

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia



Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2009; March vol. 66 (No. 3): pp. 179-258.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

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

ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

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

УРЕЂИВАЧКИ САВЕТ

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

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Уредници:

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

Технички секретар уређивачког одбора
др Маја Марковић

РЕДАКЦИЈА

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

Технички уредник: Милан Перовановић

Редактор за српски и енглески језик:

Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Љиљана Николић

Компјутерско-графичка обрада:

Светлана Стајић, Весна Тотић, Јелена Васил



Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнобравска 17, поштански фах 33–55, 11040 Београд, Србија. Телефони: главни и одговорни уредник 3609 311, технички секретар 3608 943, редакција 3609 902 и 3609 179, претплата 3608 997. Факс 2669 689. E-mail: vmainil@EUnet.yu (главни и одговорни уредник) и vmaini2@hotmail.com (редакција).

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

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

VOJNOSANITETSKI PREGLED

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

PUBLISHER

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

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

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

EDITOR'S ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

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

Editorial staff

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

Technical editor

Milan Perovanović

Proofreading

Ljiljana Nikolić

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



Editorial Office: Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33–55, 11040 Belgrade, Serbia. Tel: +381–11–3609–179; +381–11–3609–902, subscription 3608–997; Fax: +381–11–2669–689; E-mail: vmaini1@EUnet.yu and vmaini2@hotmail.com

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

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



SADRŽAJ / CONTENTS

UVODNIK / EDITORIAL

*Elizabeta Ristanović***Vojnomedicinska akademija: 165 godina tradicije i napretka**

Military Medical Academy: 165 years of tradition and progress 183

*Silva Dobrić***Bez publikovanja nema nauke**

No publishing – no science..... 189

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

*Branislav Baškot, Sašo Rafajlovski, Anđelka Ristić-Angelkov, Slobodan Obradović, Branko Gligić, Vjekoslav Orozović, Nikola Agbaba***Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti farmakoloških testova opterećenja u nuklearnoj kardiologiji**

Study of efficacy and safety of pharmacological stress tests in nuclear cardiology..... 193

*Dragan Delić, Zorica Nešić, Milica Prostran, Ivan Boričić, Neda Svirtlih***Treatment of subacute hepatitis B with lamivudine: a pilot study in Serbia**

Lečenje subakutnog hepatitisa B lamivudinom: pilot studija u Srbiji 199

*Jelena Kostić, Elka Stefanova, Tatjana Pekmezović, Jelena Drulović***Poremećaj olfaktorne funkcije kod obolelih od multiple skleroze: korelacija sa kliničkim parametrima**

Correlation between olfactory dysfunction and various clinical parameters in patients with multiple sclerosis 203

*Aleksandar Perić, Milanko Milojević, Aleksandar Ljubičić, Jelena Sotirović***Endoscopic middle meatal antrostomy in treatment of maxillary sinus mucocoeles**

Endoskopska antrostomija pristupom iz srednjeg nosnog hodnika u terapiji mukokela maksilarnog sinusa 207

*Maja Nikolić, Dragana Nikić, Branislav Petrović, Nataša Rančić, Mirjana Aranđelović***Uticaj glikemijskog indeksa namirnica i glikemijskog opterećenja ishranom na pojavu ishemijske bolesti srca**

Influence of dietary glycemic index and glycemic load on the occurrence of ischemic heart disease 212

*Tomislav Kostić, Zoran Perišić, Dragan Milić, Svetlana Apostolović, Sonja Šalinger Martinović, Nenad Božinović, Vladimir Mitov, Miroslav Vidanović***Koronarni protok i hemoragijske komplikacije posle primene alteplaze i streptokinaze kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda**

Coronary flow and hemorrhagic complications after alteplase and streptokinase administration in patients with acute myocardial infarction..... 218

*Milena Kostić, Nebojša Krunic, Ljubiša Nikolić, Vesna Nikolić, Stevo Najman, Jelena Kocić***Određivanje količine rezidualnog monomera u pojedinim akrilatima za bazu proteze i mogućnosti njegove redukcije**

Residual monomer content determination in some acrylic denture base materials and possibilities of its reduction..... 223

Milan Višnjić, Predrag Kovačević, Goran Dorđević

Biopsija sentinel limfnog čvora kod karcinoma dojke

Sentinel lymph node biopsy in breast neoplasms 228

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

*Nevena Divac, Zoran Todorović, Radan Stojanović, Zorica Nešić, Miroslava Jašović-Gašić,
Dušica Lečić-Toševski, Aleksandar Jovanović, Milica Prostran*

Utilization of psychiatric drugs in Serbia

Upotreba psihofarmaka u Srbiji..... 233

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

*Zoran Kovačević, Violeta Rabrenović, Dragan Jovanović, Marijana Petrović, Milorad Rabrenović,
Radomir Matunović*

Gastrointestinalna simptomatologija kao prva manifestacija sistemskog eritemskog lupusa

Gastrointestinal symptomatology as first manifestation of systemic erythematous lupus 238

Stojković Ivica, Stevanović Dragan

Long-term indwelling double-J stents: bulky kidney and urinary bladder calculosis, spontaneous intraperitoneal perforation of the kidney and peritonitis as a result of “forgotten” double-J stent

Dugotrajna drenaža urina *double J* sondom: masivna kalkuloza bubrega i mokraćne bešike, spontana intraperitonealna perforacija bubrega i peritonitis kao posledica „zaboravljene“ *double J* sonde 242

ISTORIJA MEDICINE / HISTORY OF MEDICINE

Aleksandar S. Nedok

Osnivanje i počeci rada prve vojne bolnice u Beogradu

Foundation and the beginnings of the first military hospital in Belgrade 245

Ljubodrag Popović

Prilog poznavanju rešavanja statusa sanitetskog osoblja u vojsci Srbije

In favor to better know about the position of medical staff in the Serbian Army 249

PISMO UREDNIKU / LETTER TO THE EDITOR

Slavica Žižić-Borjanović, Ljiljana Vučković-Dekić

An act of humanity

Primer humanosti..... 253

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 255



Jubilarni grb Vojnomedicinske akademije, Beograd – simbol tradicije duge 165 godina

(vidi Uvodnik, str. 183–188)

Jubilee Coat of Arms of Military Medical Academy, Belgrade – a symbol of 165-year-long tradition

(see Editorial, pages 183–188)



Vojnomedicinska akademija: 165 godina tradicije i napretka

Military Medical Academy: 165 years of tradition and progress

Elizabeta Ristanović

Vojnomedicinska akademija, Odeljenje za moral i odnose sa javnošću, Beograd, Srbija

Vojnomedicinska akademija – juče: istorijski koreni i tragovi koji svetle

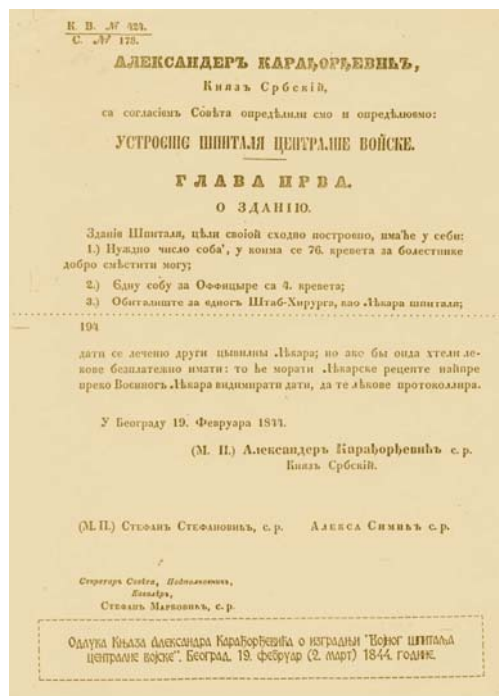
Vojnomedicinska akademija (VMA) danas je svetski priznato ime na polju medicinske struke i nauke, složen megasistem po svim tehnološkim i funkcionalnim merilima, ali i istorijska veličina koja traje već više od veka i po.

Istorijski koreni VMA vezani su za vreme ponovnog uspostavljanja srpske države nakon viševjekovnog ropstva. Ukazom državnog saveta, zasnovanog na Sretenjskom ustavu iz 1835. godine, ustanovljena je organizacija sanitetske službe, a već 1836. godine osnovana je Vojna bolnica u Savamali. Godine 1838, u krugu kasarne na Paliluli, preko puta Botaničke bašte, formirana je uređena vojna bolnica sa 30 bolesničkih mesta.

Uredbom srpskog knjaza Aleksandra Karađorđevića od 02. marta (19. februara po starom kalendaru) 1844. godine predviđeno je formiranje Centralne vojne bolnice sa 120 bolesničkih mesta koja je, u prvo vreme, bila smeštena na prostoru današnje Treće beogradske gimnazije (slika 1). Ovaj datum obeležava se kao Dan Vojnomedicinske akademije. Centralna vojna bolnica bila je svedok značajnih istorijskih događaja, a na njenom čelu nalazila su se, u to vreme, najpoznatija imena srpske medicine. U prvoj deceniji 20. veka počinje izgradnja novog bolničkog zdanja na području zapadnog Vračara u koji se 1909. godine useljava Centralna vojna bolnica, sada pod imenom Opšta vojna bolnica. U to vreme predstavljala je najmoderniju bolnicu na Balkanu. Imala je 400 postelja i šest odeljenja (slika 2). Njeni kadrovi bili su značajan oslonac srpskoj vojsci u oslobodilačkim ratovima 1912–1918.

Opšta vojna bolnica je 1922. godine promenila formačijsku ulogu i nazvana je Stalna vojna bolnica Prve armijske oblasti, a 1930. godine, kada već ima 780 postelja, dobija naziv Glavna vojna bolnica.

Kadrovi i prostor Glavne vojne bolnice predstavljali su bazu novoosnovanog Medicinskog fakulteta u Beogradu. Prvih osam profesora ovog fakulteta bili su kadrovi Glavne vojne bolnice koji su osnivanje Medicinskog fakulteta shva-



Sl. 1 – Prva strana “Ustrojenja špitalja centralne vojske” iz 1844. godine kojim je formirana Centralna bolnica srpske vojske, preteča Vojnomedicinske akademije u Beogradu

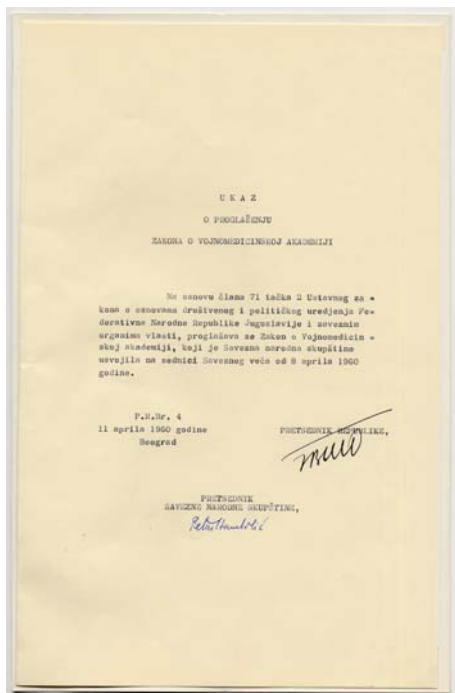
tali kao patriotski zadatak i ispunjenje još jednog veličanstvenog dela za svoj narod i otadžbinu.

Kadrovi Glavne vojne bolnice bili su i nosioci herojskih dela u lečenju ranjenika i bolesnih u antifašističkom ratu 1941–1945. godine.

Posle Drugog svetskog rata, aktima najviših organa vlasti bivše Jugoslavije, formirana je Vojnomedicinska akademija koja je Zakonom o VMA, usvojenom u Skupštini FNRJ aprila 1960. godine, definisana kao najviša vojnozdravstvena, naučnoistraživačka i obrazovna institucija i centar za posle-diplomsko usavršavanje (slika 3). Njen rad odvijao se po najvišim svetskim standardima.



Sl. 2 – Upravna zgrada Vojnomedicinske akademije na Vračaru



Sl. 3 – Ukaz o proglašenju Zakona o Vojnomedicinskoj akademiji (april, 1960)

Početakom 80-ih godina prošlog veka VMA seli se u prelepo zdanje na Banjici, simbol grada Beograda i države Srbije, najsavremeniji medicinski centar čitavog regiona (slika 4).

U teškim godinama poslednje decenije dvadesetog veka, ratnim devedestim, radni sastav VMA doživeo je još jednu nametnutu probu stepena organizovanosti, stručnosti, veličine i sadržaja ljudske i profesionalne etike. Medicinska pomoć pružana je svima bez obzira na nacionalnu pripadnost, ideološka opredeljenja, verska osećanja i socijalni sta-

tus. U ovoj ustanovi uspešno je hirurški zbrinuto blizu 8 000 najtežih ranjenika. Hiljadama psihotraumatizovanih pružena je potpuna medicinskopsihološka pomoć, na stotine ranjenika je rehabilitovano...



Sl. 4 – Zgrada Vojnomedicinske akademije na Banjici

Ali bez obzira na sve okolnosti, u uslovima teških opštih i ličnih oskudica, u VMA se permanentno radilo na stalnom unapređenju medicinske struke i nauke. Odbranjene su brojne doktorske disertacije, magistarski radovi, objavljene jedinstvene monografije i udžbenici, kao i na desetine naučnih radova u najpriznatijim biomedicinskim časopisima sveta. S razlogom se ističe da VMA spada u red izuzetno retkih institucija čiji su rezultati rada i u najsurovijim vremenima verifikovani u svetski poznatim medicinskim i naučnim centrima.

Svaki sistem koji ima dugo istorijsko trajanje, posebno na polju struke, nauke i obrazovanja, a poštuje svoju tradiciju, stabilniji je i pouzdaniji. VMA je istorijska veličina, medicinski gigant, jedinstveno dobro Ministarstva odbrane i Vojske Srbije, ali i nacionalno blago od stratejskog državnog interesa koje po svom značenju i značaju prevazilazi svakog pojedinca.

Vojnomedicinska akademija – danas: treća vojnozdavstvena ustanova u svetu

Već je spomenuto da je VMA najviša vojnozdavstvena, naučnoistraživačka i obrazovna institucija, integrativni deo Ministarstva odbrane i strateški brend vojske i države na putu međunarodnih integracija. Po svojoj veličini i potencijalima, to je treća vojnozdavstvena ustanova u svetu.

Pouzdan garant uspešnosti VMA je kvalitet medicinskih stručnjaka među kojima je 470 lekara, 40 stomatologa, 36 farmaceuta i 1 400 medicinskih tehničara svih profila.

Na VMA medicinsku pomoć svakodnevno zatraži i dobije nekoliko hiljada pacijenata. Prosečno se, u toku godine, u ovoj kući zdravlja hospitalizuje 30 000 bolesnika, obavi oko 20 000 hirurških intervencija, od najjednostavnijih do najsloženijih, više od pola miliona specijalističkih pregleda i oko 3 000 000 dijagnostičkih i laboratorijskih procedura. Vrhunski konzilijum medicinskih stručnjaka svih profila može se oformiti za samo nekoliko minuta i to 24 časa dnevno, svih 365 dana u godini.

Tokom prošle godine u VMA ostvareni su izuzetni rezultati u svim oblastima medicine, a posebno u hirurgiji koja ostaje zaštitni znak ove ustanove (slika 5). I najsloženije operacije, poput transplantacije jetre, bubrega, matičnih ćelija izvode se rutinski u VMA. Za svoj rad na polju endovaskularnog zbrinjavanja aneurizmi abdominalne aorte tokom prošle godine VMA je dobila i međunarodni sertifikat.



Sl. 5 – Savremeno opremljena hirurška sala u Vojnomedicinskoj akademiji

Velika pažnja u VMA posvećuje se minimalno invazivnoj endoskopskoj hirurgiji, neurohirurgiji (spinalna hirurgija, ugradnja veštačkih diskusa), ortopedskoj hirurgiji (navigaciona tehnologija u ugradnji veštačkog kuka i kolena), a postignuti su i izuzetni uspesi u hirurgiji prednjeg i zadnjeg segmenta oka, refraktornoj hirurgiji itd.

Značajni su i rezultati u oblasti interventne kardiologije i neurologije, gastroenterologije, pulmologije, reumatologije, endokrinologije, stomatologije, transfuziološke službe, preventivne medicine, farmacije. Nacionalni centar za kontrolu trovanja pouzdan je oslonac našoj državi u svim akcidentnim situacijama, a stručni potencijal kojim centar raspolaže i postignuti rezultati predstavljaju most saradnje sa sličnim institucijama u svetu.

Zahvaljujući podršci menadžmenta Ministarstva odbrane i razumevanju nadležnih institucija, Ministarstva zdravlja i RZZO Srbije, najzad je pronađen modalitet funkcionalne integracije VMA u sistem javnog zdravstva, uključivanjem 40 odsto njenih kapaciteta u zdravstveni sistem države Srbije. Ovaj sporazum veoma uspešno se realizuje od 1. januara 2008. godine i svim našim građanima omogućeno je da, uz lekarske upute, dođu u VMA i leče se kao u svakoj drugoj zdravstvenoj ustanovi tercijarnog tipa. Na taj način, obezbeđeno je racionalno korišćenje postojećih kapaciteta VMA i očuvane su njene specifičnosti, organizacija rada i princip rukovođenja.

Korak više predstavlja i prvi radni sastanak menadžmenta VMA i Kliničkog centra Srbije, dve vodeće zdravstvene institucije u zemlji, održan nedavno u VMA, i postignuti dogovor o daljoj saradnji u interesu građana Srbije.

I pored svega toga, vojni osiguranici ostaju primarna ciljna grupa VMA. A o njihovom nepoljuljanom poverenju u ugled i mogućnosti VMA govori i Povelja koju je Udruženje

vojnih penzionera 27. januara 2009. godine uručilo Načelniku VMA, kao najviše priznanje za izvanredan višegodišnji doprinos razvoju, unapređenju i afirmaciji njihove organizacije (slika 6).



Sl. 6 – Uručenje povelje Udruženja vojnih penzionera Načelniku Vojnomedicinske akademije general-majoru, prof. dr Miodragu Jevtiću

Nastavno-naučni potencijal VMA čini više od 140 profesora i docenata i 98 doktora nauka, a njihov rad i aktivnosti koordinira Nastavno-naučno veće VMA koje je oktobra 2008. godine održalo svoju 500. sednicu. U svakom trenutku, na poslediplomskom školovanju i raznovrsnim oblastima edukacije u VMA nalazi se više od 250 lekara, farmaceuta i stomatologa.

Izlaganja naših stručnjaka, održana na brojnim skupovima u zemlji i inostranstvu, privlače pažnju stručne i naučne javnosti širom sveta, rezultati više do 60 naučnoistraživačkih zadataka proisteklih iz dva mega naučna projekta valorizuju se kroz medicinsku praksu, a njihovi rezultati objavljuju se u najeminentnijim svetskim naučnim časopisima. Vrlo često su to istraživanja koja spadaju u sam vrh medicinske struke, poput onih profesora Balinta vezanih za izolaciju i primenu matičnih ćelija, kao i nove terapijske mogućnosti u hematologiji.

Vojnosanitetski pregled, glasilo lekara, stomatologa i farmaceuta Vojske Srbije, stručni časopis sa višedecenijskom tradicijom, od sredine prošle godine nalazi u društvu najboljih, kao prvi medicinski časopis sa naših prostora uvršten u čuvenu bazu naučne publicistike *Science Citation Index Expanded* (SCIE).

Ostvarena je uspešna saradnja VMA sa Medicinskim fakultetima u Kragujevcu, Nišu, Kosovskoj Mitrovici, a eminentni univerzitetski profesori iz Beograda, Niša, Novog Sada i Kragujevca članovi su naših izbornih komisija i naši saradnici na brojnim projektima.

Budući da uprkos svim rezultatima i naporima VMA još uvek nije integrisana u akademski i naučnoistraživački prostor Srbije, otpočeli smo rad na akreditaciji sopstvenih studijskih programa integrisanih studija medicine, akademskih specijalizacija i doktorskih studija. Prikupili smo i predali potrebnu dokumentaciju i, s razlogom, očekujemo pozitivan odgovor.

Vojnomedicinska akademija oduvek je bila most saradnje domaće i svetske biomedicinske nauke. Svi zaposleni u VMA svesni su činjenice da medicina, ne samo što ne poznaje, već probija granice i upravo zato jedno do strateških opredeljenja ustanove predstavlja intenzivna saradnja sa najvećim medicinskim centrima u Americi, Rusiji, Kini, Nemačkoj, Norveškoj, Italiji, Japanu, Češkoj, Austriji, susednim i mnogim drugim zemljama. Više od 57 međunarodnih delegacija najvišeg ranga posetilo je VMA tokom prošle godine, a stručnjaci VMA boravili su na usavršavanjima u najeminentnijim svetskim centrima. I lekari iz mnogih zemalja sveta tokom prošle godine usavršavali su se u VMA, a sa Univerzitetom odbrane Češke Republike zaključen je Sporazum o saradnji i razmeni studijskih programa.

Zahvaljujući, prvenstveno rezultatima VMA, naša zemlja postala je član Balkanskog komiteta vojne medicine, a, takođe, ima i prestižno mesto u Svetskom komitetu vojne medicine. Vojnomedicinska akademija proglašena je i regionalnim centrom vojnomedicinske saradnje i edukacije i trenutno su u toku aktivnosti vezane za prilagođavanje naših kapaciteta preuzetim obavezama.

