last Updated: February 13, 2012. Available at: <http://www.thyroidmanager.org/chapter/diagnosis-and-treatment-of-graves-disease/>
17. White WH: On prognosis of secondary symptoms of exophthalmic goiter. *Br Med J* 1986; 2:151-159.
18. Glineor D; de Nayer P; Bex M. Effects of l-thyroxine administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur J Endocrinol* 2001;144(5):475-83
19. Paunković N, Paunković J, Pavlović O. Values of TSH receptor autoantibodies in patients with treated Graves' disease. *Radiol Jugosl* 1991;25:319-23
20. Cappelli C, Gandossi E, Castellano M, Pizzocaro C, A gosti B, Delbarba A, Pirola I, Martino ED, Rosei EA. Prognostic value of thyrotropin receptor antibodies (TRAb) in Graves' disease: a 120 months prospective study. *Endocr J* 2007;54:713-720
21. Yasuda T, Okamoto Y, Hamada N, Miyashita K, Takahara M, Sakamoto F et al. Serum vitamin D levels are decreased in patients without remission of Graves' disease. *Endocrine* 2013; 43:230.
22. Mario Rotondi, Luca Chiovato. Vitamin D deficiency in patients with Graves' disease: probably something more than a casual association. *Endocrine* 2013;43:3-5.
23. Kamath C, Adlan MA, and Premawardhana L.D. The role of thyrothrophinreceptor antibody assays in Graves disease. *Jour Thyroid Res.* 2012;2012: 1-8.
24. Bolanos F, González-Ortiz M, Durón H, Sánchez C. Remission of Graves' hyperthyroidism treated with methimazole. *Rev Invest Clin.* 2002;54(4):307-10.
25. Quadbeck B, Hoermann R, Roggenbuck U, Hahn S, Mann K, Janssen OE; Basedow Study Group. Sensitive thyrotropin and thyrotropin-receptor antibody determinations one month after discontinuation of antithyroid drug treatment as predictors of relapse in Graves' disease. *Thyroid.* 2005;15(9):1047-54.
26. Wille T, Muleler B, North D, Burgi U, Diem P. Long-term follow up after antithyroid drug treatment in Graves disease. *Praxis (Bern 1994)* 2006;19:95(29-30):1121-7.
27. Allahabadia A, Daykin J, Holder R, Michael C, et al. Age and Gender Predict the Outcome of Treatment for Graves' Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(3):1038-1042.
28. Kaguelidou F, Alberti C, Castanet M, Guittney MA, Czernichow P, Léger J; French Childhood Graves' Disease Study Group Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3817-26.
29. Balasz CS, Leovey A, Szabo M, Bako G: Stimulating effect of triiodothyronine on cell mediated immunity. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;17: 19.
30. Leslie J. DeGroot, M.D. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. In: *Thyroid disease manager*. Last Revised 20 December 2008. [http://www. Thyroidmanager.org](http://www.Thyroidmanager.org)
31. Iglesias P, Dévora O, García J, Tajada P, García-Arévalo C, Díez JJ. Severe hyperthyroidism: aetiology, clinical features and treatment outcome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2010;72(4):551-7.
32. Jonas M, Ambroziak U, Bednarczuk T, Nauman J. Predicting a relapse of Graves' hyperthyroidism in adults during the early phase of treatment with anti-thyroid drugs. *Endokrynol Pol.* 2006;57(6):596-604.
33. Cinemre H, Bilir C, Gokosmanoglu F, Akdemir N, Erdogan B, Buyukkaya R. Predictors of time to remission and treatment failure in patients with Graves' disease treated with propylthiouracil. *Clin Invest Med.* 2009;32(3):199-205.
34. Kabadi UM, Premachandra BN. Serum thyrotropin in Graves' disease: a more reliable index of circulating thyroid-stimulating immunoglobulin level than thyroid function? *Endocr Pract.* 2007;13(6):615-9.
35. Soveid M, Shaabani A, Ghaedi GH. H, Jafari SM. and Omrani GH. Prognostic factors in the relapse of Graves disease following treatment with antithyroid drugs. *Iran J Med Sci* 2003; 28(3): 106-110.
36. Orgiazzi J, Madec AM. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid.* 2002;12(10):849-53.
37. Bojarska-Szmygin A, Janicki K, Pietura R, Janicka L. The usefulness of thyroid size and TSH receptor antibody (TRAb) determinations in predicting the effectiveness of tiamazole and I-131 treatment for Graves-Basedow's disease. *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* 2003;58(1):242-7.
38. Saleh A, Cohnen M, Fürst G, Mödder U, Feldkamp J. Prediction of relapse after antithyroid drug therapy of Graves' disease: value of color Doppler sonography. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2004;112(9):510-3.
39. Rago T, Chiovato L, Grasso L, Pinchera A, Vitti P. Thyroid ultrasonography as a tool for detecting thyroid autoimmune diseases and predicting thyroid dysfunction in apparently healthy subjects. *J Endocrinol Invest* 2001; 24:763-769.
40. Erdogan MF, Anil C, Cesur M, Baskal N, Erdogan G. Color flow Doppler sonography for the etiologic diagnosis of hyperthyroidism. *Thyroid* 2007; 17:223-227.
41. Gerenova J, Ivanova B, Boeva S. Prediction of recurrence in Graves' disease treated with methimazole therapy by thyroid hypoechogenicity, size, TRAb and TSH tests. *Hell J Nucl Med* 2000; 3:163-167.
42. Nagasaki T, Inaba M, Kumeda Y, Fujiwara-Ueda M, Hiura Y, Nishizawa Y. Significance of thyroid blood flow as a predictor of methimazole sensitivity in untreated hyperthyroid patients with Graves' disease. *Biomed Pharmacother* 2007;61:472-478.
43. Markovic V, Eterovic D. Thyroid echogenicity predicts outcome of radioiodine therapy in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92:3547-52.
44. Eckstein AK, Lax H, Losch C, Glowacka D, Plicht M, Mann K, Esser J, Morgenthaler NG. Patient with severe Graves ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission. *Clin Endocrinol (Oxf);* 2007; 67(4):607-12.
45. Latif R, Morashed SA, Zaidi M, Davies TF. The Thyroid-stimulating hormone receptor: impact of thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor antibody-