U prilog uspešne međunarodne saradnje govori i činjenica da su brojni, vrhunski autoriteti medicinske struke i nauke, poslednjih godina, sa ponosom promovisani u gostujuće profesore VMA. Među njima su prof. dr Norman Rič iz SAD, legenda svetske hirurgije, naš svetski poznati genetičar, prof. dr Miodrag Stojković, prof. dr Tomas Džon sa Lajola univerziteta iz Čikaga, veliko ime svetske oftalmohirurgije (slika 7), general, prof. dr Lif Svere Rosen, komandant združenih sanitetskih snaga kraljevine Norveške...



Sl. 7 – Promocija prof. dr Tomasa Džona sa Lajola univerziteta iz Čikaga u gostujućeg profesora VMA

Nakon uspešno realizovane međunarodne vojnosanitetske vežbe „Siguran put 08“, održane na jugu Srbije, u kojoj su učešće uzeli pripadnici sanitetskih snaga Kraljevine Norveške i Makedonije, a koju je sve vreme nadgledalo više od 40 posmatrača iz osam zemalja sa tri kontinenta i svi vojno-diplomatski predstavnici akreditovani u našoj zemlji, srpski vojni sanitet dobio je međunarodni sertifikat kojim je potvrđena njegova osposobljenost za učešće u eventualnim međunarodnim mirovnim misijama, u skladu sa odlukama državnog rukovodstva (slika 8).



Sl. 8 – Najviši zvaničnici Ministarstva odbrane i Vojske Srbije posmatraju izvođenje međunarodne vojnosanitetske vežbe „Siguran put 08“

Tokom boravka u Pčinjskom okrugu stručnjaci VMA pregledali su i više od 800 pacijenata i time nedvosmisleno pokazali da je VMA bolnica svih građana Srbije i da stanuje ne samo u Beogradu, u Crnotravskoj 17, već i u svakom kutku naše domovine i svesti svih građana Republike Srbije, što jeste karakteristika brenda, ali i plemenita misija medicine!

Od kraja 2008. godine rad i rukovođenje u VMA odvijaju se po međunarodnim ISO standardima kvaliteta u oblasti menadžmenta – 9001, kvaliteta životne sredine, zdravlja i bezbednosti na radu – 14 001, 18 001, bezbednosti i sledljivosti pripreme hrane – 22 000, a naše laboratorije s uspehom su otpočele akreditaciju za rad po standardima 17 025.

Ulaganje u znanje i novu opremu predstavlja jedan od proklamovanih strateških ciljeva VMA koji se, takođe, uspešno realizuje. Multislajсни skener najnovije generacije, egzajmer laser, digitalni mamograf, aparat za razbijanje kamena u bubregu, nova oprema u Klinici za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, kao i u Institutu za transfuziologiju, samo su neke od novina u radu VMA (slika 9 i 10). Ovih dana završena je rekonstrukcija funkcionalne gastroenterologije koja



Sl. 9 – Digitalni mamograf



Sl. 10 – Multislajсни skener najnovije generacije

spada u red najmodernijih u zemlji, završena je nabavka nove magnetne rezonancije od 3T, očekuje nas instaliranje nove hiperbarične komore i bloka za funkcionalnu pulmološku dijagnostiku. VMA ide krupnim koracima napred i, po svojoj opremljenosti, nezaustavljivo se približava vrhunskim medicinskim ustanovama u svetu. U ovoj ustanovi trenutno postoji 37 000 medicinskih uređaja i svi oni uspešno funkcionišu zahvaljujući danonoćnom angažmanu Sektora za logistiku VMA.

Jedna od značajnih novina u radu VMA, poslednjih godina, svakako je i osmišljena otvorenost ustanove i proizvodnja zapisa o nama. Poruke posredovane javnim glasilima ostavaruju poseban uticaj na moralnu snagu zaposlenih i utiču na stvaranje stavova javnog mnjenja o VMA. U 2008. godini u sredstvima javnog informisanja objavljeno je ukupno 3 921 priloga o VMA, 789 u elektronskim, a 3 132 u štampanim medijima! Broj negativno intoniranih priloga bio je niži od 2%. Nova internet prezentacija VMA na adresi www.vma.mod.gov.rs počela je da radi polovinom prošle godine i od 18. juna prošle do 18. januara ove godine zabeležila je 89 379 poseta ili u proseku 412 posete po danu iz 116 zemalja sveta.

VMA i mediji ostvarili su strateško partnerstvo na istom zadatku: promocije i afirmacije ljudskog zdravlja kao najviše vrednosti, što se može ilustrovati i činjenicom da je stručnu konferenciju Mediji i medicina koja je održana septembra 2008. godine u VMA sa ciljem da razmotri sve profesionalne i etičke dimenzije odnosa medicine i medija, pratilo čak 64 medijske ekipe iz Srbije i Republike Srpske

Vojnomedicinska akademija – sutra: vizije daljeg razvoja

Svojim trajanjem kroz surovu i trnovitu istoriju, ova ustanova utisnuta je u svest i istorijsko pamćenje srpskog naroda kao amblem poverenja, pouzdanosti i specifičnog dostojanstva. Danas VMA nazivaju hramom zdravlja i nauke, patrijaršijom srpske medicine i uzdanicom vojske i države!

Menadžment VMA predvoden načelnikom, general-majorom prof. dr Miodragom Jevtićem definisao je vizije i pravce daljeg razvoja VMA sa ciljem da ova institucija ostane stabilan oslonac Ministarstva odbrane i Vojske Sr-

bije u svim njihovim aktivnostima, kao i brend na putu međunarodnih integracija države Srbije i da ostane prepoznatljivi lider u mnogim oblastima medicine, stomatologije i farmacije.

Osim funkcionalne integracije u sistem javnog zdravstva, i dalje će biti ulagani maksimalni napor za integraciju VMA u akademski i naučnoistraživački prostor Republike Srbije i njeno statusno pozicioniranje u okviru budućeg Univerziteta odbrane Srbije.

U ovoj ustanovi biće nastavljeno stalno unapređenje dijagnostičkih i terapijskih postupaka, u skladu sa najvišim standardima savremene medicinske struke i nauke, kao i kvaliteta menadžmenta. Nastaviće se i sa trendom započete tehnološke obnove i stalnom modernizacijom VMA.

Opređenje menadžmenta VMA je i stalno ulaganje u kadar, znanje, stručnost i standard zaposlenih. Ljudski potencijal predstavlja najveću vrednost i kvalitet VMA čija posvećenost i odanost ustanovi, često dokazivana u najtežim iskušenjima kroz 165 godina njenog postojanja, ima razmere specifične istorijske kategorije.

Vojnomedicinska akademija u susret obeležavanja 165 godina postojanja: posvećeni sadašnjosti, okrenuti budućnosti

Okrenut sadašnjosti, posvećen budućnosti, čovek, u svom radu i stvaranju, neminovno doživljava potrebu da za trenutak zastane i da pogledom u prošlost premeri dužinu i veličinu pređenih staza i osmisli svoj dalji put. VMA je veliki svedok istorije i priča o njoj je duga i sadržajna. Zahvaljujući lekarima VMA i našim prethodnicima, rodonačelnicima savremene medicine na ovim prostorima, izlečene su generacije i generacije ljudi i sačuvan nacionalni potencijal ove zemlje i naroda. Njihovo delo, svetionik je koji inspiriše nas koji danas stvaramo ovu kuću zdravlja i nauke, a njihove žrtve opominju da i u ovim vremenima, možda više nego ikad, moramo čuvati ugled i profesionalni nivo koji su nam ostavili u amanet...

Pripremajući se za ovaj veliki jubilej, shvatili smo da svi govori, svi scenski prikazi, priznanja, ma koliko dobro pripremljeni bili, ne bi ni izdaleka mogli da osvetle 165 godina kroz koje su prošli pripadnici vojnog saniteta, zajedno sa milionima ranjenika i bolesnika kojima su pomagali. Umesto toga, pripremili smo spomen-monografiju o svim načelnicima VMA. Svojim radom i rukovođenjem, oni koji su nastupali ispred svih i za sve, nesebično su ugradili sebe u temelje ove kuće zdravlja i ostavili prepoznatljive pečate u dugom veku njenog trajanja. Ova monografija skroman je pokušaj da im još jednom kažemo hvala. Mi, koji sada nosimo odgovornost za funkcionisanje ovog medicinskog giganta, svesni smo značenja i značaja onog što nam je povereno i nastojimo da svu svoju stvaralačku snagu uložimo u dalji napredak VMA. U toj misiji njihovo iskustvo je za nas dragoceni, svetleći putokaz.

Načelnik VMA, general-major prof. dr Miodrag Jevtić sa članovima kolegijuma, priredio je prijem za bivše načelnike VMA i uručio im spomen-značke VMA, kao i prve primerke monografije „Načelnici VMA“.

Povodom velikog jubileja VMA iz štampe je izašao i prvi broj almanaha vesti, odnosno hronološki pregled najznačajnijih događaja koji su se tokom protekle godine ne samo desili u VMA, već su ih svojim radom i angažovanjem, stvarali njeni pripadnici, istinski tvorci ovog almanaha.

U VMA je 24. februara 2009. godine održan i naučni skup posvećen 165. godišnjici rođenja dr Vladana Đorđevića, oca srpske hirurgije, prvog načelnika saniteta srpske vojske, osnivača Srpskog lekarskog društva i Društva crvenog krsta Srbije, gradonačelnika Beograda, pisca, političara, apostola milosrđa. Drugog marta, u krugu VMA, biće otkrivena bista dr Vladana Đorđevića, rad akademskog vajara dr Vladimira Jokanovića. Poznatim srpskim hirurzima povodom 165 godina VMA i 165 godina od rođenja Vladana Đorđevića biće dodeljene medalje.

Na svečanom sastanku vojnog kolektiva VMA, 02. marta, biće promovisani novi specijalisti, magistri i doktori nauka, proglašeni Autor godine časopisa Vojnosaniteski pregled i najbolja organizacijska celina VMA, i unapređeni, nagrađeni i pohvaljeni pojedinci. U čast velikog jubileja, biće premijerno prikazan i novi promotivni film o VMA.

Centralna proslava Dana VMA održaće se 02. marta 2009. godine u Narodnom pozorištu. Uprava i umetnici nacionalnog hrama kulture nesebično nam pomažu da ova svečanost bude i vrhunski kulturni događaj. Posredstvom Medijskog javnog servisa Srbije, sa pozornice umetnosti građanima Srbije pokazaćemo svoj stvarni lik, svoje potencijale, osvetliti dosadašnji rad i buduće puteve. O Vojnomedicinskoj akademiji, tom prilikom, govoriće načelnik VMA, general-major, prof. dr Miodrag Jevtić i Ministar odbrane Srbije, gospodin Dragan Šutanovac.



Bez publikovnja nema nauke

No publishing – no science

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije
Beograd, Srbija

Poznato je pravilo da naučni rad čiji rezultati se ne publikuju, kao da ne postoji. Ovo pravilo proizlazi iz činjenice da rezultati naučnog rada ostvaruju svoju funkciju samo onda kada, kroz publikacije, postanu dostupni drugima. Zbog toga se publikovanje smatra integralnim delom naučnoistraživačkog rada koji započinje definisanjem naučnog problema, a nastavlja se formulisanjem hipoteze za njegovo rešenje i njenom praktičnom proverom u vidu eksperimenta. Završni deo ovog procesa je publikovanje dobijenih rezultata, najčešće u formi naučnog članka.

U toku pripreme za publikaciju, kroz fazu recenzije, rezultati naučnog rada, a time i njegovi autori, bivaju podvrgnuti sistemu vrednovanja, a činom publikovanja oni dostižu punu vrednost i dobijaju mogućnost da, kroz citiranje drugih autora, izvrše uticaj na naučnu oblast na koju se odnose. Dakle, publikovanje predstavlja *condition sine qua non* vrednovanja i naučnog rada i njegovih autora.

Polazeći od saznanja da se kroz publikacije rezultata istraživanja unapređuje određena naučna oblast, izdavač i uredništvo Vojnosanitetskog pregleda (VSP), već tradicionalno, 2. marta, na Dan Vojnomedicinske akademije, dodeljuju specijalno priznanje autoru koji je u prethodnoj godini objavio najviše radova na stranicama ovog časopisa. Doprinos pojedinog autora procenjuje se na osnovu ranije ustanovljenih kriterijuma koji uzimaju u obzir vrstu objavljenog rada i redosled među autorima (tabela 1).

Za izbor Autora VSP za 2008. godinu konkurisalo je čak 470 autora iz zemlje i inostranstva. Dok su u 2006. i 2007. godini, među autorima VSP prednjačili autori iz civilnih zdravstvenih i akademskih institucija^{1, 2}, u prošloj godini ponovo je došlo do brojčanog izjednačavanja radova i autora iz civilnih i vojnosanitetskih ustanova, prvenstveno iz Vojnomedicinske akademije (VMA)². To se najbolje vidi iz tabele 2 u kojoj su navedena imena prvih 10 autora sa najviše osvojenih bodova prema napred spomenutim kriterijumima. Naime, među njima, šestorica su iz VMA, uključujući i prvog po broju bodova, tj. Autora godine VSP za 2008. godinu. To je prof. dr Boris Ajdinović iz Instituta za nuklearnu medicinu VMA. On je u 2008. godini na stranicama VSP, kao prvi autor, odnosno prvi koautor, objavio pet radova: tri originalna članka, jednu kazuistiku i jedan uvodnik (tabela 3). To mu je donelo 31 bod i prvo mesto.

Ovo priznanje ima dodatnu vrednost jer se dodeljuje na 165. rođendan VMA i to za godinu u kojoj je VSP ušao u svet najuticajnijih časopisa sveta, tzv. SCI lisu.

U nadi da će se plodna publicistička aktivnost prof. Ajdinovića nastaviti i u 2009, te da će biti podsticaj i drugim, prvenstveno mlađim kolegama, Uredništvo i Izdavač časopisa najiskrenije mu čestitaju i žele mnogo uspeha u budućem radu.

Čestitamo i ostalim autorima navedenim u tabeli 2, u nadi da će da nastave sa publikovanjem novih radova u VSP.

Tabela 1

Vrsta rada	Kriterijumi za bodovanje autora u VSP		
	Broj bodova		
	prvi autor	drugi autor	treći autor
Originalni članak	12	6,0	3,6
Prethodno saopštenje	5	2,5	1,5
Pregledni članak	10	5,0	3,0
Aktuelne teme	8	4,0	2,4
Kazuistika	4	2,0	1,2
Istorija medicine	5	2,5	1,5
Uvodnici	5	2,5	1,5

Tabela 2

Redosled prvih 10 autora VSP u 2008. godini			
Red. broj	Ime i prezime autora	Ustanova autora	Broj bodova
1	Ajdinović Boris	VMA, Institut za nuklearnu medicinu, Beograd	31
2	Baškot Branislav	VMA, Institut za nuklearnu medicinu, Beograd	28
3	Ivanović Branislava	Klinički centar Srbije, Institut za kardiovaskularne bolesti, Beograd	28
4	Dobrić Silva	VMA, Institut za naučne informacije, Beograd	25
5	Čutović Tatjana	VMA, Klinika za stomatologiju, Beograd	24
6	Petrović Dejan	Klinički centar Kragujevac, Klinika za urologiju i nefrologiju, Kragujevac	22
7	Čulafić Slobodan	VMA, Institut za radiologiju, Beograd	20
8	Đorđević Gordana	Klinički centar Kragujevac, Centar za anesteziju, Kragujevac	20
9	Matunović Radomir	VMA, Klinika za kardiologiju, Beograd	20
10	Vulović Tatjana	Klinički centar Kragujevac, Centar za anesteziju, Kragujevac	20

Tabela 3

Radovi Autora godina VSP za 2008. godinu objavljeni u časopisu tokom 2008. godine	
Vrsta rada	Autori i naslov rada
Originalni članak	Ajdinović B , Jauković Lj, Peco-Antić A, Babić T. Renal scintigraphy in infants with antenatally diagnosed renal pelvis dilatation. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2008; 65(4): 299–302.
Originalni članak	Dugonjić S, Ajdinović B , Stefanović D, Jauković Lj. Dijagnostički značaj dinamske scintigrafije pljuvačnih žlezda sa stimulacijom askorbinskom kiselinom kod bolesnika sa Sjögrenovim sindromom: poređenje sa testom nestimulisane ukupne sijalometrije. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2008; 65(1): 41–6.
Originalni članak	Dopuđa M, Ajdinović B , Jauković Lj, Petrović M, Janković Z. Uticaj izbora regiona osnovne aktivnosti na vrednost jačine glomerulske filtracije dobijene metodom po Gatesu. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2008; 65(10): 729–32.
Kazuistika	Jauković Lj, Ajdinović B , Gardašević K, Dopuđa M. ^{99m} Tc-MDP bone scintigraphy in the diagnosis of stress fracture of the metatarsal bones mimicking oligoarthritis. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2008; 65(4): 325–7.
Uvodnik	Ajdinović B . Povodom "Belog papira" Evropskog udruženja nuklearne medicine i Evropskog udruženja radiologa o multimodalnom medicinskom slikanju. <i>Vojnosanit Pregl</i> 2008; 65(1): 7.

Kratka biografija Autora godine VSP za 2008. godinu

Prof. dr sc. med. Boris Ajdinović rođen je 01.02.1954. godine u Vrginmostu (Hrvatska) gde je završio osnovnu školu. Od 1968. godine živi u Beogradu, gde završava gimnaziju, a potom 1987. godine i Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Tokom služenja vojnog roka 1979/80. završio je Školu rezervnih oficira sanitetske službe u Beogradu.

Marta 1981. godine primljen je na specijalizaciju iz nuklearne medicine u VMA koju završava posle tri godine sa odličnim uspehom. Od marta 1984. godine radi kao lekar specijalista u Institutu za nuklearnu medicinu VMA, a od marta 2004. godine nalazi se na mestu načelnika tog instituta. Krajem 1987. godine boravio je tri meseca na stručnom usavršavanju u Londonu (*St. Bartholomew's Hospital*) gde je učestvovao u radu Odeljenja za nuklearnu medicinu i bio koautor naučnog rada objavljenog u *European Journal of Nuclear Medicine*.

Doktorsku disertaciju pod nazivom „Značaj dinamske scintigrafije bubrega pre i posle inhibicije angiotenzin-konvertujućeg enzima kaptoprilom u ispitivanju bolesnika sa renovaskularnom hipertenzijom“ odbranio je 1996. godine u



Sl. 1 – Prof. dr sc. med. Boris Ajdinović

VMA. Godine 1990. izabran je u zvanje asistenta za predmet Nuklearna medicina, 1997. godine u zvanje docenta, a 2003. godine u zvanje vanrednog profesora u kojem se i sada nalazi, posle reizbora prošle godine.

Prof. dr Boris Ajdinović rukovodilac je naučnoistraživačkog zadatka „Infekcija urinarnog trakta u dece i vezikoureteralni refluks kao uzročnici parenhimskog oštećenja bub-

rega“ (projekt VMA/06-10/b) i učesnik na dva međunarodna naučna projekta iz oblasti nuklearne nefrourologije. Koautor je jedne monografije („Dete sa infekcijom urinarnog trakta i refluksom“) i autor više poglavlja u knjigama. Do sada je kao prvi autor ili koautor objavio više od 160 radova u međunarodnim časopisima iz nuklearne medicine i 40 originalnih radova u domaćim časopisima, dok mu je preko 90 radova objavljeno u obliku sažetaka u zbornicima radova sa međunarodnih i domaćih kongresa.

Prof. dr Boris Ajdinović bio je mentor ili član komisija za ocenu, odnosno odbranu više od 10 doktorskih i magistarskih radova u VMA i na Univerzitetima u Beogradu i Novom

Sadu, kao i više od 100 diplomskih radova na Visokoj zdravstvenoj školi u Zemunu.

Član je uređivačkog odbora i recenzent časopisa *Hellenic Journal of Nuclear Medicine* i recenzent časopisa *Vojnosanitetski pregled*.

Član je Evropskog udruženja nuklearne medicine, član predsedništva Udruženja nuklearne medicine Srbije i Sekcije za nuklearnu medicinu Srpskog lekarskog društva. Takođe, predsednik je Organizacionog odbora Kongresa nuklearne medicine Srbije koji će se održati ove godine.

Prof. dr Boris Ajdinović govori engleski i ruski jezik.

L I T E R A T U R A

1. *Dobrić S.* The author of the year [editorial]. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64 (3):179–81. (Serbian)
2. *Dobrić S.* The author of the year [editorial]. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65 (3):193–4. (Serbian)



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД
ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА
Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија
Тел/факс: +381 11 2669689
vmaini2@hotmail.com
vmaini2@eunet.yu

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

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

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



Ispitivanje efikasnosti i bezbednosti farmakoloških testova opterećenja u nuklearnoj kardiologiji

Study of efficacy and safety of pharmacological stress tests in nuclear cardiology

Branislav Baškot*, Sašo Rafajlovski[†], Anđelka Ristić-Angelkov[†],
Slobodan Obradović, Branko Gligić[†], Vjekoslav Orozović[†], Nikola Agbaba[‡]

Vojnomedicinska akademija, *Institut za nuklearnu medicinu, [†]Klinika za urgentnu medicinu, Beograd; [‡]Vojnomedicinski centar, Novi Sad, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Test fizičkog opterećenja kombinovan sa perfuzionom scintigrafijom miokarda (PSM) veoma često se upotrebljava u proceni koronarne arterijske bolesti (KAB). Međutim, procenjuje se da se kod najmanje 25% vanbolničkih i do 50% hospitalizovanih bolesnika, ne može izvesti korektan test fizičkog opterećenja, te se kod njih upotrebljavaju farmakološki testovi opterećenja. Najčešće upotrebljavani farmakološki preparati koji se koriste u tu svrhu su koronarni vazodilatatori (adenozin, dipiridamol) i kateholamini (dobutamin). Danas, uz upotrebu farmakoloških testova opterećenja, veoma često primenjuje se pridodati test fizičkog opterećenja niskog nivoa. Cilj rada bio je da uz uvođenje u praksu farmakoloških testova opterećenja kao pripreme za PSM i njima pridodatim testovima fizičkog opterećenja niskog nivoa, pratimo i poredimo učestalost ispoljavanja neželjenih efekata, kvalitet dijagnostičke slike, kao i da standardizujemo vreme početka akvizicije. **Metode.** Ukupno 2 205 bolesnika bilo je podvrgnuto farmakološkim testovima opterećenja. Njih 493 podvrgnuto je farmakološkom testu opterećenja adenozinom. Kod 405 korišćen je farmakološki test opterećenja modifikovan fizičkim opterećenjem niskog nivoa do 50 W na ergobiciklu (AdenoEX), a kod 88 bolesnika rađen je samo farmakološki test sa adenozinom (AdenoSCAN). Kod 1 526 bolesnika upotrebljen je farmakološki test opterećenja dipiridamolom. Kod 871 bolesnika dipiridamol je korišćen uz pridodat fizički test opterećenja niskog nivoa do 50 W na ergobiciklu (DipyEX), dok je kod 775 test rađen samo sa dipiridamolom (DipySCAN). Kod 186 bolesnika rađen je farmakološki test opterećenja dobutaminom. **Rezultati.** Farmakološki testovi opterećenja va-

zodilatatorima (adenozin, dipiridamol) efikasni su i sigurni po bolesnika. Upotrebom adenozina isključen je bronhospazam i značajna hipotenzija. Uz pridodati test fizičkog opterećenja niskog nivoa uočeno je značajno redukovanje neželjenih efekata kao što su: bol u grudima, dispneja, glavobolja, mučnina, povraćanje, potpuna eliminacija pojave atri-ventrikulskog (AV) bloka i akutnog bronhospazma. AdenoEX značajno redukuje bilo koje neželjene efekte adenozina u odnosu na AdenoSCAN (62% *vs* 87%), poboljšava kvalitet dijagnostičke slike, a isto se uočava pri upotrebi DipyEX u odnosu na DipySCAN (37% *vs* 59%). Sa pridodatim testom fizičkog opterećenja obezbeđuje se i rani početak (15 min. nakon završenog testa) dijagnostičkog slikanja. Upotrebom dobutamina uočavaju se česte komplikacije po tipu poremećaja ritma, čak u 49% slučajeva, a efekti koje izaziva stavljaju ovaj farmak na poslednje mesto izbora u farmakološkim testovima opterećenja za PSM. **Zaključak.** Farmakološki testovi opterećenja vazodilatatorima veoma su efikasni i sigurni po bolesnika, a pridodati test fizičkog opterećenja niskog nivoa značajno redukuje pojavu neželjenih efekata, poboljšava toleranciju izvođenja testa, poboljšava kvalitet dijagnostičke slike, omogućava rani početak slikanja, i treba ga upotrebiti kad god je to moguće. Brzina dejstva, kratko vreme eliminacije i odsustvo velikih neželjenih efekata preporučuju adenzin i AdenoEX protokol u prvu liniju izbora za farmakološki test opterećenja. Farmakološki test opterećenja dobutaminom treba upotrebiti kao zadnje sredstvo u izvođenju perfuzione scintigrafije miokarda.

Ključne reči: koronarna bolest; scintigrafija; ergometrija; adenzin; dipiridamol; dobutamin.

Abstract

Background/Aim. Treadmill test combined with myocardial perfusion scintigraphy (MPS) is a commonly used technique in the assessment of coronary artery disease. Many patients who cannot adequately perform exercise stress

testing may nevertheless undergo pharmacological tests, most commonly with the vasodilator agents (adenosine and dipyridamole), as well as the positive inotropic agent dobutamine. Patients undergoing vasodilators stress testing with either dipyridamole or adenosine also perform simultaneous low-intensity exercise. The aim of this study was to compare

various pharmacological stress tests alone or in combination with low intensity exercise as preparation for MPS in regard to incidence of adverse effects, quality of diagnostic image and the acquisition initial time. **Methods.** A total of 2 205 patients underwent pharmacological stress tests. Pharmacological stress test with adenosine was applied in 493 patients. In 405 of them we performed concomitant low level exercise (50 W) by bicycle ergometer (AdenoEX). In 88 of them we performed adenosine abbreviated protocol (AdenoSCAN). In 1 526 patients we performed pharmacological stress test with dipyridamole. In 871 of them we performed concomitant low level exercise (50 W) by bicycle ergometer (DipyEX), and in 775 we used only dipyridamole protocol (DipySCAN). In 186 patients we used pharmacological stress test with dobutamine. We followed side effects of adenosine, dipyridamole and dobutamine, compared results between protocols with concomitant low level exercise and vasodilators only. We also compared image quality, and suggested time of acquisition after stress test. **Results.** We found numerous side effects especially with adenosine, but these effects were short-lived and not

required active interventions. Benefit with concomitant exercise in booth AdenoEX and DipyEX included decreased side effects (AdenoEX *vs* AdenoSCAN 62% *vs* 87%, respectively, and DipyEX *vs* DipySCAN 37% *vs* 59%, respectively) improved safety and patients tolerance, improved target-to-background ratios because of less subdiaphragmal activity, and earlier acquisition time. Because of producing a lot of arrhythmias (in 49% of patients) dobutamine was considered a last choice for pharmacological stress testing. **Conclusion.** Safety and efficacy of vasodilators (adenosine, dipyridamole) pharmacological stress tests are good, but with concomitant exercise even better. The safety and efficacy of adenosine are better than those of dipyridamole. AdenoEX protocol provides good safety and patients tolerance. In light of these benefits we recommend AdenoEX whenever possible. Dobutamine is the last pharmacological toll for MPS.

Key words:
coronary disease; radionuclide imaging; ergometry; adenosine; dipyridamole; dobutamine.

Uvod

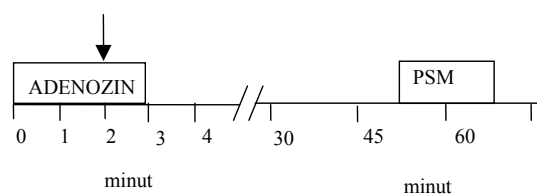
Farmakološki testovi opterećenja, kao pridodata pomoć izvođenju perfuzione scintigrafije miokarda (PSM) koriste se veoma često poslednjih decenija širom sveta. Sadašnja praksa uključuje upotrebu vazodilatatora (adenozin, dipiridamol) i inotropnog agensa (dobutamin) kod bolesnika koji nisu u mogućnosti da adekvatno budu podvrgnuti fizičkom testu opterećenja. U dijagnostici koronarne arterijske bolesti (KAB) farmakološki testovi opterećenja, uz PSM danas se upotrebljavaju kod oko 40% slučajeva¹⁻⁵. Testovi fizičkog opterećenja rade se kod bolesnika koji mogu adekvatno postići maksimum fizičkog opterećenja. Farmakološki testovi opterećenja koriste se kod bolesnika kod kojih postoje ograničenja za izvođenje testova fizičkog opterećenja, jer submaksimalno fizičko opterećenje smanjuje osetljivost PSM studija i potcenjuje stepen i ekstenziju ishemijske⁶. Godišnje se oko milion bolesnika podvrgne PSM sa testom opterećenja adenzinom^{1,2,7-10}. Test fizičkog opterećenja pridodat farmakološkom testu adenzinom (AdenoEX) danas se veoma često primenjuje u dijagnostici KAB²⁻⁵. Adenzin ima veoma kratko vreme poluživota (< 2 sec.) i brzi početak delovanja. Vršni efekat postiže unutar drugog minuta infuzije, tako da se kardiospecifični radiofarmak mora ubrizgati tokom same infuzije adenzina¹¹⁻¹⁵. Dipiridamol deluje indirektno, i zbog toga njegov efekat nastupa kasnije, traje duže (do 30 minuta posle isključivanja infuzije), tako da uz izazvan prolongiran ishemijski efekat može izazvati ozbiljne komplikacije, uključujući i infarkt miokarda. Dobutamin u manjim dozama, do 20 µg/kg/min poboljšava kontraktilnost miokarda, a u većim dozama javlja se hronotropno dejstvo i porast arterijskog pritiska. Pored dobutamina, u stres testovima može da se koristi i arbutamin, sintetski kateholamin, sličan dobutaminu^{1,3,9,10}. Cilj rada bio je da, uz uvođenje u praksu farmakoloških testova opterećenja kao pripreme za PSM i njima pridodatim testovima fizičkog opterećenja niskog ni-

voa, pratimo i poredimo učestalost ispoljavanja neželjenih efekata, kvalitet dijagnostičke slike, kao i da standardizujemo vreme početka akvizicije.

Metode

Početkom 2007. u Institutu za Nuklearnu medicinu Vojnomedicinske akademije (VMA) započeta je upotreba adenzinskog testa opterećenja. AdenoSCAN „skraćeni protokol“ izvodili smo intravenskim (*iv*) davanjem adenzina u dozi od 140 µg/kg/min kontinuirano tokom 3 minuta (slika 1).

Radiofarmak (99mTc-obeleženi agensi)



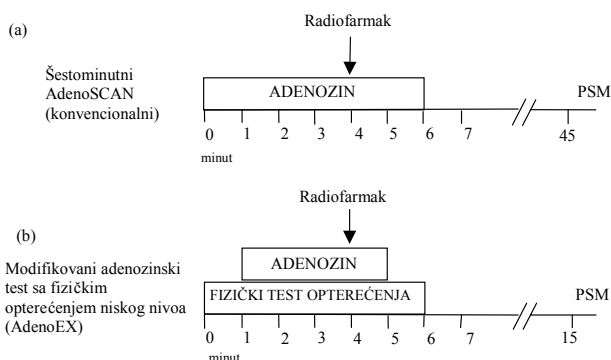
140 µg/kg/min *iv* infuzija

PSM – perfuziona scintigrafija miokarda

Sl. 1 – AdenoSCAN „skraćeni protokol“ uz upotrebu kardiospecifičnih ⁹⁹Tc-obeleživača i njima poželjnog vremena akvizicije

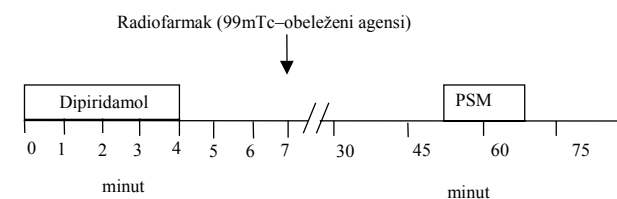
AdenoEX protokol izvodili smo *iv* aplikacijom adenzina u dozi 140 µg/kg/min kontinuirano 4 min u toku izvođenja testa fizičkog opterećenja niskog nivoa (do 50 W) na ergobiciклу u trajanju od 6 min. Infuzija adenzina započinjala je krajem prvog minuta, a završavala se krajem petog minuta testa fizičkog opterećenja (slika 2).

Test dipiridamolom (DipySCAN) izvodili smo kontinuiranim *iv* davanjem dipiridamola u dozi 0,56 mg/kg telesne težine, tokom 4 minuta. Farmakološki test dipiridamolom



Sl. 2 – AdenoSCAN konvencionalni protokol u trajanju od 6 minuta (a); AdenoEX protokol sa pridodatim testom fizičkog opterećenja niskog nivoa (b), uz upotrebu kardiospecifičnih ^{99}Tc -obeleživača i njima poželjnog vremena akvizicije PSM – perfuziona scintigrafija miokarda

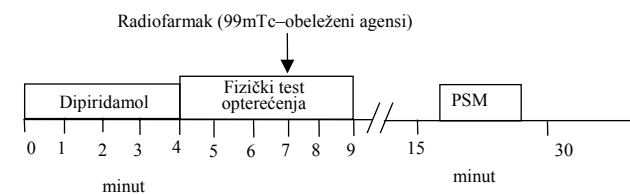
uz pridodati test fizičkog opterećenja niskog nivoa (DipyEX) izvodili smo kontinuiranim *iv* davanjem dipiridamola u dozi 0,56 mg/kg telesne težine tokom 4 minuta, a na „vrhu“ farmakološkog testa bolesnik je na ergobiciklu podvrgnut fizičkom opterećenju niskog nivoa do 50 W narednih 5 minuta (slike 3 i 4).



0,56 mg/kg/min *iv* infuzija

PSM – perfuziona scintigrafija miokarda

Sl. 3 – DipySCAN protokol u trajanju od 4 minute uz upotrebu kardiospecifičnih ^{99}Tc -obeleživača i njima poželjnog vremena akvizicije



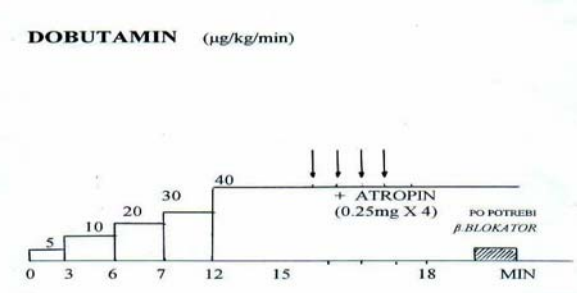
0,56 mg/kg/min *iv* infuzija

PSM – perfuziona scintigrafija miokarda

Sl. 4 – DipyEX protokol u trajanju od 9 minuta sa pridodatim testom fizičkog opterećenja niskog nivoa od 50 W u trajanju od 5 minuta, uz upotrebu kardiospecifičnih ^{99}Tc -obeleživača i njima poželjnog vremena akvizicije

Farmakološki test opterećenja dobutaminom izvodili smo *iv* infuzionom aplikacijom dobutamina u dozi od 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, povećavajući koncentraciju leka svaka tri minuta na 10, 20, 30 do 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (slika 5).

Tokom izvođenja ovih protokola pratili smo: krvni pritisak i brzinu rada srca; monitorom pratili elektrokardiogram (EKG)



Sl. 5 – Farmakološki test opterećenja dobutaminom

tokom izvođenja testa, beležili pojavu neželjenih efekata po vrsti simptoma; markirali vreme aplikacije radiofarmaka u odnosu na početak i kraj infuzije adenozina. Nakon date injekcije radiofarmaka nastavljali smo aplikaciju adenozina po protokolu, vršili monitoring krvnog pritiska (KP), brzinu otkucaja srca (BPM) i snimili EKG još 5 min nakon završetka testa. Obezbeđivali smo kontinuirano kliničko praćenje ako je perzistirao bol u grudima i/ili su postojale značajne promene u EKG-u.

Rezultati

Kod ukupno 493 bolesnika (268 muškarca srednjih godina starosti 53,4 i 225 žena srednjih godina starosti 63,4) rađen je farmakološki test opterećenja adenozinom. Prema podacima bilo je ukupno 162 (33%) bolesnika sa dokumentovanim infarktom miokarda, dok je njih 207 (42%) upućeno na PSM sa dijagnozom angina pectoris stabilnog (APS) ili nestabilnog tipa (APNS). Preostala 124 (25%) bolesnika imali su dva i više faktora rizika od ishemijske bolesti srca (IBS). U grupi bolesnika sa dokumentovanim infarktom miokarda kod 97 (60%) praćen je i terapijski efekat perkutanih koronarnih intervencija u cilju rane identifikacije restenoza. Urađeno je 88 AdenoSCAN testova (bolesnici preko 65 godina sa limitiranim fizičkim mogućnostima), a kod 405 bolesnika AdenoEX protokol. Za oba protokola praćeni su i beleženi neželjeni efekti po vrsti simptoma, njihova procentualna zastupljenost i kvalitet dobijene dijagnostičke slike. Uz dobijene podatke izvršili smo standardizaciju početka dijagnostičkog slikanja za različite protokole.

Od ukupno 1 526 bolesnika kod kojih je primenjen test dipiridamolom bilo je 973 muškaraca i 553 žena. Kod 381 (25%) bolesnika bio je dokumentovan infarkt miokarda, kod 534 (35%) bolesnika uputna dijagnoza bila je APS i APNS, 275 (18%) bolesnika upućeno je radi evaluacije miokardopatija, dok su kod preostalih 336 (22%) bolesnika bila udružena dva i više faktora rizika od ishemijske bolesti srca. U grupi bolesnika sa dokumentovanim infarktom miokarda kod 186 (49%) praćen je i terapijski efekat perkutanih koronarnih intervencija u cilju rane identifikacije restenoza. Kod 775 bolesnika urađen je farmakološki test opterećenja dipiridamolom (DipySCAN), dok je kod 871 pridodati i test fizičkog opterećenja DipyEX. DipySCAN rađen je kod svih bolesnika neposredno do početka 2004. godine, kada je uveden DipyEX protokol. Od 2004. godine DipySCAN je rađen kod veoma malog broja bolesnika (68), uglavnom kod bolesnika preko 65 godina, sa limitiranim fizičkim mogućnostima.

Kod ukupno 186 bolesnika (112 muškaraca i 74 žene) korišćen je dobutamin kao farmakološki test opterećenja. Od tog broja kod 67 (38%) bolesnika bio je dokumentovan infarkt miokarda, njih 79 (42%) upućeno je sa dijagnozom APS i/ili APNS, dok su njih 40 (20%) bio sa dva i više faktora rizika od IBS.

U tabeli 1 navedeni su najznačajniji neželjeni efekti i njihovu učestalost pri izvođenju farmakoloških testova opterećenja. Uočljiv je značajan procenat pojave aritmija kod upotrebe dobutamina (49%) koje su prekidale izvođenje testa, dok su najzastupljeniji neželjeni efekti kod upotrebe vazodilatatora bili pojava bola u grudima, dispneje i crvenila sa pojavom „vrućine“ celog tela (posebno kod adenoza), ali oni nisu prekidali uspešno izvođenje farmakološkog testa opterećenja. Registrovan je veoma mali procenat AV bloka (2%) i to upotrebom adenoza za koji, zbog veoma kratkog vremena poluživota (2 sec), nije bila potrebna intervencija. Kod 3% bolesnika pri upotrebi farmakološkog testa opterećenja dipiridamolom, zbog značajnih neželjenih efekata, kao antidot primenjen je *iv* aminofilin u dozi od 75–125 mg, kontinuirano tokom 2–3 minuta.

Tabela 2 prikazuje učestalost neželjenih efekata tokom izvođenja AdenoSCAN i AdenoEX protkola i njihov među-

22%, gastrointestinalnih problema sa 15 na 5%, glavobolja sa 16 na 6%.

Tabela 3 prikazuje učestalost neželjenih efekata uz upotrebu protkola DipySCAN i DipyEX, kao i njihov međusobni odnos. Uz pridodati test fizičkog opterećenja značajno se smanjila učestalost neželjenih efekata: bol u grudima sa 21 na 17%, rumenila-crvenila sa 26 na 15%, vrtoglavice sa 11 na 6%, glavobolje sa 18 na 9%. Tokom i posle izvođenja protkola DipyEX nismo imali potrebe za aminofilinom, dok je tokom izvođenja DipySCAN kod 3% bolesnika zbog značajnih neželjenih efekata dipiridamola (bronhospasam) bio upotrebljen *iv* aminofilin kao antidot.

Veliki neželjeni događaji: smrtni slučaj i/ili infarkt miokarda, nisu zabeleženi među našim ispitanicima. Zabeležene su pojave hipotenzije uz upotrebu vazodilatatora, primarno uz upotrebu dipiridamola (5%), ali je i ona bila značajno manje zastupljena uz pridodati test fizičkog opterećenja niskog nivoa (1%). Nije bilo potrebe za medikamentnom intervencijom.