- ies an multimerization, cleavage, and signaling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2009;38:319-341.
46. Michalek K, Morshed SA, Latif R, Davies TF. TSH receptor autoantibodies. *Autoimmun Rev* 2009;9:113-116.
 47. Morshed SA, Latif R, Davis TF. Characterization of thyrotropin receptor antibody-induced signaling cascades. *Endocrinology* 2009; 150:519-529.
 48. Ratanachaiyavong S, McGregor AM. Immunosuppressive effects of antithyroid drugs. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:449-66
 49. Matthews DC, Syed AA. The role of TSH receptor antibodies in the management of Graves' disease. *Eur J Intern Med* 2011;22(3):213-6.
 50. Carella C, M azzioiti G, S orvillo F, P iscopo M, C ioffi M, P illa P, N ersita R, Iorio S , Amato G , Braverman LE , Roti E . Serum thyrotropin receptor antibodies concentrations in patients with Graves ' disease before, at the end of methimazole treatment, and after drug withdrawal: evidence that the activity of thyrotropin receptor antibody and/or thyroid response modify during the observation period . *Thyroid* 2006 ;16 : 295 – 302
 51. Aleksić A, Aleksić Z, Stojanović M. TSH receptor antibodies for confirming the diagnosis and prediction of remission duration, in newly diagnosed Graves' disease patients. *Hell J Nucl Med* 2009;12(2):146-50.
 52. Aleksić A, Aleksić Z, Mitov V, Jović M. Utvrđivanje pouzdanost pozitivnog i negativnog nalaza TRAb u krvi za dijagnozu autoimunskog hipertiroidizma. *Medicinski časopis* 2008; (1):23-29
 53. Aleksić A, Aleksić Z, Mitov V, Jović M. Procena znacaja nivoa TSH receptorskih antitela za prognozu nastupanja remisije i pojavu recidiva Graves-ove bolesti. *Medicinski časopis* 2007; (2):7-18
 54. Aleksić A, Aleksić Ž. Ispitivanje tiroidne građe i funkcije. *Timočki medicinski glasnik*, 2004; 29 (3): 175-90.
 55. Zimmermann-Belsing T, Nygaard B, Rasmussen AK, Feldt-Rasmussen U. Use of the 2nd generation TRAK human assay did not improve prediction of relapse after antithyroid medical therapy of Graves' disease. *Eur J Endocrinol.* 2002;146(2):173-7.

UDK 929:614.2 Мићовић М. ; 614.2(497.11)"1953/2013"

ISSN 035-2899, 38(2013) br.3 p.142-147

ДР МИЋО МИЋОВИЋ, ПРВИ УПРАВНИК ХИГИЈЕНСКОГ ЗАВОДА У ЗАЈЕЧАРУ

DR MIĆO MIĆOVIĆ, THE FIRST MANAGER OF THE HYGIENE INSTITUTE IN ZAJEČAR

Поводом јубилеја: 60 година од оснивања и почетка рада Хигијенског завода у Зајечару и 110 година од рођења његовог првог управника.

On the occasion of the 60th anniversary since the establishment and working of the Hygiene Institute in Zaječar and 110 years since the birth of its first manager

Петар Пауновић

Сажетак: Подстакнут иницијативом Секције за историју медицине СЛД у Београду да се историчари здравља баве истраживањима живота и рада „великих доктора у малим местима“ написан је овај рад о др Мићи Мићовићу, првом управнику Хигијенског завода у Зајечару.

Када су 1953. године, Санитарно-епидемиолошке станице у Југославији постајале хигијенски заводи, у циљу јачања и професионализације превентивне медицине на подручју Тимочке крајине, од Санитарно-епидемиолошке станице у Зајечару, настаје – Хигијенски завод.

Образован у школи „Др Андрија Штампар“ у Загребу пре II светског рата, са искуством управника дотадашње Санитарно-епидемиолошке станице, дугогодишњом праксом лекара-превентивца и специјализовним знањем превентивне медицине (микробиологија и хигијена), др Мићо Мићовић постаје први управник Хигијенског завода у Зајечару. Када су се 1961. хигијенски заводи у Југославији трансформисали у Заводе за заштиту здравља, др Мићо Мићовић је наставио своју каријеру руководиоца као први директор поменутог Завода, највише због стручности из области превентивне медицине и добрих резултата у раду на челу Хигијенског завода. На тој функцији, радећи истовремено као бактериолог, остаје до 31. јануара 1964. године, када је пензионисан.

У време када је од Санитарно-епидемиолошке станице у Зајечару настао Хигијенски завод, а др Мићо Мићовић постао његов први управник, постојали су сложени здравствени проблеми који су угрожавали народно здравље. Ратом разорена привреда и инфраструктура, оштећене и осиромашене здравствене установе, мали број лекара и осталог медицинског особља, избеглице, вашљивост, туберкулоза и ендемски луес, епидемије цревних зараза на подручју где није било хигијенски решено снабдевање водом за пиће и диспозиција отпадних материја и где је постојала неразвијена здравствена свест народа, били су велики изазов за др Мићу Мићовића, првог управника Хигијенског завода у Зајечару. Али, и велика прилика да се још једном на делу покаже као лекар превентивне медицине и хуманиста.

Институције и установе у свом развоју пролазе кроз различите периоде. Оно шта су, шта раде, а посебно колико значе народу, у овом случају за народно здравље, детерминисано је многим чиниоцима. Овим радом, настојало се да покаже од коликог је значаја улога појединца у њиховом развоју и остварењу предодређене мисије. Постављањем др Миће Мићовића за управника Хигијенског завода у Зајечару 1. јануара 1943. године, остварен је континуитет у развоју и раду превентиве на подручју Тимочке крајине, још од оснивања Самосталне бактериолошке станице у Зајечару 1922. и Дома народног здравља 1930. године.

Предан свом послу, бавећи се истовремено бактериологијом, хигијеном и епидемиологијом, здравствени просветитељ, ентузијаста и професионалац *par excellence*, др Мићо Мићовић је показао пут развоја савремене, професионализоване, превентивне медицине на подручју Тимочке крајине и постао узор многим лекарима његовим настављачима у Заводу и на подручју рада Завода.

Кључне речи: Др Мићо Мићовић, превентивна медицина, Хигијенски завод у Зајечару, Тимочка крајина

Summary: This paper about dr Mića Mićović, the first manager of the Hygiene Institute in Zaječar, was inspired by the initiative of the Section for the History of Medicine, Serbian Medical Society, Belgrade, to have the historians of health care do research in the lives and work of “great physicians in small communities”,

Adresa autora: Petar Paunović, 19 314 Rajac, Srbija;

Rad primljen: 29. 7. 2013. Rad prihvaćen: 30. 8. 2013. Elektronska verzija objavljena: 30.12.2013.

www.tmg.org.rs

When in 1953, sanitary and epidemiologic stations in Yugoslavia were being turned into hygiene institutes, the Sanitary and Epidemiologic Station in Zaječar became a Hygiene Institute with the aim of strengthening and professionalisation of primary medicine in the Timok region.

Educated in at Dr Andrija Štampar School, Zagreb before the Second World War, with the experience of a manager of the former Sanitary and Epidemiological Station, with huge practical experience of a physician concerned with preventive medicine and with specialised knowledge of preventive medicine (microbiology and hygiene), dr Mičo Mićović became the first manager of the Hygiene Institute in Zaječar. When in 1961 Hygiene Institutes in Yugoslavia were transformed into Institutes for Health Protection, dr Mičo Mićović continued his career on a managing position as the first manager on the afore mentioned institute, mostly owing to his qualifications in the field of preventive medicine and great results as the head of the Hygiene Institute. He kept that position and went on working as a bacteriologist until 31st January 1964, when he retired.

At the time when the Sanitary and Epidemiological Station in Zaječar became a Hygiene Institute and dr Mičo Mićović its first manager, there were complex health problems that endangered people's health. War-ravaged economy and infrastructure, damaged and impoverished health care facilities, a small number of doctors and other medical personnel, refugees, lice, tuberculosis and endemic syphilis, epidemic intestinal infections in the areas where the problems of hygienic drinking water supply and disposal of waste materials were not solved and where there was underdeveloped health consciousness of the local people – all these were a great challenge for dr Mico Mićović as the first manager of the Hygiene Institute in Zaječar, but also a great opportunity to prove himself in practice as a preventive medicine physician and humanist once again.

Institutions and institutes pass through different periods in their development. What they are, what they do and especially what they mean to people in the light of public health, is determined by many factors. This paper is an attempt to show the importance of the role of an individual in the development and achievement of predetermined missions. By appointing dr Mico Mićović a manager of the Hygiene Institute in Zaječar on 1st January 1943, a continuity in the development and prevention work in the area of Timok region had been provided ever since the establishment of the Independent Bacterial Stations in Zaječar in 1922 and the Centre of Public Health in 1930.

Devoted to his work, while at the same time doing bacteriology, hygiene and epidemiology, this health enlightener, an enthusiast and a professional par excellence, dr Mico Mićović showed the way of the development of modern professionalised preventive medicine in the area of Timok region and became a role model to many doctors - his successors at the Institute and in the operational area of the Institute.

Key words: dr Mičo Mićović, preventive medicine, Hygiene Institute in Zaječar, the Timok region

I

Ово је прича о др Мићи Мићовићу, првом управнику Хигијенског завода и првом директору Завода за здравствену заштиту у Зајечару, у време снажних иницијатива државе за развој превентивне медицине. Хигијенски завод у Зајечару није први формиран у Југославији, али је започео да ради на подручју које је, још од оснивања првих карантина у Србији ослобођеној од Турака 1833, било познато по развијеној превентивној медицини и традицијама у тој области. Др Мићо Мићовић један од значајних лекара Тимочке крајине који је такве традиције обогатио новим садржајима.

Када је реч о његовом животу, рођен је у Барама, малом планинском селу у андријевском Срезу, у Црној Гори, од мајке Ружице и оца Милоње – мајора. Живео је у бројној породици са четворицом браће и четири сестре. Жеља оца била је да се мушка деца школују, па су ускоро браћа кренула на школе и завршили их. Најстарији, Вук, постао је ректор Београдског универзитета, Саво – познати

адвокат у Београду, а Лука је отишао у Америку, пред Први светски рат, и тамо радио као банкарски чиновник. Животни пут Миће Мићовића био је другачији.

По завршетку основне школе у свом родном месту, др Мићовић је 1915. уписао гимназију у Беранама, али су га рат са Аустроугарском и окупација омели да заврши II разред због чега је прекинуо је школовање до краја окупације која је трајала све до 1918. године. Школовање је наставио у Подгорици у веома тешким условима за живот. Због тога, као и штрајка ученика VII разреда, вратио се у Беране где наставља школовање и полаже велику матуру 1922. године. За време школовања, ђаци са села тешко су живели. Није било интерната, станови су били мали и влажни, сами су спремали јело, сами су прали веш и сами, свакодневно, радили све друге потребне радње и послове.

Након завршене гимназије 1922. године, Мићо Мићовић је уписао Медицински факултет у Београду, управо у време његовог формирања.

Било је тешко тада студирати медицину јер су новоформирани институти тек започињали са радом. Уџбеника није било као ни студентских домова. Само студенти Београђани могли су да се посвете студијама не мислећи на све остало. Студенти богатијих родитеља студирали су у иностранству, а они сиромашнији у земљи, чак и када су били даровитији. Ни стипендије није било лако добити. Њих су добијали протекционаши и радикали којима Мићо Мићовић није припадао.

Пошто му родитељи нису могли дати довољно пара за живот у Београду, он је морао сам да зарађује. Зато се прихватио посла асистента-дневничара на Патолошком институту где је држао часове из патологије студентима.

Али, упркос свему, био је међу најбољим студентима медицине. Две године проведене на Институту за патологију, двоструко се исплатило. То му је помогло да у почетку студија дође на идеју да се посвети стручном усавршавању и бављењу теоретским студијама медицине. Његов стручни рад „Фактори морфогенезе секундарних сексуалних карактеристика“ награђен је од Краља Александра 27. јануара 1926. године. Поводом тога, био је позван као гост на доручак на двору 27. јануара и на свечану забаву у Старом двору 9. јануара 1927. године.

II

Медицински факултет у Београду др Мићовић је завршио фебруара 1928. године, а исте године је одслужио војску. Лекарски стаж је обавио као лекар-стажер Опште државне болнице Хигијенског завода у Београду 1929. године. Без добрих веза и протекције није му се остварила жеља да се бави теоретским студијама медицине у некој великој болници или институту: 21. октобра 1929. године био је распоређен као санитарни референт преспанског среза у Македонији, где остаје до априла 1931. године када постаје срески лекар у Кривој Паланци. То је био и почетак његовог рада у превентиви. У то време срески лекари су имали значајну улогу у заштити јавног здравља. Они су се бавили проучавањем здравствене културе становништва, испитивањем кретања цревних заразних болести, ендемског сифилиса, туберкулозе и маларије, затим начина живота: какву воду народ пије, како се храни, где станује и отклањања измета и успостављањем статистичког праћења и извештавања о јавноздравственим појавама. Да би у томе био

успешнији, др Мићовићу је била потребна додатна едукација. Зато је 1932. године отишао у Загреб у школу „Др Андрија Штампар“ где завршава шестомесечни курс из хигијене.

Боравак у Кривој Паланци, у којој остаје до 1939. године, био је од великог значаја за живот Миће Мићовића. Ту се оженио Маријом, рођеном Владимировић, учитељицом из Криве Паланке. Са њом је имао сина Предрага, потоњег професора Медицинског факултета у Београду, оснивача Института за социјалну медицину и доживотног експерта Светске здравствене организације. Занимљиво је поменути да је др Мићо Мићовић, вредан и предузимљив, за време боравка у Кривој Паланци завршио курс из зубарства. Да би се тим „занатом“ бавио, отворио је зубарску ординацију помажући тако људима у Кривој Паланци где није било зубара.

Сем тога, учествовао је у многим противепидемијским акцијама. За ангажовање у борби против пегавог тифуса, одликован је Орденом Светог Саве III реда. Пошто је болница у Куманову била далеко, обављао је у месту где је радио интервенције из мале хирургије и породилства. Због свега тога уживао је симпатије народа и углед народног лекара.