Nepovoljna karakteristika tehnecijumom (^{99m}Tc) obeleženih radiofarmaka (Tetrofosmin, MIBI) je da se gotovo 50% date doze eliminiše putem hepatobilijarnog trakta i time prolongira vreme početka dijagnostičkog slikanja na minimalno 45 min. nakon završenog testa. Uz upotrebu farma-

Tabela 1

Neželjeni efekti i njihova učestalost pri upotrebi različitih farmakoloških preparata

Neželjeni efekti	Adenozin (n = 493)	Dipiridamol (n = 1 526)	Dobutamin (n = 187)
Bol u grudima	33%	21%	38%
Rumenilo-crvenilo	39%	26%	< 1 %
Dispneja	36%	4%	8%
Vrtoglavica	10%	11%	3%
Mučnina-povraćanje	17%	7%	3%
Hipotenzija	1%	5%	0
Glavobolja	13%	18%	6%
Aritmije	2%	3%	49%
Hipertenzija	0%	0%	1%
AV blok	2%	0%	0%
ST Δ	5%	9%	24%
ANY	86%	57%	55–80%

STΔ = promene ST segmenta praćene na EKG, ANY – bilo koji efekat

Tabela 2

Učestalost neželjenih efekata protkola AdenoSCAN i AdenoEX

Neželjeni efekti	AdenoSCAN (n = 72)	AdenoEX (n = 421)
Bol u grudima	37%	14%
Rumenilo-crvenilo	41%	29%
Dispneja	35%	22%
Vrtoglavica	11%	7%
Mučnina-povraćanje	15%	5%
Hipotenzija	1%	0%
Glavobolja	16%	6%
Aritmije	2%	1%
Hipertenzija	0%	0%
AV blok	2%	0%
ST Δ	4%	5%
ANY	87%	62%

STΔ = promene ST segmenta praćene na EKG, ANY – bilo koji efekat

sobni odnos. Uočili smo značajno smanjenu pojavu neželjenih efekata korišćenjem AdenoEX. Impresivno je smanjen neželjeni efekat pojave bola u grudima sa 37 na 14%, pojave rumenila-crvenila sa 41 na 29%, dispneje sa 35 na

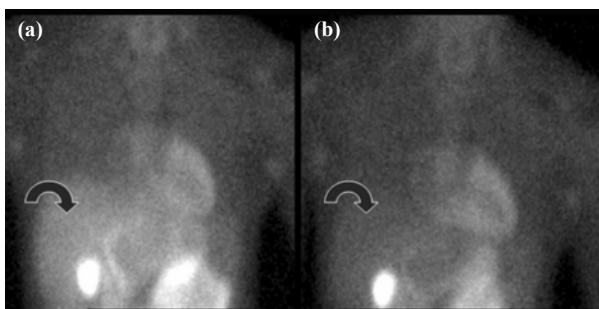
koloških testova opterećenja vazodilatatorima (dipiridamol, adenozin), zbog značajno prisutne vanskardne aktivnosti, prolongira se vreme početka dijagnostičkog slikanja minimalno 45 min, dok je uz pridodati test fizičkog opterećenja

Tabela 3

Učestalost neželjenih efekata protokola DipySCAN i DipyEX		
Neželjeni efekti	DipySCAN (n = 755)	DipyEX (n = 871)
Bol u grudima	21%	17%
Rumenilo-crvenilo	26%	15%
Dispneja	3%	1%
Vrtoglavica	11%	6%
Mučnina-povraćanje	7%	4%
Hipotenzija	4%	1%
Glavobolja	18%	9%
Aritmije	5%	2%
Hipertenzija	0%	0%
AV blok	0%	0%
ST Δ	9%	13%
ANY	57%	39%

STΔ = promene ST segmenta praćene na EKG, ANY – bilo koji efekat

niskog nivoa, skraćeno vreme akvizicije na 15 min nakon završenog testa. Na slici 6 prikazana je razlika odnosa aktivnosti miokard/jetra u korist miokarda uz upotrebu AdenoEX protokola, a u odnosu na AdenoSCAN protokol.



Sl. 6 – Odnos aktivnosti na scintigramima; AdenoSCAN (a), AdenoEX protokol (b)

Diskusija

Danas se klinički rad često oslanja na dijagnostičke mogućnosti PSM uz farmakološke testove opterećenja. Tokom 2001. u SAD urađeno je 2,8 miliona studija PSM uz upotrebu farmakoloških agenasa, a od toga polovina je urađena sa adenozinom^{2, 8-10}. Između 2003. i 2005. godine upotreba pridodatog testa fizičkog opterećenja niskog nivoa porasla je od 7 na 16%, dok je u nekim laboratorijama sada zastupljena u preko 30% urađenih studija. Brojne studije demonstrirale su korist i poboljšanje nalaza PSM uz pridodat test opterećenja u smislu redukovanja neželjenih efekata, poboljšanja bezbednosti i tolerancije izvođenja testa po bolesnika, poboljšanja odnosa srce-osnovna aktivnost, odnosno poboljšanja dijagnostičke slike i time povećanja osetljivosti⁹⁻¹¹. Rezultati studija pokazuju da dodatni test fizičkog opterećenja redukuje mnoge neželjene efekte, uključujući AV blok, sinus bradikardiju i hipotenziju. Dodatni test fizičkog opterećenja adenozinu i/ili dipiridamolu poboljšava osetljivost dijagnostičkog nalaza. Prognostička vrednost pozitivnog nalaza uz upotrebu pridodatog testa fizičkog opterećenja mnogo je veća nego sa samo farmakološkim testom^{2, 3, 7-10, 16}.

Studije koje su poredile AdenoEX i AdenoSCAN s obzirom na učestalost ispoljavanja bola u grudima nisu ustanovi-

vile značajne razlike među njima.^{2, 8, 12-14}. U studiji Elliota i sar.¹² ispitivan je intenzitet i neželjenih efekata tokom upotrebe AdenoSCAN u odnosu na AdenoEX protokol. Broj neželjenih efekata po bolesniku bio je veći sa AdenoSCAN u odnosu na AdenoEX protokol (2,7 prema 1,4). Miyamoto i sar.¹³ poredili su neželjene efekte AdenoEX sa AdenoSCAN protokolom kod 86 bolesnika (srednjih godina 72) sa istisnom frakcijom srčanog mišića <40% (srednje 32%). Oba protokola bila su bezbedna, ali simptom skor neželjenih efekata bio je niži za AdenoEX protokol.

Za poboljšanje odnosa nakupljanja aktivnosti miokard/jetra verovatno je najvažniji klirens radiofarmaka iz hepatobilijarnog trakta. Upoređivanje je izvršeno u više studija gde je upotrebljen 99mTc-MIBI. Elliot i sar.¹² našli su veliko poboljšanje odnosa miokard/jetra uz upotrebu AdenoEX protokola. Tomas i sar.¹³, takođe su našli da je odnos broja impulsa miokard/jetra značajno bolji za miokard uz upotrebu ovog protokola. U studijama više autora demonstrirana je velika korist od upotrebe AdenoEX protokola – mogućnost ranog početka akvizicije što rezultuje poboljšanjem efikasnosti laboratorije nuklearne medicine^{12, 13}. U studiji Samady i sar.¹⁴, takođe, procenjivani su odnos miokard/jetra, pri čemu je ustavnoljubivo poboljšanje od 16% uz AdenoEX protokol. Kvalitet dobijenih dijagnostičkih slika takođe je analiziran, a dobijen je visoki procenat od 88% odličnih dijagnostičkih slika uz AdenoEX, a samo 61% uz AdenoSCAN protokol^{2, 12, 14, 15}.

Zaključak

Iako su opšti neželjeni efekti značajnije zastupljeni kod upotrebe adenozina u odnosu na dipiridamol, brzina dejstva, njegovo kratko vreme eliminacije i odsustvo značajnijih neželjenih efekata preporučuju adenozin bio prvi izbor za farmakološki test opterećenja kod PSM. Upotrebom AdenoEX protokola značajno se redukuju neželjeni efekti adenozina i poboljšava tolerancija izvođenja testa. AdenoEX poboljšava kvalitet dijagnostičke slike i omogućava rani početak slikanja.

Dobutamin se može upotrebiti tek kao treća linija farmaka u izvođenju farmakoloških testova opterećenja kod PSM, odnosno kada su prisutne kontraindikacije za upotrebu vazodilatatora.

L I T E R A T U R A

1. *Branislav Baškot*. Nuklearna kardiologija: SPECT miokarda determinisanje culprit lezije. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2006.
2. *Baškot B, Obradović S, Gligić B, Orozović V, Ristić-Angelkov A, Romanović R*. Adenosine stress protocols for myocardial perfusion imaging. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(1): 47–50. (Serbian)
3. *Doglas M*. Chapter 4 Pharmacologic stressors in coronary artery disease. In: *Dilsizian V, Narula J, Braunwald E*, editors. *Atlas of Nuclear Cardiology*. 2nd ed. Philadelphia: Current medicine LLC; 2006. p. 98–113.
4. *Gopinath G, Buscombe JR*. Pharmacological stress agents in Nuclear Cardiology. *World Journal of Nuclear Medicine* 2004; 3(1): 64–71.
5. *Gregory S, Thomas M, Miyamoto M*. Should simultaneous exercise become the standard for adenosine myocardial perfusion imaging. *Excerpta Medica* 2004; 3D–11D.
6. *Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J*, et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med* 2003; 44(2): 134–9.
7. *Wackers FJ, Barry LZ, Wendy B*. Nuclear Cardiology. The Basics: How to Set up and Maintain a Laboratory. New Jersey: Humana Press Totowa; 2004.
8. *Chun KA, Lee J, Lee SW, Ahn BC, Ha JH, Cho IH*, et al. Direct comparison of adenosine and adenosine 5'-triphosphate as pharmacologic stress agents in conjunction with Tl-201 SPECT: Hemodynamic response, myocardial tracer uptake, and size of perfusion defects in the same subjects. *J Nucl Cardiol* 2006; 13(5): 621–8.
9. *Zogbbi GJ, Iskandrian AE*. Chapter 14 coronary artery disease detection: pharmacologic stress 233–53. In: *Barry LZ, Beller GA*, editors. *Clinical nuclear cardiology-state of the art and future directions*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby The Curtis Centre; 2005.
10. *Satran A, Hendel RC*. Chapter 9 performing the test: exercise and pharmaceutical stress testing. In: *Heller GV, Hendel RC*, editors. *Nuclear cardiology-practical applications*. New York: The McGraw-Hill Companies; 2004. p. 119–33.
11. *Hachamovitch R, Berman DS*. Chapter 16 prognostic value of pharmacologic stress myocardial perfusion scintigraphy and its use in risk stratification 265–80. In: *Barry LZ, Beller GA*, editors. *Clinical nuclear cardiology- state of the art and future directions*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier Mosby The Curtis Centre; 2005.
12. *Elliott MD, Holly TA, Leonard SM, Hendel RC*. Impact of an abbreviated adenosine protocol incorporating adjunctive treadmill exercise on adverse effects and image quality in patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2000; 7(6): 584–9.
13. *Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP 3rd, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH*, et al. Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(2): 213–23.
14. *Samady H, Wackers FJ, Joska TM, Zaret BL, Jain D*. Pharmacologic stress perfusion imaging with adenosine: role of simultaneous low-level treadmill exercise. *J Nucl Cardiol* 2002; 9(2): 188–96.
15. *Bokhari S, Ficaro EP, McCallister BD Jr*. Adenosine stress protocols for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2007; 14(3): 415–6.
16. *Baškot B, Janković Z, Obradović S, Siniša R, Orozović V, Gligić B*, et al. Diagnostic significance of myocardial perfusion scintigraphy in identification and localisation of culprit lesions in patients undergoing elective PTCA. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(2): 158–62. (Serbian)

Rad primljen 16. VI 2008.



Treatment of subacute hepatitis B with lamivudine: a pilot study in Serbia

Lečenje subakutnog hepatitisa B lamivudinom: pilot studija u Srbiji

Dragan Delić*, Zorica Nešić†, Milica Prostran†, Ivan Boričić‡, Neda Svirtlih*

Clinical Center of Serbia, Belgrade, *Institute for Infectious and Tropical Disease, Belgrade; University of Belgrade, School of Medicine, †Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, ‡Department of Pathology, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. The incidence of acute hepatitis B viral (HBV) infection in adults has increased in recent years in Serbia. Most icteric patients with acute hepatitis B resolve their infection and do not require treatment. Fulminant hepatitis B is a severe form of acute infection complicated by encephalopathy and liver failure. Subgroups of fulminant hepatitis B including hyperacute, acute and subacute are defined by the interval between jaundice and encephalopathy. Fulminant hepatic failure or subacute hepatitis B infection we observed in about 1% of all cases. In cases of fulminant hepatic failure or subacute form of HBV infection orthotopic liver transplantation can be life-saving operation, but in our country this procedure is difficult to achieve. Lamivudine has been established as a safe and effective antiviral agent for the treatment of chronic HBV hepatitis. **Methods.** In our pilot study performed at the Institute of Infectious and Tropical Diseases in Belgrade, Serbia in the period between 2002 and 2006 we treated 10 patients with clinically verified subacute HBV infection with lamivudine, 100 mg orally per day. **Results.** The most of the treated patients (9/10; 90%) survived subacute form of hepatitis B. After a few weeks of the treatment serum aminotransferase levels and other liver-function tests were normalized. Also, after a four-month lamivudine treatment all the patients lost HBsAg. Lamivudine was discontinued after six months in all the patients. In addition, six months after lamivudine was discontinued the patients remained well with normal results on liver-function tests. **Conclusion.** The obtained results suggest significant efficacy of lamivudine in patients with subacute hepatitis B. Also, we suggest that lamivudine therapy should be administered early in progression of subacute disease since it could be life-saving treatment in some patients, especially in the countries (like Serbia) where orthotopic liver transplantation is difficult to achieve.

Key words:

hepatitis B; liver failure, acute; lamivudine; yugoslavia; treatment outcome.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Incidencija akutne hepatitis B virusne (HBV) infekcije u populaciji odraslih je u porastu poslednjih godina u Srbiji. Većina bolesnika sa ikteričnom formom hepatitis B infekcije oslobodi se virusa i nisu potrebne posebne farmakoterapijske mere. Fulminantni hepatitis B je teška forma akutne infekcije koju karakteriše razvoj encefalopatije i insuficijencije jetre. Podtipovi fulminantnog hepatitisa B uključujući hiperakutni, akutni i subakutni definisani su vremenskim intervalom od početka akutne bolesti (ikterusa) do razvoja encefalopatije. Subakutna ikterična forma hepatitis B infekcije razvija se kod oko 2–3% obolelih. Ukoliko se razvije fulminantna forma HBV infekcije, najbolji terapijski izbor u cilju preživljavanja bolesnika je ortotopička transplantacija jetre, hiruška intervencija koju je teško izvesti u našoj zemlji. Trenutno svuda u svetu lamivudin je registrovan, siguran i efikasan antivirusni lek u terapiji hronične HBV infekcije. **Metode.** Naša pilot studija izvedena je u Institutu za infektivne i tropske bolesti, Kliničkog centra Srbije u periodu od 2002. do 2006. godine. Studijom je bilo obuhvaćeno 10 bolesnika sa klinički potvrđenom subakutnom formom HBV infekcije. Svi bolesnici su lečeni u hospitalnim uslovima primenom lamivudina oralno u dozi od 100 mg na dan. **Rezultati.** Većina lečenih bolesnika (9/10; 90%) preživela je subakutnu formu hepatitis B infekcije. Samo nekoliko nedelja nakon otpočinjanja terapije aktivnost serumskih transaminaza je normalizovana, kao i drugi testovi funkcije jetre. Nakon četiri meseca primene lamivudina svi preživeli lečeni bolesnici izgubili su HBsAg. Lečenje lamivudinom prekinuto je nakon šest meseci kod svih bolesnika. Na sledećem kontrolnom pregledu, koji je sproveden šest meseci posle prekida terapije, bolesnici su se osećali dobro i svi testovi funkcije jetre bili su u referentnim granicama. **Zaključak.** Rezultati ukazuju na značajnu efikasnost terapije lamivudinom kod bolesnika sa subakutnom formom hepatitisa B. Pored toga, ovo istraživanje pokazalo je da primena lamivudina u najranijoj fazi progresije bolesti može da bude odlučujuće za preživljavanje, posebno u zemljama (kao što je Srbija) u kojima ortotopička transplantacija jetre nije rutinska terapijska procedura.

Ključne reči:

hepatitis B; jetra, akutna insuficijencija; lamivudin; srbija; lečenje, ishod.

Introduction

Most patients with acute hepatitis B resolve their infection and do not require treatment. Fulminant hepatitis B is defined as severe form of acute infection complicated by liver failure and encephalopathy. Subgroups of fulminant hepatitis B including hyperacute, acute and subacute are defined by the interval between jaundice and encephalopathy. Subacute hepatic necrosis is characterized by a more protracted acute course and transition to chronic hepatitis with ongoing hepatitis B virus (HBV) replication. Patients with fulminant hepatitis (including acute and subacute forms) should be considered for liver transplantation, if appropriate^{1,2}. There are no controlled trials of lamivudine or adefovir dipivoxyl for patients with acute fulminant or subacute fulminant hepatitis. Anecdotal reports suggest some efficacy of lamivudine in these patients, and carefully administered therapy could be tried, if administered early, and if there is evidence of ongoing HBV replication^{3,4}. Lamivudine, a nucleoside analogue, approved by the Food and Drug Administration (FDA) in 1998, is the negative enantiomer of 2'3' dideoxy-3'-thiacytidine, and inhibits HBV DNA synthesis at a dose of 100 mg daily¹.

Methods

In a period between 2002 and 2006 at the Institute of Infectious and Tropical Diseases in Belgrade, Serbia we treated with lamivudine 10 patients (5 males and 5 females) who developed subacute hepatitis B. Mean age of the treated patients was 55 years (range 38–77 years). At first hospitalization all the patients had acute icteric hepatitis B according

the text are expressed as mean \pm standard error of the mean (S.E.M.) of N observations. Each data points at figures represent biochemical parameters obtained from separate measuring in separate patients. Statistical analysis was carried out using GraphPad Prism/InStat 1.1 (GraphPad Software, California, USA) and Microsoft Excel 2003. For illustrations we used Microsoft Office Document Imaging.

Results

The patients were admitted for the second time to the hospital because of acute exacerbation of the disease with jaundice, ascites, coagulopathy and developed signs of encephalopathy. Mean time between first onset of the disease and second hospitalization was 53 days (range 39–72 days). On second admission to hospital mean levels of abnormal laboratory analyses were: alanine aminotransferase level (ALT) 1270 ± 178 IU/L, aspartate aminotransferase level (AST) 1035 ± 153 IU/L, bilirubin 426 ± 70 μ mol/L, prothrombin time (PT) $31.9 \pm 2.02\%$ (normal range is 70–100%) and international normalized ratio (INR) 2.4 ± 0.161 (Table 1). At this stage, and because of the threat of subacute hepatic failure, we started treatment with lamivudine at a dose of 100 mg per day after obtaining written informed consents. Beside lamivudine, patients were treated with the usual therapy: fresh frozen plasma, mannitol solution *iv* 20%, glucose solution, *iv* 10%, lactulose orally, H₂ blockers, etc. Gradually, the aminotransferase and bilirubin levels decreased and after about six weeks the patients were discharged (mean time of second hospitalization was 45 days-range between 20 and 66 days) (Figure 1, A–C).

Table 1

Patients baseline characteristics at the time of second admission to the hospital and initiation of the lamivudine therapy

Sex	Age (yr)	Source of infection	HBV genotype	Days after first admission	ALT (IU/L)	ALT (ULN)	Bilirubin (μ mol/L)	PT (%)	INR	HE (Grade)
M	77	Dental surgery	D	60	856	28	194	33	2.25	1
M	65	Unknown	D	37	1800	60	616	36	2.09	1
F	58	Dental surgery	A	48	1720	58	140	20	3.51	2
F	57	Sexual	D	63	1680	56	550	38	1.99	1
F	43	IVDU	D	51	786	26	366	23	3.09	2
F	44	Sexual	D	39	1160	39	826	33	2.25	2
M	56	Unknown	D	72	856	28	196	32	2.30	1
M	60	Unknown	A	68	2296	77	584	32	2.30	1
F	38	IVDU	D	53	570	19	475	31	2.37	1
M	58	Sexual	D	41	980	33	320	41	1.85	1

F, female; M, male; ALT, alanine aminotransferase, normal range below 30 IU/L for female and male, respectively; ALT (ULN), times above the upper limit of normal; PT, prothrombin time, normal range between 70 and 100%; INR, international normalized ratio for prothrombin time; IVDU, intravenous drug user; HDV, hepatitis delta virus infection; HCV, hepatitis C virus infection; HIV, human immunodeficiency virus; HE, hepatic encephalopathy grade 0–4

to serologic tests and they were positive for hepatitis B surface antigen (HBsAg), IgM antibodies to hepatitis B core antigen, and hepatitis B antigen (HBeAg). The use of polymerase chain reaction revealed the presence of HBV DNA. The tests for IgM antibodies to hepatitis A virus, antibodies to hepatitis C virus, and antibodies to hepatitis delta virus were negative. HIV infection was excluded by ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) test. All values described in

A 44-year old female patient died despite the therapy on the day 51 of the second hospitalization. According to the report of her general practitioner she had not preexisting chronic liver disease. Necropsy showed submassive necrosis, portal inflammation, intralobular inflammatory infiltration with neutrophils, lymphocytes and ceroidophages and signs of liver cells regenerations (Knodell's Histologic Activity Index Score = 18).

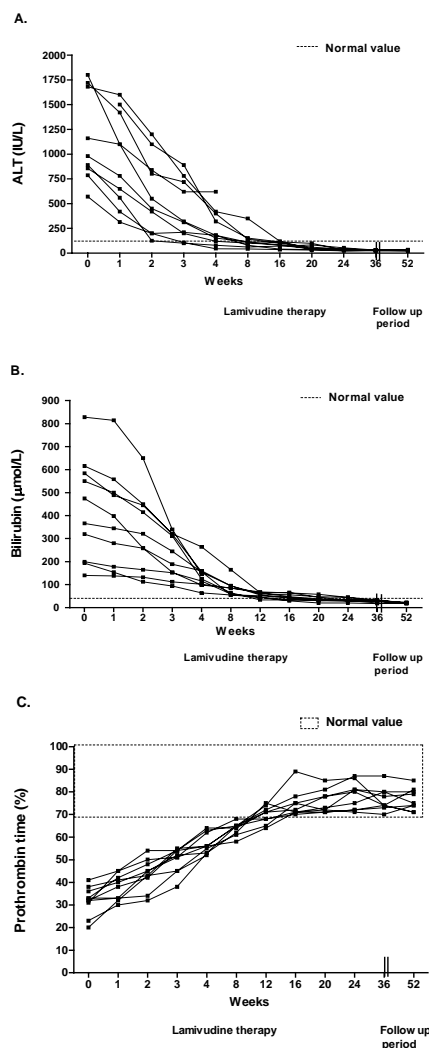


Fig. 1 – Serum activity of alanine aminotransferase (A), bilirubin levels (B) and prothrombin times (C) were measured in all the patients during lamivudine treatment and follow-up period. Each data points at figures represent biochemical parameters obtained from separate measuring in separate patients.

All other patients were discharged with following laboratory results: mean value of ALT 84.8 ± 9.1 IU/L, AST 73.6 ± 5.2 IU/L, bilirubin 61.9 ± 5.2 µmol/L and PT 61.7 ± 3.4 %. The test for HBsAg remained positive at that time. Clinical condition of the treated patients remained stable during the treatment. Lamivudine was well tolerated, with a few reported adverse events. Only one patient had fatigue and nausea. After four months of the treatment all the patients lost HBsAg and lamivudine was discontinued after 24 weeks. Each of the nine patients remained well, with normal results on liver-function tests and undetectable serum HBV DNA levels. Also, six months after lamivudine was

discontinued in all the patients HBsAg was no longer detected.

Discussion

The pattern of liver failure is important for management decisions and should be recognized whether classified as fulminant or subfulminant (jaundice and encephalopathy less or more than 2 weeks), fulminant or late onset (less or more than 8 weeks), or hyperacute (0–7 days), acute (8–28 days) or subacute (29 days to 12 weeks). Late onset hepatic failure is the term that refers to a group of patients in whom encephalopathy develops after an illness of more than 4 weeks, but less than 12 weeks, from the first symptoms in the absence of pre-existing liver disease. Nausea, malaise and abdominal discomfort followed by ascites, encephalopathy and renal impairment. Survival was about 20% without transplantation⁵.

Lamivudine has been approved for the treatment of chronic hepatitis B, and, also, it has been considered as possible drug for treatment of polyarteritis nodosa associated with acute hepatitis B^{1,6}. Similar results were published by Tillmann et al.⁷ in multicentric study and by Schmilovitz-Weiss et al.⁸ in pilot study. The goals of lamivudine treatment in cases of subacute form of HBV infection are the prevention of hepatic decompensation and fatal outcome and, in some patients, its use represents adequate replacement for orthotopic liver transplantation, which still remain best medical treatment for these patients. As the mentioned authors, we also started treating our patients with subacute hepatitis B with lamivudine to decrease the risk of fatal outcome. During the therapy patients were recovered within a few weeks without advancement of the disease. Also, we have seen no adverse events after starting lamivudine therapy in these patients. Altogether these data indicate that early administration of lamivudine is safe and might be beneficial in patients with subacute hepatitis B⁹. According to our results lamivudine treatment should be continued until HBsAg is cleared, i. e. until loss of detectable levels of HBV DNA, loss of HBsAg and the appearance of antibody to HBsAg in the serum.

Also, we consider that a controlled prospective multicenter trial is warranted. However, having in mind these very promising results, we would not consider a placebo control in the setting of subacute hepatitis ethically feasible.

Conclusion

Our findings suggest that use of lamivudine should be considered in patients with subacute hepatitis B whenever it is possible due to preventing liver transplantation, especially in countries where liver transplantation is not routine procedure.

R E F E R E N C E S

1. *Dusheiko G.* Candidates for therapy: HBV. *J Hepatol* 2006; 44(1 Suppl): S84–9.
2. *Dienstag JL, Schiff ER, Wright TL, Perrillo RP, Hann HW, Goodman Z,* et al. Lamivudine as initial treatment for chronic hepatitis B in the United States. *N Engl J Med* 1999; 341(17): 1256–63.
3. *Tandon A, Tandon BN, Bhujwala RA.* Treatment of subacute hepatitis with Lamivudine and intravenous Glycyrrhizin: a pilot study. *Hepatol Res* 2001; 20(1): 1–8.
4. *Reshef R, Sbeit W, Tur-Kaspa R.* Lamivudine in the treatment of acute hepatitis B. *N Engl J Med* 2000; 343(15): 1123–4.
5. *O'Grady JG, Schalm SW, Williams R.* Acute liver failure: re-defining the syndromes. *Lancet* 1993; 324(8866): 273–5.
6. *Gupta S, Piraka C, Jaffe M.* Lamivudine in the treatment of polyarteritis nodosa associated with acute hepatitis B. *N Engl J Med* 2001; 344(21): 1645–6.
7. *Tillmann HL, Hadem J, Leifeld L, Zachou K, Canbay A, Eisenbach C,* et al. Safety and efficacy of lamivudine in patients with severe acute or fulminant hepatitis B, a multicenter experience. *J Viral Hepat* 2006; 13(4): 256–63.
8. *Schmilowitz-Weiss H, Ben-Ari Z, Sikuler E, Zuckerman E, Sbeit W, Ackerman Z,* et al. Lamivudine treatment for acute severe hepatitis B: a pilot study. *Liver Int* 2004; 24(6): 547–51.
9. *Bernuau J.* Acute liver failure: avoidance of deleterious cofactors and early specific medical therapy for the liver are better than late intensive care for the brain. *J Hepatol* 2004; 41(1): 152–5.

The paper received on July, 18, 2008.



Poremećaj olfaktorne funkcije kod obolelih od multiple skleroze: korelacija sa kliničkim parametrima

Correlation between olfactory dysfunction and various clinical parameters in patients with multiple sclerosis

Jelena Kostić*, Elka Stefanova*, Tatjana Pekmezović†, Jelena Drulović*

Klinički centar Srbije, *Institut za neurologiju, Beograd;
Medicinski fakultet, †Institut za epidemiologiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Multipla skleroza (MS) je hronično inflamatorno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS) karakterisano destrukcijom mijelina i gubitkom aksona. Među raznolikim kliničkim manifestacijama MS, kognitivni poremećaji su česti, ali su zapaženi i olfaktorni poremećaji koji se u kliničkom radu i, inače, retko razmatraju. Cilj ove studije bio je da analizira učestalost poremećaja olfaktorne funkcije kod osoba sa MS, kao i povezanost ovog poremećaja sa različitim kliničkim karakteristikama bolesti. **Metode.** U studiju su bile uključene dve grupe ispitanika: grupa obolelih od MS ($n = 61$) koji su hospitalno lečeni na Odeljenju za multiplu sklerozu i druge imunske bolesti CNS, Instituta za neurologiju Kliničkog centra Srbije i kontrolna grupa sastavljena od 45 zdravih ispitanika, uparenih po polu, uzrastu i stepenu obrazovanja. Za ispitivanje funkcije mirisnog sistema korišćen je brzi test za procenu očuvanja mirisa (PST). Kod svih obolelih od MS stepen kognitivnog poremećaja procenjivan je primenom testova iz Kratke baterije neuropsiholoških testova: test slušnih signala u razmacima od 3 sekunde (PASAT 3"), test analogije simbola i cifara (SDMT) i lista generisanih reči (WLG). **Rezultati.** Na PST testu, 26 (43%) obolelih od MS nije ispravno prepoznalo sva tri mirisa, u odnosu na 5 ispitanika kontrolne grupe (11%) ($p = 0,001$). Poređenjem sa ranije publikovanim normativnim vrednostima, utvrđeno je postojanje sniženih vrednosti sva tri kognitivna testa kod osoba sa MS, i to kod 28% bolesnika na PASAT 3" testu, kod 51% na SDMT testu i kod 90% na WLG testu. Statistički značajna pozitivna korelacija nađena je samo između PST skora i rezultata postignutih na testu WLG ($r = 0,297$, $p = 0,030$). **Zaključak.** Olfaktorna funkcija često je poremećena u našoj populaciji obolelih od MS. Ovaj poremećaj značajno koreliše sa kognitivnim oštećenjima kod ovih bolesnika.

Ključne reči:

multipla skleroza; demijelinizacione bolesti; olfakcija, poremećaji; saznanje, poremećaji; neuropsihološki testovi.

Abstract

Background/Aim. Multiple sclerosis (MS) is a chronic inflammatory disease of the central nervous system (CNS) characterized by myelin destruction and axon loss. Among various clinical manifestations of MS cognitive disorders are frequent. Olfactory disorders are also noticed but they are rarely considered in clinical practice. The aim of the present study was to examine frequency of olfactory dysfunction in patients with MS and its relationship to clinical parameters. **Methods.** Our study comprised 61 consecutive patients with definite MS who were hospitalized at the Department for Multiple Sclerosis and Other Immune-Mediated Disorders of CNS, Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, and 45 gender-, age- and education-matched healthy voluntaries. The Pocket Smell Test (PST) was used for examination of olfactory function. Cognitive functions were analysed using the tests from the Brief Battery of Neuropsychological Tests: Paced Auditory Serial Addition Test 3-minute Version (PASAT 3"), Word List Generation (WLG) and Symbol Digit Modalities Test (SDMT). **Results.** Olfactory dysfunction was found in 26 (43%) MS patients and 5 (11%) controls ($p = 0.001$). Statistically significant positive correlation was found only between PST score and WLG scores ($r = 0.297$, $p = 0.030$). In comparison with the previously published normative values, our subjects with MS had decrease in the mean indices of the PASAT 3" in 28%, SDMT in 51% and WLG in 90% of the subjects. **Conclusion.** Olfactory dysfunction is frequent in our population of patients with MS. This disturbance correlates with the impairment of cognitive functions in these patients.

Key words:

multiple sclerosis; demyelinating diseases; olfaction disorders; cognition disorders; neuropsychological tests.

Uvod

Multipla skleroza (MS) je hronično inflamatorno oboljenje centralnog nervnog sistema (CNS) koje se karakteriše oštećenjem mijelinskog omotača i gubitkom aksona. Kognitivni deficit prisutan je kod 40–65% obolelih od MS¹. On može ozbiljno da ometa svakodnevne i profesionalne aktivnosti ovih osoba, naročito u odmakloj fazi bolesti, kada su ovi problemi češći i onesposobljavajući.

Česti kognitivni poremećaji u MS su produžena brzina obrade informacija, poremećaj pamćenja i poremećaj vizuoprostorne orijentacije². Takođe, pokazano je da se u okviru ovog oboljenja javlja i oštećenje olfaktorne funkcije i da kod pojedinih bolesnika, poremećaj mirisa može biti uznemiravajući i izražen simptom³.

Cilj ove studije bio je da se ispita sposobnost obolelih od MS da identifikuju miris i da se analizira postojanje korelacije između olfaktorne sposobnosti i različitih kliničkih karakteristika bolesti.

Metode

Studijom su obuhvaćeni bolesnici sa MS, ukupno 61, koji su hospitalno lečeni u Odeljenju za multiplu sklerozu i druge imunske bolesti centralnog nervnog sistema Instituta za neurologiju Kliničkog centra Srbije od novembra 2005. do maja 2006. godine. Dijagnoza MS postavljena je prema McDonald kriterijumima⁴. Iz studije su isključeni oboleli od MS koji su imali stepen fizičke onesposobljenosti $\geq 8,0$ prema Proširenoj skali fizičke onesposobljenosti (EDSS)⁵, kognitivni poremećaj druge etiologije ili anamnezu o postojanju intranazalnog uzroka poremećaja olfaktornog sistema (ekspozicija hemijskim supstancama, alergijski rinitis, sinuzitis, nazalni polip, lokalne infekcije).

Kontrolna grupa bila je sastavljena od 45 zdravih ispitanika, osoba zaposlenih na Institutu za neurologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, uparenih po uzrastu, polu i stepenu obrazovanja sa grupom bolesnika. Prosečna starost u grupi obolelih od MS iznosila je $38,4 \pm 9,4$ godine, a u grupi zdravih dobrovoljaca $34,3 \pm 8,3$ godine. Takođe, ispitivane grupe bile su slične po dužini edukacije (srednja dužina obrazovanja u kontrolnoj grupi iznosila je $15,3 \pm 2,5$ godine, a u grupi obolelih od MS $17,8 \pm 11,6$ godina). Svaki ispitanik intervjuisan je upitnikom namenjenim za prikupljanje relevantnih informacija o eventualnom poremećaju olfaktornog sistema, pušenju, korišćenju parfema i lekova, kao i poremećajima koji su mogli uticati na sposobnost identifikacije mirisa.

Prosečna dužina trajanja MS iznosila je $7,9 \pm 6,2$ godina, a srednja vrednost EDSS skora $3,5 \pm 1,4$. Relapsno-remitentni tok bolesti imalo je 48 bolesnika (78,7%), a 13 bolesnika (21,3%) sekundarno progresivni.

Za ispitivanje postojanja oštećenja mirisnog sistema kod ispitanika iz obe grupe (oboleli od MS i zdravi ispitanici), korišćen je brzi test za procenu očuvanja mirisa (PST)⁶, kojim se mogu prepoznati tri mirisa, nastao kao kratka verzija široko korišćenog testa za identifikaciju mirisa Univerziteta u Pensilvaniji (UPSIT)⁶. Osmišljen kao kratki test, PST je razvijen sa

namerom da se omogući razlikovanje između određenih patoloških stanja, poput šizofrenije sa deficitom i šizofrenije bez deficita, ali i povezanost između olfaktornog deficita i poremećaja okulomotornih mišića i kognitivnih funkcija.

Kod svih obolelih od MS stepen kognitivnog poremećaja procenjivan je korišćenjem testova iz Kratke baterije neuropsiholoških testova (BRBNT): test slušnih signala u razmacima po 3 sekunde (PASAT 3^{''}), test analogije simbola i cifara (SDMT) i lista generisanih reči (WLG)⁷. Zasnovan na sabiranju serijskih brojeva (serije jednocifrenih brojeva), PASAT 3^{''} koristi se za procenu kapaciteta i brzine obrade informacija kao i za procenu usmeravanja i održavanja pažnje. Test SDMT koristi se za procenu vizuelnog pretraživanja, praćenja i motorne brzine. Testom WLG procenjuje se sposobnost spontane produkcije reči određene kategorije u ograničenom vremenskom periodu. U našem ispitivanju, ispitanik je imao zadatak da za 90 sekundi navede sve reči koje pripadaju zadatom pojmu – voće i povrće. Primenom tog testa dobija se informacija o očuvanosti veza supkortikalnih i kortikalnih frontalnih regiona mozga. Postignuti skorovi na opisanim testovima iz BRBNT poređeni su sa odgovarajućim normativima⁸.

Primenom Hamiltonove skale za procenu izraženosti simptoma anksioznosti (HARS)⁹ i Hamiltonove skale za procenu izraženosti simptoma depresivnosti (HDRS)¹⁰ kod svih bolesnika od MS ispitano je prisustvo anksioznosti i depresivnosti.

U analizi podataka korišćeni su Studentov *t* test, χ^2 test i Kruskal-Wallis test kao i analiza varijanse (ANOVA). U cilju procene povezanosti između oštećenja olfaktornog sistema i drugih varijabli, korišćena je Spearmann-ova korelacija.

Rezultati

Tokom primene PST testa 35 bolesnika (57,4%) ispravno je prepoznalo sva tri mirisa, a u grupi zdravih ispitanika njih 40 (88,9%) ($p = 0,050$). Pored toga, 24 bolesnika sa MS (39,3%) napravilo je jednu grešku u identifikaciji mirisa, a dva bolesnika (3,3%) dve greške. Preostalih pet zdravih ispitanika (11,1%) napravilo je jednu grešku u identifikaciji mirisa. Prosečne vrednosti postignute na PST testu statistički su značajno niže u grupi bolesnika nego u kontrolnoj grupi ($p = 0,001$), tako da je primenom PST testa utvrđena manja sposobnost identifikacije mirisa kod obolelih od MS u odnosu na zdrave ispitanike.

Osobe muškog pola postigle su niže skorove na PST testu u odnosu na žene, ali ta razlika nije dostigla statističku značajnost ($p = 0,050$).

Olfaktorna disfunkcija kao jedini simptom pogoršanja MS nije zabeležena.

Kod svih obolelih od MS sprovedena su sva tri testa za procenu kognitivnih funkcija, kao i testovi za procenu depresivnosti i anksioznosti. Srednja vrednost skora postignuta na PASAT testu bila je $47,0 (\pm 10,1)$, na SDMT testu $45,4 (\pm 12,9)$, a na WLG testu $20,2 \pm 4,0$. U našoj grupi ispitanika, poređenjem sa normativnim vrednostima iz studije Boringa i sar.⁸ ustanovljeno je postojanje sniženih vrednosti skorova i to na PASAT testu kod 17 (28%) obolelih od MS, na SDMT testu kod 31 (51%) i na WLG testu kod 55 obolelih od MS (90%). Na HDRS skali za procenu depresivnosti srednja vrednost skora bila je $5,9 \pm 4,1$, a na HARS skali za procenu anksioznosti $9,3 \pm 4,5$.

U cilju ispitivanja povezanosti različitih kliničkih manifestacija MS sa olfaktornom funkcijom/disfunkcijom, prezentovanom skorovima postignutih na PST testu, obavljene su korelacione analize sa sledećim kliničkim parametrima: dužina trajanja bolesti, neurološki deficit (procenjen EDSS testom), HARS i HDRS skorovi, i skorovi kognitivnih testova PASAT, SDMT i WLJG.

Inverzna korelacija utvrđena je između skora postignutog na PST testu i EDSS testa ($r = -0,160$, $p = 0,266$) i dužine trajanja bolesti ($r = -0,092$, $p = 0,526$), ali statistička značajnost nije dostignuta.

Statistički značajna pozitivna korelacija nađena je između skora PST testa i rezultata postignutih na WLJG testu ($r = 0,297$, $p = 0,030$). Takođe, ustanovljena je pozitivna korelacija između skorova postignutih na PST testu i kognitivnim testovima PASAT ($r = 0,184$, $p = 0,172$) i SDMT ($r = 0,599$, $p = 0,070$), ali statistička značajnost nije dostignuta (tabela 1).

Tabela 1
Korelacije vrednosti skora Kratkog testa prepoznavanja mirisa (PST) i skorova kognitivnih testova kod bolesnika sa multiplom sklerozom

Kontrolni testovi	Pirsonov koeficijent	<i>p</i>
WLJG*	0,297	0,030
PASAT [†]	0,184	0,172
SDMT [‡]	0,599	0,070

*Lista generisanih reči; [†]Test slušnih signala u razmacima po 3 sekunde;

[‡]Test analogije simbola i cifara

Diskusija

Dosadašnja istraživanja pokazala su da je oštećenje olfaktornog sistema prisutno u sklopu različitih oboljenja mozga^{3,11}. Taj fenomen je često opisan kao rani i veoma zastupljen simptom u sklopu Parkinsonove i Alchajmerove bolesti¹¹. Poremećaj u percepciji mirisa oboleli od MS retko navode, ali rezultati postignuti na objektivnim testovima za proveru olfaktorne funkcije kod ovih bolesnika često su patološki^{3,12}.

Naša studija pokazala je da su prosečne vrednosti skora postignute na PST testu, kao skrining testu za proveru olfaktorne funkcije, značajno niže u grupi obolelih od MS nego u kontrolnoj grupi zdravih ispitanika ($p = 0,001$), pri čemu je olfaktorni poremećaj različitog stepena izraženosti imalo 42,6% obolelih od MS. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima objavljenim u studiji Živadinova i sar.¹³ koja je obuhvatila 73 bolesnika sa MS. U tom istraživanju 38% bolesnika imalo je olfaktorni poremećaj, pri čemu je 7,7% imalo izraženu mikrosimiju, 19,2% umerenu, a 11,5% blagu mikrosimiju. Naša studija ukazala je na trend ka inverznoj korelaciji između rezultata u identifikaciji mirisa postignutih na PST testu i kliničkih parametara (težina bolesti i dužina trajanja bolesti), što je u skladu sa rezultatima studija koje su pokazale da olfaktorna sposobnost progresivno slabi tokom bolesti¹⁴⁻¹⁶. Nasuprot tome, u jednoj od prethodnih studija pokazano je da poremećaj olfaktorne funkcije često može biti prisutan i kod obolelih od MS sa kratkim trajanjem bolesti i niskim EDSS skorom (2)¹².