III

По потреби службе др Мићо Мићовић премештен је 1939. у Хигијенски завод у Скопљу. Чинило се да се најзад испунила његова жеља да ради у некој значајној установи где би могао да се бави и теоретским аспектима медицине. Све што је до тада радило деловало му је као посао за „обичног лекара“. Али, само неколико месеци касније, пошто није хтео да постане члан Радикалске странке, добио је премештај у Дом народног здравља у Приштини. Одбио ја тамо да иде. Жалио се Министарству здравља и жалба му је уважена, те је остао је у Хигијенском заводу у Скопљу, чврсто се држећи принципа да „стручњаци најбоље користе народу ако се посвете својој струци“.

У Хигијенском заводу у Скопљу највише се бавио бактериологијом. Упознао је добро дијагностику кала-азара, маларије, сифилиса и туберкулозе, и других водећих заразних и паразитарних болести што га је определило да постане специјалиста бактериологије. Радећи у том заводу, завршио је курс из микорбиологије 1940. године. Звање лекара специјалисте бактериологије др Мићовић

добило је много касније, 29. децембра 1948. године.

После уласка Немаца у Југославију и доласка Бугара у Скопље, др Мићо Мићовић, изложен малтретирању и прогону, напушта Скопље 1941. године и као избеглица креће у Србију са женом и децом „без игде ичега“. У Србији је распоређен у Дом народног здравља у Јагодини, где као в.д. управника остаје до 1942. година, а потом прелази у Зајечар.

IV

У Зајечару др Мићо Мићовић ради као лекар у Дому народног здравља све до краја рата. У августу 1944. године био је осумњичен од ондашње власти да је предао партизанима аутомобил Дома народног здравља, због чега је био ухапшен. Саслушавали су га, претресали му стан, а припадници војске ДМ спровели су га у Бољевац, а затим у Звездан. Ослободили су га партизани 5. септембра, приликом ослобађања тих крајева.

Рат још није био готов. ЈА били су потребни лекари. На списку лекара из Зајечара, који морају у борбу, нашло се и име др Миће Мићовића. Иако слабог здравља, морао је на извршавање нових обавеза.

Кратко време после рата, од октобра 1944. до новембра 1945. године, био је лекар команде места Главног штаба Србије у Зајечару, Крагујевцу и Београду. После тога враћа се у Зајечар на своје место лекара Дома народног здравља. У једном документу из 1945. године помиње се др Мићо Мићовић као управник Дома народног здравља у Зајечару. Једно време, током 1946. године, ради као железнички лекар у Зајечару. У Дому народног здравља у Зајечару ради до јула 1947. године када престаје да постоји Дома народног здравља, а на његово место формиран се Санитарно-епидемиолошка станица. С обзиром на своја знања и искуства из превентивне медицине, др Мићовић постаје управник Санитарно-епидемиолошке станице (СЕС). Истовремено је радио и као окружни санитарни инспектор.

Сви ти разноврсни послови и задужења повећавали су знања искуства, и брусили његову способност и вештину борца за народно здравље. Због тога је био најспремнији, у стручном погледу, да преузму функцију првог управника Хигијенског завода у Зајечару после његовог формирања 1. јануара 1953. године. Када је Хигијенски завод променио име и постао Завод за здравствену заштиту, др Мићо Мићовић је био његов први директор. На тој

функцији остао је до 1. октобра 1963. године. Једно време, до одласку у пензију 31. јануара 1964. године, био је постављен за начелника Одељења за микробиологију и епидемиологију поменутог Завода. Пошто је био слабог здравља, одлази у Београд ради лечења. Умро је 30. маја 1966. године у Београду где је и сахрањен.

V

Др Мићо Мићовић је током своје лекарске каријере, поред рада у микробиолошкој лабораторији, обављао многе послове у превентивној медицини. Међу активностима од значаја за народно здравље, у периоду 50-их и 60-их година XX века, посебно бих побројао:

- ерадикацију ендемског сифилиса, у чему је Хигијенски завод активно учествовао са својим екипама предвођених др Мићом Мићовићем;
- превентивно-медицинске активности откривања и лечења оболелих од сифилиса, чиме је обухваћено око 200 000 људи. Била је то прва масовна употреба пеницилина у лечењу сифилиса;
- борбу против заразних и паразитарних болести, посебно организацију спровођења систематских вакцинација против великих богиња, дечје парализе, Ди-Те-Пера и сл;
- предузимање противепидемијским мера у бројним епидемијама цревних заразних болести, заразне жутице и др;
- коришћење дезинфекције, дезинсекције и дератизације;
- унапређење хигијене средине изградњом водовода и асанацијама бунара, извора и чесама;
- здравствено васпитање народа путем предавања, чланака у новинама и поукама на локалним радио станицама – др Мићовић је сматрао да је здравствено васпитање главни предуслов унапређења народног здравља;
- организовање и учествовање у едукацији здравствених радника на курсевима и семинарима и рад као наставник Средње медицинске школе у Зајечару.

У условима у којима је живео и радио, др Мићо Мићовић обављао је активности из све три превентивно-медицинске области: бактериологије, епидемиологије и хигијене. Као руководилац Завода, имао је обавезе да обавља и социјално-медицинске активности у смислу организације здравствене службе на подручју Тимочке крајине. Није се либио да ради и као лекар који лечи ако би то затражало.

Др Мићо Мићовић је био добар стручњак, вредан, радан, педантан, одговоран,

поштен и због свега тога поштован од стране здравствених радника и народа. Био је активан члан Српског лекарског друштва. Говорио је течно немачки, а служио се и француским језиком. Поштовао је човека у свакоме. Волео је да се шали. Они који су га знали – памте га по добром. Увек се декларисао као Србин и био је поносан због тога. Прожео је све активности

Завода на чијем је челу био личним примером и – ентузијазмом.

ИЗВОРИ

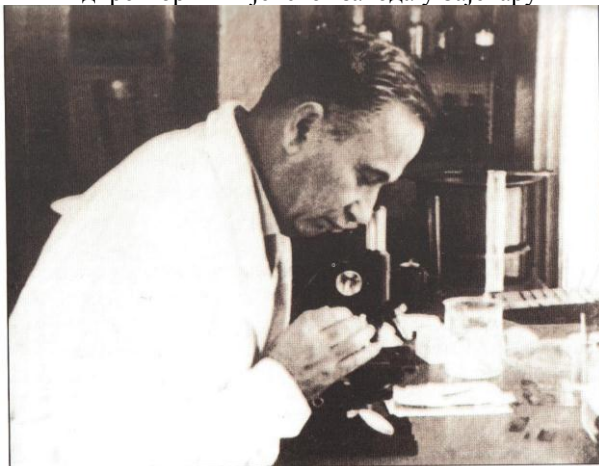
1. Ист. архив у Зајечару. Архива завода, 1/141/1, 6.П 1964.
2. Fascikla sa ličnim dokumentima dr Miće Mićovića, iz prodične zbirke dokumenata.

Слика 1. Др Мићо Мићовић на терену



Др Мићо Мићовић, директор Хигијенског завода у Зајечару, свечано цушиша у рад водовод у Српској Тоули 1961. године

Слика 2. Др Мићо Мићовић, бактериолог, први директор Хигијенског завода у Зајечару



Слика 3. Др Мићо Мићовић са својом породицом



Слика 4. Др Мићо Мићовић са радницама Хигијенског завода у Зајечару



UDK 617.7(497.113 Банат)(091)

ISSN 035-2899, 38(2013) br.3 p.148-149

ОКУЛИСТИ СРЕДЊЕГ БАНАТА, Кратак историјски осврт

THE OCULISTS OF CENTRAL BANAT, A Short Historical Review

Винка Репач (1), Бранислава Станимиров (2)

(1) ДОМ ЗДРАВЉА ЖИТИШТЕ, (2) ДОМ ЗДРАВЉА НОВИ САД

Први писани траг о Зрењанину датира из 1364. године. Тада је у близини места Велики Бечкерек одржана жупанијска конгрегација. У XIX веку значајније напредује развој града, те се поред развоја трговине, заната, културе и просвете, развија и комунална хигијена. Посебна пажња поклања се бушењу бунара како би се добила квалитетна вода за пиће [1]. Година 1716. помиње се као година када је почело да се брине о здрављу становништва Баната. Бечкеречка болница је свечано отворена 1860. године. Пре изградње болнице, болести ока су лечили фелчери. Године 1877. лечени су први болесници од очних болести: коњуктивитиса, изралина на очној јабучици, изврнутости капака. Забележене су и прве операције на оку. Код једног пацијента је урађена „ампутација” очне јабучице, код двојице операције на „трепавицама”, а код четири пацијента операција изврнутих капака [2].

Међу првим лекарима били су др Лајош Сабо и др Исидор Ковач. Према писању *Торонтала* из 1879. године, урађена је прва операција сиве мрене. Градска болница је за то време била добро снабдевена. На основу здравствених извештаја, који се уредно воде од 1877. до 1892. године, најзаступљеније болести су биле: катаралне упале коњунктиве, незреле сиве мрене, запаљење рожњаче. Најчешће лечени болесници према занимању су били занатлије, ратари и надничари. Болница је пружала здравствену помоћ без обзира на вероисповест. Поред ове болнице, у околини Великог Бечкереча су биле и мање болнице у Модошу (Јаша Томић), Бегеју Светом Ђурађу (Житиште) и Итебеју. Оне су укинуте службеним указом 1859. године, непосредно пре отварања градске болнице [3]. Поред болничког, развијено је било и лечење у приватној пракси.

Др Павле Лињачки је први путем новина обавештавао грађанство о приватној пракси [4]. За лечење очних болести, народ је користио природне лекове. Против празноверја се борио др Леополд Биндер. Велики

ентузијазам и жеља првих доктора да се опробају у новим вештинама, имала је за резултат прву операцију сиве мрене (1879 год.). Захваљујући великом жупану Баната, Јожефу Хертеленду, 1895. године болница добија још једно одељење хирургије у чијем саставу је и очно одељење. Тада за шефа хирургије и очног одељења долази др Лајош Хајдегер (1895-1906). То доводи до повећавања обима посла и увођења евиденција о извршеним операцијама. Доласком др Ендре Баторија 1905. године, као првог специјалисте за очне болести, почиње нов приступ у лечењу очних болесника. Његов тим је чинио један лекар и једна болничарка.

Решењем министарства из Пеште, 1912. године, др Батори је именован за начелника офталмолошке службе. Према извештају са одељења из 1916. године, рађене су компликоване операције: катаракте, глаукома, енуклеације. Баторију, након I светског рата, због неслагања с тадашњом влашћу, привремено одузимају дозволу за рад и на место шефа долази др Алојз Хајнерман. Министарство народног здравља, решењем бр. 45660 из 1924. године, забрањује вршење приватне праксе, а 1925. године брише др Баторија из Лекарске коморе Војводине, решењем бр. 231. Трахом се у виду епидемије шири, те др Јово Поповић од 1927. године покушава да је обузда. На очном одељењу ради један лекар и једна сестра. Одобрењем др Андрије Штампара из Министарства народног здравља 1929. године, очно одељење се издваја као засебно са 48 постеља [4].

Операције се изводе под светлом из ручног или стајаћег рефлектора. Након II светског рата, Зрењанин добија другог окулисту, др Борислава Букова. Рођени Зрењанинац, он показује велико интересовање за страбологију. Учествоје у оснивању офталмолошке службе у специјалистичкој поликлиници, као и у отварању амбуланте за железничаре и амбуланте за очне болести у Новом Бечеју. Др Букова активно учествује и у борби против трахома. Први ради систематске

Adresa autora: Vinka Repac, DZ Žitište, Ul. I.L. Ribara 16, 23210 Žitište, Srbija;

E-mail: oko@dzitište.rs

Rad primljen: 15. 6. 2013. Rad prihvaćen: 17. 9. 2013. Elektronska verzija objavljena: 30.12.2013.

прегледе деце од 3 до 6 година као превенцију разрокости, те оснива први кабинет за лечење разрокости код деце. Ту долазе деца из целе Југославије на лечење. У годинама после рата, код деце је најчешће обољење кератокоњуктивитис скрофулоза [1]. Операције катаракте се изводе екстракапсуларно.

У исто време почињу операције глаукома и страбизма. Велику част овој установи указао је проф. др Кецмановић радећи у њој за време годишњег одмора, 1954. године. Тада се интензивно набавља опрема, долазе нови кадрови, лекари се упућују на специјализацију, нпр. др Драгутин Мортвански, др Милева Балаћ [5]. Одласком у пензију др Јове Поповића, на место шефа очног одељења долази др Бора Вуков. Од 1959. године почиње интензиван рад офталмолошке службе. Др Вуков одлази за Београд 1965. године, када је већ формиран кабинет за ортоптичко-плеоптичке вежбе.

На Клиници за очне болести Медицинског факултета у Београду, др Вуков ће организовати рад ортоптичко-плеоптичког кабинета и написати први уџбеник из страбологије 1974. године. Његов рад следе др

Добривоје Пауновић, др Зоран Цветков, др Мирјана Лазовић, др Мирјана Шоштарић, др Бошко Секулић. Од 1965. до 1994. године шеф одељења је др Добривоје Пауновић [1,5,6]. Сада одељење води др Жарко Петровић уз три офталмолога. Очне амбуланте раде у Новом Бечеју и Житишту, али је број офталмолога значајно смањен. Сан др Боре Вукова о превенцији слабовидости и превентивним прегледима деце још није у потпуности остварен. Нове генерације имају обавезу да остваре сан великих доктора мале вароши.