Studija Živadinova i sar.³ pokazala je da se skorovi na PST testu značajno razlikuju ukoliko se posebno analiziraju rezultati postignuti kod žena i kod muškaraca obolelih od MS⁴. Muškarci su imali lošiji PST skor u odnosu na žene. Ovo je bila jedina značajna razlika do koje se u ovom istraživanju došlo, a analizirane su i druge kliničke karakteristike (uzrast, dužina trajanja bolesti, tok bolesti, pušački staž i skorovi skala EDSS, HARS, HDRS). Polne razlike u olfaktornoj percepciji detektovane su i u našoj studiji. Žene sa MS imale su višu vrednost skorova, ali razlika nije dostigla statističku značajnost. Ova razlika mogla bi se objasniti postojećom polnom razlikom u percepciji mirisa, jer žene imaju bolju percepciju mirisa nego muškarci u svim starosnim kategorijama, što je dokazano primenom različitih tipova testova za ispitivanje olfaktorne funkcije³.

Rezultati naše studije ukazali su na trend ka negativnoj korelaciji između PST skora i skorova HDRS i HARS što je u skladu sa nalazima objavljenih studija¹⁶⁻¹⁸. Naime, izvesne studije ukazuju na jaku korelaciju između sposobnosti prepoznavanja mirisa i simptoma anksioznosti i depresije izraženih kod obolelih od MS. Ova korelacija može se donekle objasniti prisustvom plakova demijelinizacije u regijama mozga koje su odgovorne za simptome depresije i preklapaju se sa olfaktornom regijom. Studija Živadinova i sar.³ među prvima je pokazala značajnu negativnu korelaciju između olfaktorne disfunkcije i poremećaja ponašanja kod obolelih od MS. Sledeća studija ovog autora ukazala je na negativnu korelaciju između skora postignutog na UPSIT testu i broja plakova lokalizovanih u donjem frontalnom i temporalnom režnju¹³.

Iako je uticaj psihijatrijskih poremećaja, odnosno poremećaja ponašanja, na sposobnost identifikacije mirisa već opisivana u populaciji obolelih od MS sa različitim stepenom stabilnog neurološkog deficita^{19,20}, ovo je prva studija kojom je analizirana povezanost olfaktorne disfunkcije i kognitivnih funkcija kod obolelih od MS. Ustanovljena je statistički značajna pozitivna korelacija između PST skora i rezultata postignutih na kognitivnom testu WLJG ($p = 0,030$), dok između drugih sprovedenih kognitivnih testova iz BRBNT i PST skora nije utvrđena statistički značajna korelacija. Ovi rezultati u saglasnosti su sa studijama koje kod obolelih od MS ističu korelaciju između broja lezija prisutnih u parijetalnom, frontalnom i temporalnom režnju i skorova postignutih na kognitivnim testovima WLJG, PASAT i SDMT²¹⁻²⁴. Oštećenje moždanog parenhima u navedenim regionima istovremeno daje simptome i olfaktorne i kognitivne disfunkcije.

Zaključak

Poremećaj olfaktorne funkcije čest je kod obolelih od MS, iako ga oni retko navode. Uočeni trend povezanosti između sposobnosti identifikacije mirisa i rezultata postignutih na pojedinim testovima za procenu kognitivnog funkcionisanja zahteva dalje ispitivanje na većem broju obolelih od MS.

Zahvalnost

Ovo istraživanje je deo projekta Ministarstva za nauku i tehnologiju Republike Srbije br. 145045.

L I T E R A T U R A

1. Rogers JM, Panegyres PK. Cognitive impairment in multiple sclerosis: evidence-based analysis and recommendations. *J Clin Neurosci* 2007; 14(10): 919–27.
2. Huijbregts SC, Kalkers NF, de Sonneville LM, de Groot V, Polman CH. Cognitive impairment and decline in different MS subtypes. *J Neurol Sci* 2006; 245(1–2): 187–94.
3. Živadinov R, Zorzon M, Monti Bragadin L, Pagliaro G, Caszato G. Olfactory loss in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 1999; 168(2): 127–30.
4. McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50(1): 121–7.
5. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33(11): 1444–52.
6. Doty RL. The Smell Identification Test administration manual. Haddon Heights (NY): Senses; 1995.
7. Rao SM. A manual for the Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis. New York, NJ: National Multiple Sclerosis Society; 1990.
8. Boringa JB, Lazeron RH, Renling IE, Adèr HJ, Pfenning L, Lindboom J, et al. The brief repeatable battery of neuropsychological tests: normative values allow application in multiple sclerosis clinical practice. *Mult Scler* 2001; 7(4): 263–7.
9. Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967; 6(4): 278–96.
10. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32(1): 50–5.
11. Berg D. Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegener Dis* 2008; 5(3–4): 133–6.
12. Hawkes CH, Shephard BC, Kobal G. Assessment of olfaction in multiple sclerosis: evidence of dysfunction by olfactory evoked response and identification tests. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63(2): 145–51.
13. Živadinov R, Sepcic J, Nasuelli D, De Masi R, Bragadin LM, Tommasi MA, et al. A longitudinal study of brain atrophy and cognitive disturbances in the early phase of relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001; 70(6): 773–80.
14. Wender M, Szmeja Z. Examination of the hearing, the vestibular system functions, taste and olfactory systems in patients with disseminated sclerosis. *Neurol Neurochir Pol* 1971; 5(2): 179–84. (Polish)
15. Doty RL, Li C, Mannon LJ, Yousem DM. Olfactory dysfunction in multiple sclerosis: relation to longitudinal changes in plaque numbers in central olfactory structures. *Neurology* 1999; 53(4): 880–2.
16. Beatty WW. Cognitive and emotional disturbances in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1993; 11(1): 189–204.
17. Pinching AJ. Clinical testing of olfaction reassessed. *Brain* 1977; 100(2): 377–88.
18. Foong J, Rozenicz L, Quaghebeur G, Davie CA, Kartsounis LD, Thompson AJ, et al. Executive functions in multiple sclerosis. The role of frontal lobe pathology. Institute of Neurology, UK. London: Brain; 2001.
19. Satoh S, Morita N, Matsuzaki I, Konishi T, Nakano T, Minoshita S, et al. Relationship between odor perception and depression in the Japanese elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 1996; 50(5): 271–5.
20. Janssens AC, van Doorn PA, de Boer JB, Kalkers NF, van der Meche FG, Passchier J, et al. Anxiety and depression influence the relation between disability status and quality of life in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9(4): 397–403.
21. Young IR, Hall AS, Pallis CA, Legg NJ, Bydder GM, Steiner RE. Nuclear magnetic resonance imaging of the brain in multiple sclerosis. *Lancet* 1981; 2: 1063–66.
22. Filippi M, Tortorella C, Rovaris M, Bozzali M, Possa F, Sormani MP, et al. Changes in the normal appearing brain tissue and cognitive impairment in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(2): 157–61.
23. Rovaris M, Filippi M, Falautano M, Minicucci L, Rocca MA, Martinelli V, et al. Relation between MR abnormalities and patterns of cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurology* 1998; 50(6): 1601–8.
24. Ralph HB, Benedict RB, Dominic A, Carone DA, Bakshi R. Correlating Brain Atrophy With Cognitive Dysfunction, Mood Disturbances, and Personality Disorder in Multiple Sclerosis. *Journal of Neuroimaging* 2006; 14(s3): 36s–45s.

Rad primljen 10. IX 2008.



Endoscopic middle meatal antrostomy in treatment of maxillary sinus mucocoeles

Endoskopska antrostomija pristupom iz srednjeg nosnog hodnika u terapiji mukokela maksilarnog sinusa

Aleksandar Perić*, Milanko Milojević*, Aleksandar Ljubičić*,
Jelena Sotirović*

Military Medical Academy, Clinic for Otorhinolaryngology, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. Mucocoele of a paranasal sinus is a benign non-neoplastic condition characterized by cystic expansion and distension of the sinus cavity by retained mucoid secretions. Etiology is unknown. The purpose of this study was to estimate the efficiency of the endoscopic middle meatal antrostomy (MMA) as a treatment modality in patients with maxillary sinus mucocoeles. **Methods.** This retrospective study involved 11 patients with maxillary sinus mucocoeles/pyocoeles treated endoscopically in the Clinic for Otorhinolaryngology of Military Medical Academy, Belgrade over a 3-year period (2005–2007). The presented symptoms and signs, radiological and pathohistological findings and surgical treatment were reviewed. **Results.** There were four females and seven males, age 22 to 65 years (mean 33 years). Two patients were with allergic rhinitis. All the patients complained of nasal obstruction, ten had facial pain, seven had nasal discharge, five had cheek pressure, and four had epiphora, and four had headaches. On endoscopic nasal examination, the medial wall of the maxillary sinus was bulging in ten patients. Purulent drainage was seen in eight patients, septal deviation in ten, and polyps were found in two of the patients. The MMA and marsupialization of the mucocoele were performed in all the patients. On histopathological examination, the mucocoele wall showed a lining composed of respiratory epithelium. Postoperative follow-up ranged between 8 and 44 months (in six patients, it ranged from 24 to 44 months). No patients required revision surgery. **Conclusion.** The MMA with mucocoele marsupialization abolishes middle meatal obstruction and establishes better drainage and ventilation of the maxillary sinus and restitution of its mucosa.

Key words:

mucocoele; maxillary sinus; therapeutics; endoscopy; otorhinolaryngologic surgical procedures; treatment outcome.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Mukokela paranasalnog sinusa je benigna, netumorska lezija, koju karakteriše cistična ekspanzija i distenzija sinusne duplje usled nagomilavanja mukoidnog sadržaja. Samo 10% mukokela nalazi se u maksilarnim sinusima. Etiologija je nepoznata. Cilj studije bio je da se proceni efikasnost endoskopske antrostomije pristupom iz srednjeg nosnog hodnika kao načina lečenja bolesnika sa mukokelama maksilarnog sinusa. **Metode.** Retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 11 bolesnika sa mukokelom maksilarnog sinusa operisanih endoskopski u Klinici za otorinolaringologiju Vojnomedicinske akademije, Beograd tokom trogodišnjeg perioda (2005–2007). Prikazani su klinički simptomi i znaci, radiološki i patohistološki nalazi, kao i načini hirurškog lečenja. **Rezultati.** Studija je obuhvatila četiri žene i sedam muškaraca životne dobi od 22 do 65 godina (prosečno 33 godine). Svi bolesnici patili su od opstrukcije nosa, 10 je imalo bolove u licu, sedam pojačanu nosnu sekreciju, pet osećaj pritiska u predelu obraza, četiri epiforu, a četiri glavobolje. Endoskopskim pregledom nađeno je izbočenje medijalnog zida maksilarnog sinusa kod deset bolesnika. Purulentna sekrecija nađena je kod osam bolesnika, devijacija septuma kod deset, a polipi kod dva bolesnika. Svi bolesnici operisani su endoskopskom antrostomijom i marsupijalizacijom mukokele, pristupom iz srednjeg nosnog hodnika. Histopatološkim pregledom nađeno je da je sluzokoža mukokela imala respiratorni epitel. Postoperativni kontrolni period bio je između osam i 44 meseca (kod šest bolesnika on je bio između 24 i 44 meseca). Ni kod jednog bolesnika nije bilo potrebe za reoperacijom. **Zaključak.** Endoskopska antrostomija pristupom iz srednjeg nosnog hodnika sa marsupijalizacijom mukokele uklanja opstrukciju srednjeg nosnog hodnika, poboljšava drenažu i ventilaciju i dovodi do oporavka sluzokože maksilarnog sinusa.

Ključne reči:

mukokela; maksilarni sinus; lečenje; endoskopija; hirurgija, otorinolaringološka, procedure; lečenje, ishod.

Introduction

Mucocele is a benign non-neoplastic condition characterized by cystic expansion of a paranasal sinus by retained mucoid secretions¹. In the literature, involvement of the frontal sinus (between 50% and 65% of the cases) and the anterior ethmoid cells (30% of the cases) is more frequent. The maxillary sinus is a less common site of development, with only 10% of the cases². In rare cases, mucoceles were found on an uncommon location: orbital floor, pterygo-maxillary space, nasal bone and pneumatized middle turbinate^{3,4}. Bilateral mucoceles are extremely rare. Only several cases have been reported⁵.

Mucocele is created by occlusion of the affected sinus ostia. It is hypothesized that continued mucus production accumulates within a sinus that has partial or complete lack of drainage, causing secondary expansion of the sinus. Continuous expansive growth of the mucocele can lead to eventual involvement of neighbouring sinuses or extrasinusoidal structures¹. Expansion of the sinus cavity and extension into adjacent structures are the result of bone erosion or destruction¹. The most likely mechanism for bone destruction is continuous, mechanical pressure with secondary ischemia, bone necrosis, and eventual resorption¹. However, the presence of osteolytic cytokines within the mucocele wall has been reported^{1,6}. Bone resorbing substances, prostaglandin E2 (PGE2) and collagenases have been demonstrated in the lining of mucoceles^{6,7}. The obstruction of the maxillary sinus ostium is a result of chronic inflammation, allergic reaction, trauma, previous surgery or a tumor mass⁶. When the mucocele content is predominantly purulent, it is commonly known as a pyocele. Maxillary sinus mucoceles can be divided into the primary and secondary. The commonest cause of secondary mucoceles is trauma, either iatrogenic and accidental⁸. When we find the sinus expansion or bone destruction, the differential diagnosis includes benign and malignant lesions of the paranasal sinuses. In the absence of bone erosion, mucoceles must be differentiated from antrochoanal polyps, chronic rhinosinusitis and retention cysts.

The treatment of maxillary sinus mucoceles is surgical: external approaches, including Caldwell-Luc procedure and endoscopic sinus surgery (ESS) with marsupialization^{2,5,9}. Over the past decade, intranasal drainage and marsupialization of mucocele, using ESS has emerged as definitive management, with minimal morbidity and a low recurrence rate⁹. The objectives of surgical treatment include correction of any underlying conditions, decompression of the mucocele by providing appropriate drainage and aeration to the affected sinus, and, in some instances, complete surgical excision of the lesion^{1,10}.

The purpose of this study was to estimate the efficiency of the endoscopic middle meatal antrostomy (MMA) as a treatment modality in patients with maxillary sinus mucoceles.

Methods

This retrospective study included 11 patients with maxillary sinus mucoceles subjected to endoscopic sinus surgery in the Clinic for Otorhinolaryngology of Military Medical Acad-

emy in Belgrade over the period between the January 1, 2005 and the December 31, 2007. The diagnosis was made on the basis of the symptoms, physical examination (anterior rhinoscopy and nasal endoscopy), computed tomography (CT) of the paranasal sinuses in both the coronal and axial plane, findings in the operation field and histopathological analysis. At CT scan, maxillary mucocele was defined as hypodense mass of mucoid attenuation that completely filled the maxillary cavity with the evidence of expansion and/or bone erosion. We included only patients whose histopathological findings confirmed the preoperative diagnosis. In all of the patients, we performed the ESS. Middle meatal antrostomy (MMA) was the main surgical procedure. All the patients were with primary mucoceles, without previous surgery and trauma. Bacteriological examination of the nasal secret isolated from the middle meatus was done in all the patients. Only patients with pathogen bacteria isolated from the cultured pus were treated firstly by antibiotics. The surgery was performed under general anesthesia. Mucosal decongestion was obtained by applying small cotton gauzes soaked in a solution of cocaine 5% with adrenaline 1 : 5 000. The middle turbinate was medialized. The middle meatal structures were identified using a 0-degree endoscope. After incising of uncinat process mucosa, the uncinat process was resected using a Blakesley-type forceps. Thus, we performed infundibulotomy. The ethmoid bulla was opened and resected using a small forceps. The ostium was visualized and probed with a curved Ritter probe using a 30-degree endoscope. The ostium was enlarged with Blakesley forceps and a backbitting bone punch. After that, we marsupialized and aspirated the mucocele content. Glove finger pack were applied in the middle meatus. A gauze pack with ointment was applied between the middle turbinate and the septum, and left there for five days. After the surgical treatment, all the patients were treated by amoxicillin-clavulanate (in a dose of 625 mg, three times per day) for seven days. The patients were observed weekly with nasal washing with saline solution. Thereafter, the patients were examined, every two months the first year, then three times a year.

Depending on the case, we included other surgical procedures, inferior meatal antrostomy (IMA), septoplasty, lateral laminectomy and polypectomy.

For histopathological analysis (Hematoxylin & Eosin stain), we used specimens of mucocele walls through the middle meatal or inferior meatal antrostomas.

The postsurgical follow-up period ranged from 8 to 44 months (mean 25.5 months). In six patients, postoperative follow-up ranged from 24 to 44 months. The surgical outcomes were assessed on the basis of resolving the presented symptoms, patency of middle meatal antrostoma, appearance of maxillary sinus and middle meatal mucosa and need for revision surgery.

Results

Epidemiology

Between January 1, 2005 and December 31, 2007, 11 patients (seven men, four women) with maxillary sinus mu-

cocceles/pyocceles were operated. The age of the patients ranged from 22 to 65 (mean, 33 years). Two patients were with allergic rhinitis and two with nasal polyposis. The shortest interval before mucocele/pyocele presentation was two years, the longest 13 years.

Location of the mucoceles/pyocceles

Seven lesions were located within the left and four were within the right maxillary antrum. In four patients, mucoceles extended into ethmoid sinus. All mucoceles/pyocceles were unilateral.

Symptoms and signs

All the patients complained of nasal obstruction, ten patients had facial pain, five had cheek pressure, seven had nasal discharge, four had epiphora, and four had headaches (Table 1). On endoscopic nasal examination, the medial wall of the

Bacteriological findings

Bacteriological cultures grew organisms in five patients. *Staphylococcus aureus* grew in cultured pus in four patients and *Streptococcus pneumoniae* in one.

Surgical treatment

All mucoceles/pyocceles were managed by endoscopic infundibulotomy and MMA with marsupialization of the mucocele (Figure 2). According to the appearance of its liquid content, eight maxillary lesions were mucoceles, and three were pyocceles. In six, we performed IMA simultaneously with MMA. In ten, we performed septoplasty and in two polypectomy. In two patients, we performed lateral resection of the concha bullosa (lateral lamnectomy) (Table 1). There were no intraoperative or postoperative complications.

Table 1

Characteristics of patients with maxillary sinus mucoceles and surgical procedures performed

Patient	Age	Sex	Side	Symptoms	Surgery	Follow-up (months)
1	33	Male	Left	NO, FP, ND	MMA, S	30
2	26	Male	Right	NO, FP, ND, E	MMA, IMA, S	22
3	44	Female	Left	NO, CP, E, H	MMA, IMA, S	24
4	32	Male	Left	NO, FP, ND, H	MMA, IMA, LL, S	10
5	22	Male	Right	NO, FP, CP, H	MMA, S	38
6	65	Female	Left	NO, FP, CP, E	MMA, S	44
7	30	Male	Right	NO, FP, ND, E	MMA, IMA, LL, S	23
8	27	Female	Right	NO, FP, CP, H	MMA, S, P	38
9	22	Male	Left	NO, FP, ND, E	MMA, IMA	8
10	36	Female	Left	NO, FP, ND, CP	MMA, S, P	15
11	25	Male	Left	NO, FP, ND	MMA, IMA, S	28

NO –nasal obstruction; FP – facial pain; ND – nasal discharge; E – epiphora; CP – cheek pressure; H – headache; MMA – middle meatal antrostomy; S – septoplasty; IMA – inferior meatal antrostomy; LL – lateral lamnectomy; P – polypectomy

maxillary sinus was bulging in ten patients, in five with prolapsed middle meatus mucosa. Purulent drainage was seen in eight patients, septal deviation in ten patients, ipsilateral antrochoanal polyp in one, and nasal polyposis in one patient, too.

Computed tomography (CT)

Computed tomography reveals a diffuse opacity with mucoid attenuation and thinning of the walls of the sinus in all the patients. Four patients had mucosal thickening of the ipsilateral ethmoid sinus. There was bulging of the medial wall of the maxillary sinus in 10 patients (Figure 1 A and B, Figure 2).

Histopathological features

The mucocele wall fragments showed a lining composed of respiratory epithelium with variable flattening and attenuation of the pseudostratified epithelium. There were submucosal fibrosis with an infiltrate of lymphocytes, plasma cells and variable numbers of eosinophils (Figure 3).

Long-term treatment outcome

In six of eleven patients, postoperative follow-up ranged between 24 and 44 months. In all the patients, the

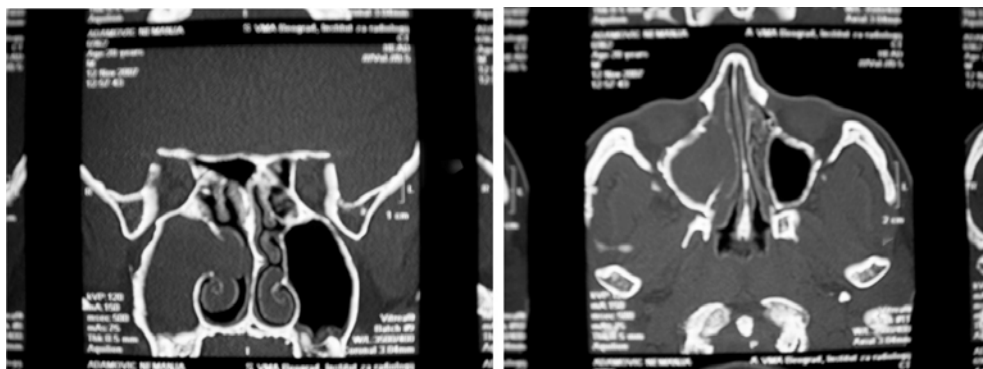


Fig. 1 – Coronal (A) and axial (B) computed tomography of the paranasal sinuses shows the complete opacification of the right maxillary sinus expanding into the nasal cavity through the medial wall

presenting symptoms resolved or improved. All the patients had a patent MMA and two had a patent IMA and healthy maxillary sinus and middle meatal mucosa at latest follow-up. No patients required revision surgery.