ЛИТЕРАТУРА

1. Paunović D. Paunović T. *Istorijski razvoj i lečenje očnih bolesti u srednjem Banatu*. GNB „Žarko Zrenjanin“, Zrenjanin, 1990.
2. Архив Војводине, Нови Сад; Fond Torontalske županije; Torontal 1879; 12-1.
3. Архив Војводине, Нови Сад; Fond Torontalske županije; 2633/1862.
4. Архив Војводине, Нови Сад; Fond Torontalske županije; Torontal 1869.
5. Paunović D. Kovačević M. Aleksin S. *Sto godina opšte bolnice dr. Đorđe Joanović u Zrenjaninu, 1895-1995*. Biblioteka opšte bolnice Zrenjanin; 1995.
6. Stankov B. *Acta Ophthalmologica*. Prim. dr Borislav M. Vukov, 2003, broj 1-2:93-94.

MKF – MEĐUNARODNA KLASIFIKACIJA FUNKCIONISANJA, NESPOSOBNOSTI I ZDRAVLJA

ICF - INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF FUNCTIONING, DISABILITY AND HEALTH

Olivera Radulović

INSTITUT ZA JAVNO ZDRAVLJE NIŠ

SZO je svoje ciljeve za 21. vek usmerila na zdravlje i njegovo očuvanje. U tom kontekstu, 2001. g. izdala je knjigu *Međunarodna klasifikacija funkcionisanja, nesposobnosti i zdravlja* (MKF), koja obuhvata sve aspekte ljudskog zdravlja, relevantne komponente vezane za zdravlje, kao i područja povezana sa zdravljem. Uz pomoć MKF-a može se proceniti zdravlje, kao i stanja vezana za zdravlje, sa svim zdravstvenim okolnostima, tako da MKF ima univerzalnu primenu.

Najvažnija uloga MKF-a je da osigura jedinstven i standardizovan jezik i okvir za opis zdravlja i zdravstvenog statusa. Ona, takođe, definiše komponente zdravlja i neka stanja vezana za zdravlje (kao što su obrazovanje i rad).

Zdravstvena i područja vezana za zdravlje, koja su uključena u MKF, opisana su kroz 2 osnovne liste: Funkcije i strukture tela i Aktivnosti i učestvovanje. Kao i u ostalim klasifikacijama SZO, koristi se standardizovani jezik koji omogućava uvid u zdravlje širom sveta, u različitim naučnim disciplinama.

MKF klasifikacija je komplementarna sa MKF-10, pa se preporučuje njihovo uporedno korišćenje. MKB-10 pruža „dijagnozu” bolesti, oštećenja ili drugih zdravstvenih stanja, a ta se informacija dopunjuje informacijama dobijenim iz MKF-a. MKF se ne bavi etiologijom, već u svrhu olakšavanja proučavanja determinanti zdravlja ili faktora rizika uključuje listu faktora okruženja koja opisuje kontekst u kome osobe žive. Na taj način, informacije o dijagnozi, zajedno sa informacijama o funkcionisanju, osiguravaju jasniju sliku o zdravlju ljudi pojedinačno, kao i o zdravlju čitavih populacija.

MKF klasifikacija je namenjena različitim strukturama i različitim sektorima. Može biti od velike koristi u zdravstvenoj politici, za poboljšanje kvaliteta rada i procenu ishoda u različitim kulturama. Specifične svrhe MKB-a su sledeće:

- osiguravne naučne baze za razumevanje i proučavanje zdravlja i stanja, ishoda i determinanti povezanih sa zdravljem;
 - opisivanje zdravlja i stanja koja su vezana za zdravlje, čime povezuju zdravstveni profesionalci, istraživači, osobe koje kreiraju javno-zdravstvenu politiku, kao i osobe sa invaliditetima;
 - omogućavne upoređivanja podataka između država, zdravstvenih disciplina i vremensko praćenje pruženih usluga;
 - omogućavne jedinstvenog načina šifriranja u zdravstvenom informacionom sistemu.
- MKF se može primenjivati na različite načine:
- kao statistički instrument za prikupljanje i čuvanje podataka (u populacionim studijama i istraživanjima, kao i u informacionim sistemima);



Adresa autora: Olivera Radulović, Institut za javno zdravlje Niš, Bulevar dr Zorana Đinđića 50, 18 000 Niš, Srbija;
E-mail: nuna0203@gmail.com

Rad primljen: 22. 10. 2013. Rad prihvaćen: 23. 10. 2013. Elektronska verzija objavljena: 30.12.2013.

www.tmg.org.rs

- kao istraživački instrument za merenje rezultata, merenje kvaliteta života i faktora okruženja;
- kao klinički instrument za procenu potreba i izbor odgovarajućeg lečenja kod specifičnih stanja, procenu profesionalne sposobnosti, za rehabilitaciju i evaluaciju;
- kao instrument u socijalnoj politici – u planiranju zdravstvenog osiguranja i kreiranju i primeni socijalne politike;
- kao instrument u obrazovanju – u izradi nastavnog programa za studente medicine i podizanju svesti o preduzimanju odgovarajućih akcija u zajednici.

MKF se primenjuje u različitim sektorima, kao što su: zdravstveno i socijalno osiguranje, rad, obrazovanje, ekonomija, socijalna politika i opšte zakonodavstvo.

MKF je odgovarajući instrument za sprovođenje prihvaćenih međunarodnih ljudskih prava, evaluaciju sprovođenja zdravstvene zaštite i za populaciona istraživanja, na lokalnom, nacionalnom i međunarodnom nivou.

MKF omogućava konceptualni okvir za informisanje u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, uključujući prevenciju, promociju zdravlja, saradnju sa društvenim okruženjem, čime se podstiče pružanje socijalne pomoći. Primenjuje se i za analizu organizacije zdravstvene zaštite, pre svega u domenu evaluacije i formiranja buduće zdravstvene politike.

MKF se sastoji iz 2 dela, od koja svaki ima 2 komponente:

1. deo – Funkcionisanje i nesposobnost/invalidnost:
 - a) Funkcije i strukture tela
 - b) Aktivnosti i učešće.
2. deo – Kontekstualni faktori:
 - a) Faktori okoline
 - b) Lični činioci.

Funkcije i strukture tela podrazumevaju fiziološke funkcije i anatomske delove tela, kao i probleme u telesnoj funkciji ili strukturi.

Aktivnosti i učešće podrazumevaju izvršavanje određenih zadataka i uključenost u životne situacije, kao i ograničenje učešća i problema koje pojedinac može imati pri uključivanju u životne situacije.

Kontekstualni faktori definišu način života svakog pojedinca.

Faktori okoline mogu biti individualni (podrazumevaju osobine neposrednog okruženja svakog pojedinca, kao što su: porodica, radno mesto i škola) i društveni (formalne i neformalne društvene strukture).

Lični činioci podrazumevaju osobine koje nisu deo zdravstvenog stanja pojedinca. To su pol, rasa, starost, način života, navike, socijalno poreklo, obrazovanje, zanimanje, karakter, ukupni model ponašanja itd.

Svaka od ovih komponenti može se iskazati na pozitivan i negativan način. Svaka komponenta sastoji se od različitih područja, u okviru kojih su kategorije koje su jedinice za klasifikaciju. Zdravstveni status neke osobe se definiše izborom šifre odgovarajuće kategorije ili izborom šifri koje su uz pridružene atribute (to su brojeke koje bliže određuju veličinu funkcionisanja ili smanjene radne sposobnosti u toj kategoriji ili na koji način neki faktor iz okruženja deluje kao olakšica ili prepreka).

Izveštaj sa 8. srpskog kongresa o šećernoj bolesti održanog u Beogradu, Metropol Palace hotel, 10 - 13. novembar 2013. godine

Kao aktivni učesnik, pri dobijanju zadatka o sastavljanju kraćeg izveštaja sa 8. srpskog kongresa o šećernoj bolesti, shvatila sam da je suštinu koncepta i događaja na 8. kongresu najbolje dao predsednik Naučnog odbora, akademik Nebojša M. Lalić, u svom pozdravnom obraćanju učesnicima, te stoga ovo obraćanje prenosimo u celosti:

„Pred nama je 8. srpski kongres o šećernoj bolesti i želim vam srdačnu dobrodošlicu na vodeći skup o ovom oboljenju u Srbiji koji nastoji da okupi sve zainteresovane za suočavanje sa problemima koje dijabetes donosi. U okviru koncepta koji postaje tradicija, Kongres će se baviti najaktuelnijim temama savremene dijabetologije, stvarajući platformu za razmenu naučnih rezultata i upoređivanje kliničkih preporuka uz učešće uglednih eksperata iz velikog broja zemalja i uz sve veće aktivno učešće priznatih stručnjaka i naučnika iz regiona. S druge strane, Kongres će omogućiti sveobuhvatan i aktuelan pregled naučnih istraživanja i kliničke prakse u Srbiji i izlaganje njihovih rezultata upravo u kontekstu savremenih svetskih trendova. Naše je uverenje da je ova interakcija ključna za dalji razvoj dijabetologije u našoj zemlji i zbog toga smo mišljenja da treba istrajati na ovakvom konceptu. Veliki broj učesnika, koji će se ponovo okupiti, a posebno zapažen broj renomiranih predavača iz inostranstva, koji rado ponovo dolaze u našu sredinu u susret vrednom i prijatnom iskustvu, sve to predstavlja podsticaj kako za danas, tako i za godine koje dolaze. Zbog toga vas pozivam na još jedno tradicionalno druženje u atmosferi jesenjeg Beograda koje će nam doneti, uveren sam, efikasnije i hrabrije odgovore na izazove dijabetesa, kao i brojne podsticaje za buduću saradnju.”

Kao jedan od retkih kongresa, 8. srpski kongres o šećernoj bolesti problem dijabetesa sagledava iz svih aspekata, o čemu će slikovita potvrda biti iznošenje PROGRAMA. Osim okupljanja doktora različitih specijalnosti, koje su u vezi sa dijabetesom, kongres je tradicionalno imao i poseban program: „Medicinska sestra kao deo tima za dijabetes”. Tradicionalno su, uz klasične teme iz dijabetologije, bile zastupljene i posebne uzrasne kategorije obolelih sa svojim specifičnostima (dijabetes, deca i adolescenti; dijabetes u žena: specifičnosti i implikacije; dijabetes i trudnoća...). Uz plenarna predavanja eminentnih stručnjaka iz dijabetologije na kongresu su razmenjena iskustva koja su prezentovana kao „Oralne i poster prezentacije”.

Kongres je prema informacijama dobijenim od izvršnog organizatora okupio 1200 učesnika.

Pregled programa 8. srpskog kongresa o šećernoj bolesti

Nedelja, 10. 11. 2013.

Simpozijum 1: Prevencija, dijagnoza i lečenje tipa 2 dijabetesa: sadašnje stanje

Ponedeljak, 11. 11. 2013.

Simpozijum 2: Insulinska terapija i ishrana: kako postići optimalnu regulaciju glikemije?

Simpozijum 3: Od faktora rizika do dijabetesnog stopala

Simpozijum 4: Dijabetes i mozak

Simpozijum 5: Dijabetes, deca i adolescenti

Simpozijum 6: Dijabetes i gojaznost: terapijski izazov. Zajednički simpozijum Srpskog udruženja za proučavanje gojaznosti i 8. srpskog kongresa o šećernoj bolesti

Simpozijum 7: Dijabetes u žena: specifičnosti i implikacije

10.30-17.00 **Poseban program**

Medicinska sestra kao deo tima za dijabetes

Utorak, 12. 11. 2013.

Simpozijum 8: Mikrovaskularne komplikacije

Simpozijum 9: Poremećaji lipida u dijabetesu

Simpozijum 10: Vaskularna bolest u dijabetesu

Simpozijum 11: Dijabetes i trudnoća

Simpozijum 12: Makrovaskularne i kardijalne komplikacije dijabetesa. Zajednički simpozijum Udruženja za aterosklerozu Srbije i 8. srpskog kongresa o šećernoj bolesti

Simpozijum 13: Promena načina života u tretmanu dijabetesa

Sreda, 13. 11. 2013.

Simpozijum 14: Epidemiologija, javno zdravlje i nacionalni programi

Simpozijum 15: Dijabetes, hormoni i vitamini

Izveštaj sastavila

Prim. mr sci. med. dr Bratimirka Jelenković

U Zaječaru,

07. 12. 2013. godine

UPUTSTVO SARADNICIMA

Timočki medicinski glasnik objavljuje naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine koji nisu **prethodno objavljeni i one koji nisu istovremeno podneti za objavljivanje u drugom časopisu**. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada. Rukopise treba pripremiti u skladu sa "vankuver-skim pravilima" "UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS", koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors - Ann Intern Med. 1997;126:36-47.), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku "JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA", Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002;130(7-8):293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim veb-sajtovima, uključujući i veb-sajt ICMJE www.icmje.org, kao i na www.tmg.org.rs/saradn.htm

Rukopise u elektronskoj verziji slati na mail adresu: tmglasnik@gmail.com ili poštom na:
Timočki medicinski glasnik
Zdravstveni centar Zaječar
Rasadnička bb
19000 Zaječar

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da **ne sadrže** rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu ili sličnoj publikaciji. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu www.tmg.org.rs), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka. Uredništvo daje sve radove na **stručnu recenziju** (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koje ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

Radovi se ne vraćaju i ne honorišu.

Uredništvo nije odgovorno za eventualni gubitak rukopisa na pošti. Savetuje se autorima da obavezno sačuvaju **jedan primerak** rukopisa.

TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Elektronska forma rukopisa može se dostaviti elektronskom poštom ili na disku. Fajlove pripremiti po posebnom uputstvu.