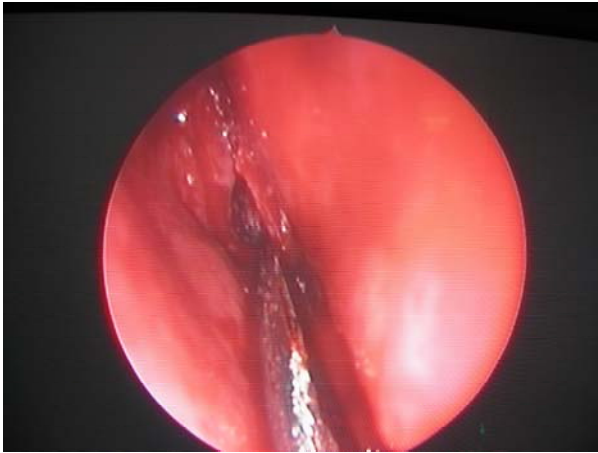


Fig. 2 – Endoscopic view of the right nasal cavity shows the anteromedially displaced uncinate process; after the incision of the uncinate process, a grayish mucocele wall was found

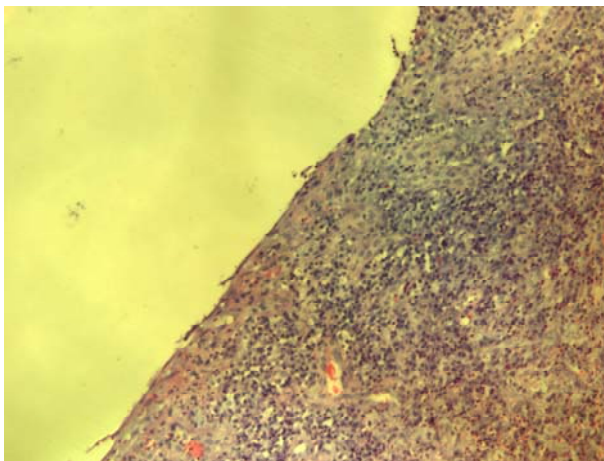


Fig. 3 – Mucocele lining composed of respiratory epithelium with variable flattening and attenuation of the pseudostratified columnar epithelium (H&E; 100x)

Discussion

The etiology and pathogenesis of mucoceles remain uncertain. A widely proposed theory is obstruction at or near the outflow tract of the appropriate sinus¹¹. Possible causes have been postulated to include osseous trauma, polyps, tumors, mucosal thickening, and previous surgery¹¹. It has been postulated that following obstruction of naturally ostium a superadded infection leads to chronic inflammation mediated by bacterial antigens⁷. Brook and Frazier¹² detected polymicrobial aerobic and anaerobic isolates in the mucocele by bacteriological culture examination. Furthermore, lipopolysaccharide, a component of the cell wall of gram-negative bacteria, is detected in fluids of paranasal sinus mucoceles at very high rates of incidence¹². Lipopolysaccharide

continued stimulation of lymphocytes and monocytes leads to the production of cytokines, which enhance PGE₂, and collagenase synthesis by fibroblasts in the lining mucosa^{7,12}. These factors in turn stimulate bone resorption and, so, accommodate mucocele expansion. A finding of Kariya et al¹³ suggests that interleukin-12 (IL-12) and Th1 cytokines interleukin-2 (IL-2) and gamma interferon (IFN- γ) may play a significant role in osteolysis of paranasal sinus mucocele. Immunohistochemical studies conducted by Lund et al⁷ have shown that mucocele lining contained potent osteolytic cytokines interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), which might be the factor causing erosion of bone overlying the expanding mucocele.

Traditionally, treatment for paranasal sinus mucocele involved complete removal of the sinus mucosal lining. However, it has been shown that the mucosa of a mucocele usually do not lose normal respiratory epithelium and follow-up endoscopic examination has also found well-mucosalized cavities after mucocele marsupialization^{8,9,14}. These findings suggest that there is no added benefit in attempting to remove the mucocele lining^{8,9,14}. On the other hand, the major problem of the external (Caldwell-Luc) operation is scarring of the facial soft tissue⁶. The most of patients with secondary mucoceles had had a previous history of Caldwell-Luc procedure^{14,15}. One postulated mechanism of formation of the postsurgical mucocele is the presence of fibrotic bands, which separate the anterior and posterior walls, thus interfering with normal drainage¹⁵.

Endoscopic sinus surgery is based on the theory that the natural maxillary sinus ostia are the most important areas in the pathogenesis of inflammatory diseases¹⁶. Based on this theory, surgical opening of the ostia and improved ventilation of the sinuses should restore the normal mucosal function¹⁶. Normal ventilation has probably an anti-inflammatory effect diminishing the symptoms¹⁶. Restoration of mucociliary clearance in the maxillary sinuses is believed to be essential to the success of ESS¹⁶.

In the Medline and Google search, we could find four similar retrospective studies in English which describe the clinical presentation of maxillary sinus mucoceles and establish the efficacy of their endoscopic management. In the articles written by Makeieff et al. (ten patients)², Busaba and Salman (13 patients)¹⁷, Dispenza et al. (four patients)¹⁸ and Caylakli et al. (14 patients)¹⁹, infundibulotomy with MMA and marsupialization of the mucocele were performed in almost all patients. All the authors concluded that endoscopic treatment appears to be effective and leads to minimal rate of complications and recurrence. The outcome confirms that this technique is the gold standard of treatment in this disorder. Makeieff et al.² and Dispenza et al.¹⁸ noted that complete removal of the mucocele wall is not necessary, thus avoiding the risk of iatrogenic lesions of neighbouring structures in case of a bony erosion (orbital floor, posterior wall of the maxillary sinus). In our study, we treated six patients by IMA simultaneously with MMA and had better postoperative benefits in ventilation and drainage. Ochi et al.²⁰ showed no case of mucus circular flow on the india ink test after performing inferior meatal

windows. Almost half sinuses exhibited a discharge from the inferior meatal antrostoma similar to the middle meatal²⁰. These findings suggest that IMA does not disrupt the intraoperative and postoperative mucociliary function. We, also, consider IMA to be a beneficial surgical procedure together with MMA.

Picavet and Jorissen²¹ found that three conditions can be considered risk factors for mucocele recurrence after ESS: surgery at a moment of acute infection, presence of multiple mucocèles, and significant extension outside the sinus wall. In some cases, however, the endoscopic technique can be difficult to perform due to the loss of essential anatomical landmarks and in these cases recourse to an external approach may be necessary². Bockmühl et al.⁶ noted contraindications for an endoscopic endonasal approach in the management of mucocèles: far laterally localized maxillary sinus mucocèles; in cases of revision surgery where the previous operation was external according to Caldwell-Luc; if maxillary sinus mucocèles are located within the zygomatic bone;

in cases when the mucocele is present with a cutaneous or oroantral fistula that needs to be excised; in cases of malignancy causing the mucocele.

Conclusions

According to our results and the experience of other authors, we conclude that MMA with marsupialization of mucocèles abolishes middle meatal obstruction and establishes better drainage and ventilation of the maxillary sinus and restitutes its mucosa. We, also, consider that IMA performed simultaneously with MMA is a beneficial complementary surgical procedure.

Aknowledgements

We would like to thank Dr. Biserka Vukomanović-Durđević, MSc and Milena Jović, MSc, Institute of Pathology, Military Medical Academy Belgrade, for their help with the histology illustration.

R E F E R E N C E S

1. *Arbo RJ, Torres FX, Gomez J.* Nasal cavity and paranasal sinuses. In: *Pilch BZ*, editor. Head and neck surgical pathology. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 86–7.
2. *Makeieff M, Gardiner Q, Mondain M, Crampette L.* Maxillary sinus mucocèles-10 cases-8 treated endoscopically. *Rhinology* 1998; 36(4): 192–5.
3. *Arrué P, Kany MT, Serrano E, Lacroix F, Percodani J, Yardeni E*, et al.. Mucocèles of the paranasal sinuses: uncommon location. *J Laryngol Otol* 1998; 112(9): 840–4.
4. *Yuca K, Kiris M, Kiroglu AF, Bayram I, Cankaya H.* A case of concha pyocele (concha bullosa mucocele) mimicking intranasal mass. *B-ENT* 2008; 4(1): 25–7.
5. *Varghese L, John M, Kurien M.* Bilateral asymmetric mucocèles of the paranasal sinuses: a first case report. *Ear Nose Throat J* 2004; 83(12): 834–5.
6. *Bockmühl U, Kratzsch B, Benda K, Draf W.* Surgery for paranasal sinus mucocèles: efficacy of endonasal micro-endoscopic management and long-term results of 185 patients. *Rhinology* 2006; 44(1): 62–7.
7. *Lund VJ, Henderson B, Song Y.* Involvement of cytokines and vascular adhesion receptors in the pathology of frontoethmoidal mucocèles. *Acta Otolaryngol* 1993; 113(4): 540–6.
8. *Thio D, Phelps PD, Bath AP.* Maxillary sinus mucocele presenting as a late complication of a maxillary advancement procedure. *J Laryngol Otol* 2003; 117(5): 402–3.
9. *Khong JJ, Malhotra R, Wormald PJ, Selva D.* Endoscopic sinus surgery for paranasal sinus mucocele with orbital involvement. *Eye* 2004; 18(9): 877–81.
10. *Huizing EH, de Groot JA.* Surgery of the nasal cavity. In: *Huizing EH, de Groot JA*, editors. Functional reconstructive nasal surgery. Stuttgart: Thieme; 2003. p. 276–95.
11. *Hassab MH, Kennedy DW.* Effects of long-term induced ostial obstruction in the rabbit maxillary sinus. *Am J Rhinol* 2001; 15(1): 55–9.
12. *Brook I, Frazier EH.* The microbiology of mucopyocele. *Laryngoscope* 2001; 111(10): 1771–3.
13. *Kariya S, Okano M, Hattori H, Sugata Y, Matsumoto R, Fukushima K*, et al. Expression of IL-12 and T helper cell 1 cytokines in the fluid of paranasal sinus mucocèles. *Am J Otolaryngol* 2007; 28(2): 83–6.
14. *Ikeeda K, Takahashi C, Oshima T, Suzuki H, Satake M, Hidaka H*, et al. Endonasal endoscopic marsupialization of paranasal sinus mucocèles. *Am J Rhinol* 2000; 14(2): 107–11.
15. *Billing KJ, Davis G, Selva D, Wilscek G, Mitchell R.* Post-traumatic maxillary sinus mucocele. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2004; 35(2): 152–5.
16. *Myller J, Toppila-Salmi S, Torckeli T, Heikkinen J, Rautiainen M.* Effect of endoscopic sinus surgery on antral mucociliary clearance. *Rhinology* 2006; 44(3): 193–6.
17. *Busaba NY, Salman SD.* Maxillary sinus mucocèles: clinical presentation and long-term results of endoscopic surgical treatment. *Laryngoscope* 1999; 109(9): 1446–9.
18. *Dispenza C, Saraniti C, Caramanna C, Dispenza F.* Endoscopic treatment of maxillary sinus mucocele. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2004; 24(5): 292–6.
19. *Caylakli F, Yavuz H, Cagici AC, Ozluoglu LN.* Endoscopic sinus surgery for maxillary sinus mucocèles. *Head Face Med* 2006; 2: 29.
20. *Ochi K, Sugiura N, Komatsuzaki Y, Nishino H, Ohashi T.* Patency of inferior meatal antrostomy. *Auris Nasus Larynx* 2003; 30 Suppl: S57–60.
21. *Picavet V, Jorissen M.* Risk factors for recurrence of paranasal sinus mucocèles after ESS. *B-ENT* 2005; 1(1): 31–7.

The paper received on September 10, 2008.



Uticaj glikemijskog indeksa namirnica i glikemijskog opterećenja ishranom na pojavu ishemijske bolesti srca

Influence of dietary glycemic index and glycemic load on the occurrence of ischemic heart disease

Maja Nikolić*, Dragana Nikić*, Branislav Petrović*, Nataša Rančić*,
Mirjana Arandelović†

Medicinski fakultet, *Institut za javno zdravlje, †Zavod za zaštitu zdravlja radnika, Niš,
Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Nutritivnom unosu ugljenih hidrata kod kardiovaskularnih bolesnika poklanja se manja pažnja u odnosu na unos lipida. Cilj ove studije bio je da se utvrdi uticaj ishrane sa visokim glikemijskim opterećenjem (GO) na pojavu ishemijske bolesti srca (IBS). **Metode.** Ova anamnestička studija sprovedena je u periodu od 2003. do 2004. godine. Grupu obolelih činilo je 290 bolesnika hospitalizovanih u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra (KC) u Nišu zbog IBS. Kontrolnu grupu činilo je 290 bolesnika hospitalizovanih u drugim klinikama KC u Nišu, koji nisu bolovali od IBS, dijabetesa melitusa, karcinoma, niti su imali dijagnostikovane hormonske poremećaje. Epidemiološkim upitnikom prikupljeni su podaci o faktorima rizika od IBS, a za ispitivanje ishrane korišćen je semikvantitativni upitnik o učestalosti unosa namirnica tokom prethodne godine. Ukupno GO za svakog bolesnika izračunato je uz pomoć Internacionalnih tablica, a korišćen je standardni glikemijski indeks (GI) za glikozu. Primenjena su standardna antropometrijska merenja i određivanje triglicerida i ukupnog holesterola u serumu. Rezultati istraživanja obrađeni su statistički pomoću programa Epi Info verzija 6,04 i SPSS for Windows (Release 8,0). **Rezultati.** Oboleli od IBS konzumirali su statistički značajno različite količine ugljenih hidrata u odnosu na ispitanike kontrolne grupe, ali rizik od obolevanja nije bio u vezi sa ukupno unetom količinom ugljenih hidrata. Ukupno prosečno GO kod obolelih bilo je statistički značajno veće u odnosu na kontrolnu grupu ($p < 0,05$), a visoko GO predstavljalo je nezavisan faktor rizika od IBS (unakrsni odnos – *odds ratio* = 1,99). **Zaključak.** U prevenciji IBS preporučuje se unos namirnica sa nižim GI, kao što su voće i povrće, tj. ishrana sa što nižim GO.

Ključne reči:

miokard, ishemija; rizik, procena; ishrana, procena; ugljeni hidrati; glikemijski indeks; upitnici.

Abstract

Background/Aim. There are no recommendations for the dietary intake of carbohydrates compared with the dietary intake of lipids in patients with ischemic heart disease (IHD). The aim of the study was to assess the influence of high dietary glycemic load (GL) on the occurrence of IHD. **Methods.** The case-control study was carried out between 2003 and 2004. The study group consisted of 290 patients with IHD hospitalized in the Clinical Center in the town of Niš. There were 290 controls admitted to the same medical institution as cases for a wide spectrum of acute conditions unrelated to known or potential risk factors for IHD. The data about risk factors for IHD were collected by the epidemiological questionnaire. The data about nutrition were collected by administered food frequency questionnaire. A total GL for each patient was calculated by the international tables and the standard for the glycemic index (GI) was used. Standard anthropometric measurements were applied. A total level of lipids and cholesterol was determined, too. Multivariate odds ratios (OR) and 95% confidence intervals were obtained by multiple logistic regression models. Statistical analysis was performed with Epi Info Programme (Version 6.04) and with the SPSS for Windows (Release 8.0). **Results.** The patients with IHD had statistically significantly different intake of carbohydrate compared with the patients of the control group but the risk of IHD occurrence was not associated with the total intake of carbohydrate. The total average GL in the patients of the study group was statistically significantly higher compared with the patients of the control group ($p < 0.05$) and a high GL was independent risk factor for IHD (OR = 1.99). **Conclusions.** In prevention of IHD it is recommended to intake food with lower GI, for example vegetables and fruit.

Key words:

myocardial ischemia; risk assessment; nutrition assessment; carbohydrates; glycemic index; questionnaires.

Uvod

Način ishrane utiče na pojavu mnogih masovnih nezaznih bolesti. Moguća uloga ugljenih hidrata u nastanku ishemijske bolesti srca (IBS) još uvek je nedovoljno jasna i verovatno je da je tu uključeno nekoliko mehanizama¹. Značajan unos ugljenih hidrata može podići nivo lipoproteina veoma male gustine (VLDL) i triglicerida, kao i sniziti nivo lipoproteina velike gustine (HDL) i povećati rizik od pojave IBS². Međutim, namirnice bogate ugljenim hidratima, kao što su voće i povrće, često su i odličan izvor dijetnih vlakana, esencijalnih vitamina, minerala, fitoestrogena, bioflavonoida, polifenola i drugih specifičnih sastojaka, koji smanjuju rizik od nastanka IBS³⁻⁵. Mnogo studija govori o tome da ugljeni hidrati iz integralnih žitarica deluju kardioprotektivno⁶.

Jedan od načina razmatranja uloge ugljenih hidrata u pojavi IBS zasniva se na glikemijskom odgovoru koji nastaje nakon ingestije, a koji je moguće brojčano izraziti pomoću glikemijskog indeksa (GI)⁷. Na intenzitet i trajanje glikemijskog odgovora utiču mnogobrojni činioci kao što su hemijska struktura namirnice, količina prisutnih dijetnih vlakana, masti i proteina, veličina čestica, kulinarska obrada, i sl.⁸. Vrednost GI označava količinu glikoze, kao i brzinu kojom ona ulazi u cirkulaciju pri varenju neke namirnice u poređenju sa standardom⁹. Namirnice sa visokim GI, kao što su, npr, beli hleb i pecivo od belog brašna, dovode do naglog izlučivanja veće količine insulina, te brže i više podižu glikemiju u odnosu na namirnice sa niskim GI (npr, mahunarke i integralne žitarice) koje usporavaju apsorpciju glikoze i dovode do ekonomičnog lučenja insulina¹⁰. Visoke koncentracije insulina važan su faktor rizika od insulinske rezistencije, gojaznosti, dijabetesa tip 2 i IBS¹¹⁻¹⁴.

Nije čvrsto dokazana povezanost između GI namirnica, glikemijskog opterećenja (GO – proizvod prosečnog dnevnog GI i ukupnog unosa ugljenih hidrata) i rizika od IBS. Prospektivnim ispitivanjem rađenim na medicinskim sestrama (n = 75 521), među kojima je 761 bolovala od IBS (a od njih 208 i umrla), dokazano je da je GO hranom udruženo sa rizikom od pojave bolesti, posebno kod gojaznih osoba¹³. Studija sprovedena u Milanu (Italija) nije potvrdila jaku povezanost rizika od infarkta miokarda i visokog GO, ali je dokazan veći rizik kod starijih osoba i osoba sa prekomernom telesnom masom¹⁴.

Cilj rada bio je da se utvrdi uticaj ishrane sa visokim GI na pojavu ishemijske bolesti srca.

Metode

Ovom anamnestičkom studijom obuhvaćeno je 290 bolesnika hospitalizovanih u Klinici za kardiologiju Kliničkog centra (KC) u Nišu. Kod bolesnika iz ove grupe klinički je postavljena dijagnoza IBS [I20-I25 prema desetoj reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) koju je izdala Svetska zdravstvena organizacija (SZO) 1992], ne starija od dva meseca.

U kontrolnoj grupi bilo je 290 bolesnik koji su bili hospitalizovani na nekoj od ostalih klinika KC u Nišu, za koje je na osnovu medicinske dokumentacije utvrđeno da ne boluju od dijabetesa melitusa, karcinoma ili poremećaja funkcije

hormona. Bolesnici iz kontrolne grupe nisu imali kliničke simptome ili znake, kao ni sumnju za infarkt miokarda i/ili nestabilnu anginu pektoris, kao ni postavljenu dijagnozu drugih kardiovaskularnih bolesti. U kontrolnoj grupi, kao ni u grupi obolelih od IBS, nije bilo psihijatrijskih bolesnika, ni toksikomana. Svi ispitanici bili su sa teritorije Nišavskog okruga. Studija je sprovedena u KC u Nišu u periodu od 2001. do 2004. godine.

Ispitanici su bili informisani o učešću u istraživanju i njegovim ciljevima i pristali su da daju tražene podatke.

Podaci o sociodemografskim faktorima i o navici pušenja, navikama u ishrani, fizičkoj aktivnosti na poslu i naslednom opterećenju za bolesti srca, prikupljeni su metodom intervjua. Korišćen je originalni strukturisani epidemiološki upitnik. Za ispitivanje ishrane ispitanika korišćen je semikvantitativni Upitnik o učestalosti unosa namirnica u prethodnih godinu dana, *Food Frequency Questionnaire* (FFQ), koji se koristi u Sjedinjenim Američkim Državama i Evropskoj uniji¹⁴⁻¹⁷.

Ukupna vrednost GO za svakog ispitanika izračunavana je uz pomoć Internacionalnih tablica GI i GO, a korišćen je GI namirnica za glikozu¹⁸. Na osnovu rezultata dobijenih pomoću upitnika FFQ napravljen je poseban, originalan softver za izračunavanje ukupnog prosečnog godišnjeg GO kod svakog ispitanika¹⁹.