U elektronski oblik staviti završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, naslovi tabela i legende slika treba da budu u jednom dokumentu. Paragraf pišite tako da se ravnja samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ne koristite uvlačenje celog pasusa (Indentation). Koristite praznu liniju pre i na kraju pasusa. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnani uz levu ivicu. Koristite podebljana (**bold**) slova, kurziv (*italic*), sub- i superscript i podvučena slova samo gde je to potrebno. Same tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu (preporučujemo da komplikovanije grafikone, slike i fotografije priložite u vidu posebnih fajlova). Najbolje je da tekst fajlovi budu pripremljeni u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .doc). Preporučuje se font Times New Roman, veličine 12 p. Prihvatljivi formati za grafikone, ilustracije i fotografije su osim MS Word, još i Adobe Illustrator, Adobe Photoshop, jpeg, gif, PowerPoint, i pdf. Fajlove treba jasno obeležiti. Najbolje je imena fajla formirati prema prezimenu prvog autora i tipu podataka koje sadrži dati fajl (na primer:
paunkovictext.doc
paunkovicslika1.gif
paunkovicceo.pdf).

Ukoliko šaljete disk, na nalepnici diska treba napisati prezime i ime prvog autora, kraću verziju naslova rada i imena svih fajlova sa ekstenzijama koji se nalaze na disku. Disk pošaljite na adresu redakcije Timočkog medicinskog glasnika.

Ukoliko rad šaljete elektronskom poštom, u prapratnom pismu navedite naslov rada, prezime i ime prvog autora i imena svih fajlova koje šaljete. Fajlove šaljite u Attach-u. Tako pripremljeno elektronsko pismo pošaljite na adresu tmglasnik@gmail.com

OBIM RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu auticitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetljava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuju **jednog do tri bolesnika ili jednu porodicu**. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 3 tabele ili slike i do 25 referenci (ukupno do 5 stranica teksta).

Člancima *Iz istorije medicine i zdravstvene kulture* rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljaju se kratki *prilozi iz oblasti medicinske prakse* (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problemu itd.), kao i *prikazi* sa različitih medicinskih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1-2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta)).

Pisma redakciji imaju do 400 reči ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka.

Po narudžbini redakcije ili u dogovoru sa redakcijom objavljuju se i radovi *didaktičkog karaktera*.

PRIPREMA RUKOPISA

PRVA STRANICA sadrži: potpuni naslov, eventualno podnaslov, kraću verziju naslova (do 70 slovnih mesta); ime i prezime svih autora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih su autori, (brojevima u zagradi povezati sa imenima autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pre-

gledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora, punu adresu, broj telefona i fax-a kao i e-mail autora za korespondenciju.

DRUGA STRANICA sadrži: sažetak (uključuje naslov rada, imena autora i koautora i imena ustanova iz kojih su autori) se sastoji od najviše 250 reči. Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike niti reference. U sažetku treba izneti važne rezultate i izbeći opšte poznate činjenice. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, material i metode, rezultate i zaključke rada. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka.

Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku.

TREĆA STRANICA sadrži: prošireni sažetak na engleskom jeziku (extended summary) i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words)

NAREDNE STRANICE: Označite dalje rednim brojem sve preostale stranice rukopisa. Svako poglavlje započnite na posebnom listu.

UVOD mora biti kratak, s jasno izloženim ciljem članka i kratkim pregledom literature o tom problemu.

MATERIJAL (BOLESNICI) I METODE moraju sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene.

REZULTATE prikažite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. Izuzetno se rezultati i diskusija mogu napisati u istom poglavlju.

U DISKUSIJI treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke treba dati na kraju diskusije ili u posebnom poglavlju

PRILOZI UZ TEKST

Svaka tabela ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu.

- Tabele: Iznad tabele treba da stoji redni broj i naslov (npr: Tabela 1. Struktura ispitanika). Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, i tu objasniti sve nestandardne skraćenice.

- Ilustracije (slike): Fotografije moraju biti oštre i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj crteža i slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4 – 5). Ukoliko se slika preuzima sa interneta ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Ispod ilustracije treba staviti redni broj iste i naslov, a ispod ovoga legendu, ukoliko postoji

Naslove i tekst u tabelama i grafikonima dati i na engleskom jeziku

LITERATURA

Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [...]. U literaturi se nabraja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše "et al". Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus-u. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini.

Literatura se navodi na sledeći način:

Članak u časopisu:

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

Janković S, Sokić D, Lević M, Šušić V, Drulović J, Stojavljević N et al. Eponimi i epilepsija. *Srp Arh Celok Lek* 1996;124:217-221.

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Knjige i druge monografije:

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Poglavlje iz knjige:

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Doktorska disertacija ili magistarski rad:

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

Dorđević M. Izučavanje metabolizma i transporta tireoidnih hormona kod bolesnika na hemodijalizi. Magistarski rad, Medicinski fakultet, Beograd, 1989.

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood*. 2002 Nov 15;100(10):3828-31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Članak u časopisu na internetu:

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>

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

TMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



Stevan Aleksić 1876-1923.
Autoportret u kafani 1901.
Ulje na platnu
Galerija matice srpske

posmatraču prenosi deo atmosfere lokalne kafane i okružuje ga pijanim gostima. Aleksić je umeo i sebe da smesti u ovaj, u to vreme, veoma popularni ambijent, pa tako još s početka sve karijere stvara sliku *Autoportret u kafani* (1901) gde prikazuje sebe sa čašom u ruci, flašom vina na stolu, vedrog i nasmejanog, dok ,tik uz njega, stoji smrt u vidu kostura i svira violinu, takođe, smejući se, naizgled, zajedno sa umetnikom. Kostur koji svira violinu dobro je poznat simbol smrti koja svakog od nas strpljivo čeka i mi nismo svesni koliko smo joj blizu ili od nje daleko. Stevan Aleksić je jedan od prvih umetnika koji je u srpsko slikarstvo uveo simbolizam, koji se u evropskom slikarstvu javio krajem 19. veka, kao reakcija na akademski realizam i komercijalizaciju umetnosti. Kao formirani umetnički fenomen, simbolizam je bio prisutan i na minhenskoj umetničkoj sceni gde su se formirali pojedini srpski slikari, a među njima i Stevan Aleksić. U njegovom simbolizmu istaknuto mesto zauzimaju autoportreti na kojima je pratio svoj lik, od najranije mladosti, pa do godina pred smrt. Na njima se mogu čitati promene lika, raspoloženja i odevanja, kao i razvoj samog slikarstva.

Autoportret u kafani iz 1901. godine umetnik stvara kao jedinstven podsetnik o sopstvenoj smrtnosti. Ipak, kakva je veza, i da li uopšte ona postoji između smrti i kafane, ostaje na nama da sami zaključimo.

Ada Vlajić
Istoričar umetnosti