Za utvrđivanje stanja ishranjenosti ispitanika, standardnim antropometrijskim postupcima mereni su telesna masa, telesna visina i obim struka^{20,21}.

Vrednosti triglicerida i ukupnog holesterola preuzete su iz istorija bolesti, a laboratorijske analize obavljene su u jedinstvenoj laboratoriji KC u Nišu.

U obradi rezultata istraživanja korišćeni su program Epi Info (Ver. 6,04) i statistički paket SPSS for Windows (Release 8,0). Za testiranje normalnosti raspodele ispitivanih obeležja u populaciji upotrebljavan je Kolmogoro-Smirnov test – *Lilliefors Significance Correction* ili Šapiro-Vilksov test. Kada je distribucija značajno odstupala od normalne, primenjivani su neparametrijski testovi. Razlika u zastupljenosti pojedinih atributivnih obeležja između grupa testirana je χ^2 testom. Vrednosti različitih numeričkih varijabli između dve grupe ispitanika upoređivane su Studentovim *t* testom ili Mann-Whitney *U* testom, u zavisnosti od vrste distribucije ispitivanog obeležja.

Na osnovu učestalosti konzumiranja bilo koje grupe namirnica ili pića ispitanici su bili podeljeni u tri grupe: u prvoj grupi nalazili su se bolesnici koji su imali nisku učestalost konzumiranja namirnica (najčešće jednom nedeljno); u drugoj grupi bolesnici koji su imali srednju učestalost konzumiranja namirnica (nekoliko puta nedeljno, do jednom dnevno) i u trećoj grupi bolesnici sa visokom frekvencijom unosa namirnica (više puta dnevno).

Stratifikacija vrednosti GO (bez obzira na pripadnost grupi obolelih od IBS ili kontrolnoj grupi) bila je izvršena u tri kategorije (tertili). Tertil I – obuhvatao je najniže vrednosti GO, tertil II – vrednosti koncentrisane oko medijane vrednosti GO i tertil III – grupu najviših vrednosti GO. Na osnovu ovakve podele određivana je struktura ispitanika po grupama bolestan/zdrav i ispitivana povezanost bolesti i vrednosti GO.

Unakrsni relativni rizik (*Odds Ratio* – OR), zajedno sa 95% intervalom pouzdanosti (*confidence interval* – CI), dobijen je iz podataka koji su stratifikovani po polu i starosnim grupama Mantel-Haenszel procedurom.

Povezanost potencijalnih faktora rizika i bolesti provedena je multiplom logističkom regresionom analizom. Adekvatnost logističkog modela procenjena je sa verovatnoćom $p \leq 0,01$, a značajnost nezavisnih varijabli sa verovatnoćom $p \leq 0,05$.

Rezultati

Studija je obuhvatila 580 bolesnika, 388 muškaraca (66,9%) i 192 žene (33,1%). U grupi obolelih, dijagnozu akutni infarkt miokarda imalo je 258 bolesnika (88,96%), dok je dijagnozu nestabilna angina pectoris imalo 32 bolesnika (11,04%). U kontrolnoj grupi, 185 bolesnika (63,80%) lečeno je u nekoj od hiruških klinika, 64 (22,06%) bilo je hospitalizovano u Klinici za infektivne bolesti ili Klinici za dermatovenerologiju i 41 (14,14%) na ostalim klinikama KC u Nišu.

Manje od 5% ispitanika odabranih za istraživanje odbilo je da učestvuje u istraživanju.

Osnovne epidemiološke karakteristike ispitanika prikazane su u tabeli 1. Ispitivane grupe bolesnika nisu se statistički značajno razlikovale prema godinama života i polu.

Zastupljenost glavnih faktora rizika od IBS prikazana je u tabeli 2. Među obolelima bilo je više osoba sa prekomernom telesnom masom, gojaznih ($p < 0,01$) i pušača ($p < 0,0001$), u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe. Postojala je i značajna razlika u zastupljenosti hiperholesterolemije i hipertriglicidemije među obolelima od IBS, u odnosu ispitanika kontrolne grupe ($p < 0,0001$). Oboleli od IBS imali su i značajno češće pozitivnu porodičnu anamnezu, u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe ($p < 0,0001$).

Posebno je utvrđivana zavisnost između ekspaniranosti prekomernom unosu ukupnih ugljenih hidrata ishranom i obolevanja od IBS (tabela 3). Postoji statistički značajna razlika u unosu ugljenih hidrata, ali rizik od obolevanja nije bio u vezi sa ukupno unetom količinom ovih makronutrijenata.

Karakteristike ukupnog GO u grupi obolelih od IBS i kontrolnoj grupi ispitanika prikazane su u tabeli 4.

Prosečne vrednosti ukupnog GO kod ispitanika obolelih od IBS bile su statistički značajno veće, nego u grupi ispitanika koji nisu bolovali od IBS. Vrednost GO kod ispitanika (računato na osnovu vrednosti GI glikoze) iznosila je: prvi tercil – 99,2, drugi tercil – 108,4 i treći tercil – 140,0.

Uticao je izloženosti visokom GO ishranom, iznad granice između prvog i drugog tertila (99,21) i obolevanja od IBS srca prikazani su u tabeli 5.

Tabela 1

Osnovne demografske karakteristike ispitanika

Karakteristike	Oboleli od ishemijske bolesti srca (n = 290)	Ispitanici kontrolne grupe (n = 290)	<i>p</i>
Životno doba (godine)			
Muškarci (n = 388)			
$\bar{x} \pm SD$ (min-max)	60,38 ± 9,57 (25–79)	59,70 ± 9,95 (24–79)	
Žene (n = 192)			
$\bar{x} \pm SD$ (min-max)	59,19 ± 10,90 (23–79)	58,88 ± 10,44 (24–79)	
Godine školovanja (% ispitanika)			
≤ 8	21,0	14,1	< 0,001
9–12	55,9	46,9	
> 12	23,1	39,0	

Tabela 2

Glavni faktori rizika od ishemijske bolesti srca (IBS)

Faktori rizika	Bolesnici sa IBS	Ispitanici kontrolne grupe	<i>p</i>
Pušenje (%)	61,0	59,0	< 0,0001
Pozitivna porodična anamneza (%)	51,4	32,8	< 0,0001
Indeks telesne mase (%)			
< 25 (kg/m ²)	33,1	44,5	< 0,01
≥ 25 (kg/m ²)	66,9	55,5	< 0,01
Obim struka (%)			
< 94 cm muškarci ili < 80 cm žene	39,0	56,2	< 0,001
≥ 94 cm muškarci ili ≥ 80 cm žene	61,0	43,8	< 0,001
Holesterol u serumu (%)			
< 5,2 (mmol/L)	19,6	42,1	< 0,0001
≥ 5,2 (mmol/L)	80,4	57,9	< 0,0001
Trigliceridi u serumu (%)			
< 2,3 (mmol/L)	62,8	86,2	< 0,0001
≥ 2,3 (mmol/L)	37,2	13,8	< 0,0001
Dnevni unos ugljenih hidrata (g)			
$\bar{x} \pm SD$ (min-max)	274,65 ± 64,25 (101,4–399,3)	290,21 ± 62,03 (104,8–397,0)	< 0,001
Medijana (25–75%)	290,7 (157,8–379,9)	308,0 (185,8–383,9)	

Tabela 3
Ekspozicija različitim količinama ugljenih hidrata i oboljevanje od ishemijske bolesti srca (IBS)

Ugljeni hidrati (g)	Oboljeli od IBS (n = 290)		Ispitanici kontrolne grupe (n = 290)	
	broj	%	broj	%
≤ 256,30 (tertil I)	105	36,2	88	30,3
> 256,30 (tertil II i III)	185	63,8	202	69,7
Ukupno	290	100,0	290	100,0
Mantel-Haenszel χ^2 test	1,71, $p = 0,191$			
Unakrsni odnos – OR (95% intervala poverenja)	0,78 (0,54–1,12)			

Tabela 4
Poređenje ukupnog glikemijskog opterećenja GO u ispitivanim grupama

Grupe ispitanika	GO računato na osnovu vrednosti glikemijskog indeksa	
Oboljeli od ishemijske bolesti srca	$\bar{x} \pm SD$	105,15 ± 9,86
	min – max	77,10–139,96
	Medijana	104,25
	5–95%	91,12–122,71
Ispitanici kontrolne grupe	$\bar{x} \pm SD$	103,51 ± 12,55
	min – max	78,15–140,00
	Medijana	102,18
	5–95%	84,93 – 126,07
Z	-2,169	
p	$p < 0,05$	

Tabela 5
Ekspozicija visokom glikemijskom opterećenju i oboljevanje od ishemijske bolesti srca (IBS)

Glikemijsko opterećenje	Oboljeli od IBS		Ispitanici kontrolne grupe	
	broj	%	broj	%
Tertil I	74	25,5	119	41,0
Tertil II i III	216	74,5	171	59,0
Ukupno	290	100,0	290	100,0
Mantel-Haenszel χ^2 test	15,52, $p = 0,000082$			
Unakrsni odnos – OR (95% intervala poverenja)	2,03 (1,43–3,03)			

Vrednosti OR od 2,03 ukazuju da postoji veći rizik oboljevanja od IBS kod osoba koje su izložene visokom GO.

Urađena je multivarijantna logistička regresiona analiza koja je obuhvatila pol, životno doba, i još šest obeležja koja su primenom navedenih statističkih tehnika pokazala statističku značajnost razlika: obim struka, indeks telesne mase, nasledno opterećenje za bolesti srca i hipertenziju, pušenje, nivo holesterola u serumu i nivo triglicerida u serumu (tabela 6).

ražen kroz obim struka, nivo holesterola i triglicerida u krvi, nasledna predispozicija za bolesti srca, pušenje i GO ishranom.

Diskusija

Povezanost unosa ugljenih hidrata i IBS, kao i unosa ugljenih hidrata i faktora rizika od IBS ispitivana je u mnogobrojnim eksperimentalnim, epidemiološkim i kliničkim studijama^{22–25}. Za sada ne postoje ubedljivi dokazi da je

Tabela 6
Multivarijantna logistička regresija – statistički značajne varijable

Obeležja	Unakrsni odnos – OR (95% intervala poverenja)	p
Starost	1,02 (1,00–1,04)	0,0261
Obim struka	1,95 (1,35–2,83)	0,0004
Holesterol	2,43 (1,62–3,64)	0,0000
Trigliceridi	2,02 (1,38–2,93)	0,0002
Nasleđe	2,26 (1,53–3,35)	0,0000
Pušenje	2,34 (1,62–3,39)	0,0000
Glikemijsko opterećenje	1,99 (1,34–2,93)	0,0006

Prema ovom modelu faktori koji povećavaju rizik od nastanka IBS su starost ispitanika, stepen abdominalne gojaznosti iz-

ukupan unos ugljenih hidrata nezavisan faktor rizika od IBS u opštoj populaciji.

U dve kohortne studije sprovedene na muškarcima dokazano je da postoji slaba zavisnost između unosa ugljenih hidrata i IBS^{26,27}. U Honolulu programu za zdravo srce prospektivnim praćenjem utvrđeno je da se IBS kasnije javila kod ispitanika koji su imali manji unos ugljenih hidrata u odnosu na ispitanike koji su imali veći prosečni dnevni unos ovih nutrijenata²⁵. Međutim, u multivarijantnoj analizi, kada je u model bio uključen i ukupan energetskeći unos, nije dokazano da sa povećanjem unosa ugljenih hidrata raste rizik obolevanja od IBS.

Ni u jednoj od pomenutih studija nije određivano GO, niti je sprovedena stratifikovana analiza uticaja unosa ugljenih hidrata na rizik obolevanja od IBS među podgrupama koje su se razlikovale prema telesnoj masi.

Izračunati ukupan prosečni dnevni unos ugljenih hidrata u našem istraživanju odgovara unosu koji postoji i u nekim drugim zemljama (oko 300 g). U ishrani našeg stanovništva na prvom mestu su proizvodi od belog brašna, kao i kod ispitanika u ovoj studiji čiji su glavni izvori ugljenih hidrata bile žitarice i proizvodi od žitarica.

Rezultati naše studije ukazuju na to da oboleli od IBS konzumiraju statistički značajno manje količine ugljenih hidrata u odnosu na grupu kardiološki zdravih ispitanika. Međutim, nije dokazano da je rizik obolevanja od IBS bio u vezi sa ukupnom količinom ugljenih hidrata i to kako u celokupnoj ispitanoj populaciji, tako ni kod gojaznih i osoba sa hiperholesterolemijom i hipertrigliceridemijom.

Klasični faktori rizika objašnjavaju uzrok tek nešto više od polovine obolevanja od IBS, te itekako ima mesta za istraživanje drugih faktora koji dovode do ateroskleroze.

U našem ispitivanju između grupe obolelih od IBS i kontrolne grupe dokazana je statistički značajna razlika u GO ishranom ($p < 0,05$). Takođe, visoka vrednost GO predstavljala je nezavisan faktor rizika od IBS.

Dobijene vrednosti po tertilima u skladu su sa nalazima sličnih istraživanja^{4,12}. Međutim, dosadašnja istraživanja GO rađena su, uglavnom, u zemljama u kojima dominiraju navike u ishrani sa srednjim ka visokom GO, te je i povezanost između GO ishranom i obolevanja i umiranja od IBS dokazana na nivou višeg GO.

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da je sasvim opravdano uvođenje kontrole GI namirnica u planiranje ishrane kod osoba koje imaju povećani rizik obolevanja od IBS ili kod već obolelih. To podrazumeva i čestu upotrebu namirnica sa niskim GI, kao što su npr. voće i povrće^{19,33}.

Još uvek nema dovoljno dostupnih podataka o ulozi kvaliteta ugljenih hidrata u pojavi kardiovaskularnih bolesti. Najobjektivniji klinički značajni dokazi tek se očekuju iz prospektivnih studija.

Prema podacima iz literature postoje tri moguća mehanizma kojim ishrana sa niskim GO smanjuje rizik od IBS: 1) ishrana sa niskim GO dovodi do gubitka telesne mase, 2) ishrana sa niskim GO snižava hiperinsulinemiju, koja je udružena sa insulinskom rezistencijom i 3) ishrana sa niskim GO snižava nivo slobodnih masnih kiselina u plazmi, koje dovo-

de do supresije proizvodnje ili oslobađanja faktora nekroze tumora iz masnog tkiva.

Izračunavanje GO ima poseban značaj za masovne nezarazne bolesti zapadne civilizacije koje povezuju gojaznost, hiperinsulinemiju i IBS, preko visceralnog masnog tkiva. Insulinsku rezistenciju izazivaju i činioci na koje se može uticati, kao što su prekomerna telesna masa, posebno abdominalna gojaznost, i nedovoljna fizička aktivnost²⁹. Dokazano je da je GO direktno u korelaciji sa koncentracijama insulina u serumu ($p = 0,03$), ali ne i sa GI ($p = 0,5$)³⁰. Takođe, poznato je da se insulinski receptor enzima tirozin-fosfataze aktivira hromom, te se može pretpostaviti da status hroma u organizmu utiče na senzitivnost prema insulinu³². U nekim studijama dokazano je da obroci koji dovode do snažnog postprandijalnog odgovora povećavaju izlučivanje hroma urinom kod odraslih, te je sasvim moguće da nakon dugotrajne ishrane sa visokim GO dolazi do snižavanja koncentracije hroma u tkivima, pa samim tim i do hiperglikemije i dislipidemije³¹. Do sada nisu publikovani podaci o sadržaju hroma u obrocima sa niskim GI u poređenju sa obrocima sa visokim GI, kao ni to da li postoji veza između bioiskoristljivosti hroma.

Na osnovu dobijenih rezultata, može se zaključiti da je veoma opravdana potreba daljeg intenzivnog istraživanja ove problematike kod nas. Neophodne su informacije o GI namirnica u deklaraciji namirnica, kako bi se preduzele odgovarajuće mere za sprečavanje poremećaja zdravlja.

Da bi se donela odluka o tome koja je ishrana za stanovništvo optimalna i primenljiva u javnom zdravlju, moraju postojati naučni dokazi o uzroku i posledicama. Dobijeni rezultati istraživanja doprinose postavljanju osnova za kontrolu GO ishranom kod naše populacije.

Zaključak

Prema rezultatima ove studije ukupan unos ugljenih hidrata ne predstavlja faktor rizika od IBS. Dokazano je da dugogodišnja izloženost visokom GO, kao pokazatelju kvaliteta ugljenih hidrata koji se nose putem hrane u organizmu, nepovoljno utiče na zdravlje i predstavlja faktor rizika obolevanja od IBS. Povećano obolevanje od IBS kod ispitanika eksponiranih većem GO ne može se pripisati samo GO, ali je potvrđeno da ovaj uticaj ne treba zanemariti. Posebno su pod velikim rizikom gojazne osobe, osobe sa hiperlipoproteinemijama, kao i osobe koje su nasledno opterećene za bolesti srca. Evidentirana razlika u incidenciji obolevanja kod osoba sa različitim GO ukazuje na neophodnost kontinuiranog praćenja GI namirnica prilikom planiranja ishrane, posebno kod osoba sa povećanim rizikom obolevanja od IBS i već obolelih osoba. Kontrola GO ishranom tj. češća upotreba namirnica sa niskim GI, može doprineti prevenciji IBS, bolesti koja je najčešći uzrok umiranja našeg stanovništva. Prilikom edukacije stanovništva u vezi pravilne ishrane neophodne su i informacije o uticaju GO hranom na zdravlje.

L I T E R A T U R A

- Napoli C, Stanley WC, Ignarro LJ. Nutrition and cardiovascular disease: putting a pathogenic framework into focus. *Cardiovasc Res* 2007; 73(2): 253–6.
- Beulens JW, de Bruijne LM, Stolk RP, Peeters PH, Bots ML, Grobbee DE, et al. High dietary glycaemic load and glycaemic index increase risk of cardiovascular disease among middle-aged women: a population-based follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(1): 14–21.
- Nestel PJ. Nutritional strategies to prevent cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 1998; 136 Suppl 1: S25.
- American Heart Association. Dietary Guidelines (Revision 2000): A statement for Health Care Professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2296–311.
- van't Veer P, Jansen MC, Klerk M, Kok FJ. Fruits and vegetables in the prevention of cancer and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 2000; 3(1): 103–7.
- Jacobs DR Jr, Meyer KA, Kushi LH, Folsom AR. Whole-grain intake may reduce the risk of ischemic heart disease death in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 1998; 68(2): 248–57.
- Liu S. Intake of refined carbohydrates and whole grain foods in relation to risk of type 2 diabetes mellitus and coronary heart disease. *J Am Coll Nutr* 2002; 21(4): 298–306.
- Ludwig DS. The glycaemic index: physiological mechanisms relating to obesity, diabetes, and cardiovascular disease. *JAMA*. 2002; 287(18): 2414–23
- Jenkins DJ, Kendall CW, Augustin LS, Franceschi S, Hamidi M, Marchie A, et al. Glycaemic index: overview of implications in health and disease. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 266S–73S.
- Jenkins DJ, Wolever TM, Taylor RH, Barker H, Fielden H, Baldwin JM, et al. Glycaemic index of foods: a physiological basis for carbohydrate exchange. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(3): 362–6.
- Wolever TM, Jenkins DJ, Jenkins AL, Josse RG. The glycaemic index: methodology and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1991; 54(5): 846–54.
- Ludwig DS. Dietary glycaemic index and obesity. *J Nutr* 2000; 130(2S Suppl): 280S–83S.
- Liu S, Willett WC, Stampfer MJ, Hu FB, Franz M, Sampson L, A prospective study of dietary glycaemic load, carbohydrate intake, and risk of coronary heart disease in US women. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(6): 1455–61.
- Tavani A, Bosetti C, Negri E, Augustin LS, Jenkins DJ, La Vecchia C. Carbohydrates, dietary glycaemic load and glycaemic index, and risk of acute myocardial infarction. *Heart* 2003; 89(7): 722–6.
- Pietinen P, Hartman AM, Haapa E, Räsänen L, Haapakoski J, Palmgren J, et al. Reproducibility and validity of dietary assessment instruments. I. A self-administered food use questionnaire with a portion size picture booklet. *Am J Epidemiol* 1988; 128(3): 655–66.
- Jain M, McLaughlin J. Validity of nutrient estimates by food frequency questionnaires based either on exact frequencies or categories. *Ann Epidemiol* 2000; 10(6): 354–60.
- Liu S, Manson JE, Stampfer MJ, Holmes MD, Hu FB, Hankinson SE, et al. Dietary glycaemic load assessed by food-frequency questionnaire in relation to plasma high-density-lipoprotein cholesterol and fasting plasma triacylglycerols in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73(3): 560–6.
- Foster-Powell K, Holt SH, Brand-Miller JC. International table of glycaemic index and glycaemic load values: 2002. *Am J Clin Nutr* 2002; 76(1): 5–56.
- Nikolić M. Dietary glycaemic index and glycaemic load as risk factors of ischemic heart disease [dissertation]. Niš: School of Medicine; 2004. (Serbian)
- World Health Organization. Technical Report Series, No 854. Physical status. The use and interpretation of anthropometry. Geneva: WHO, 1995.
- World Health Organization. Technical Report Series, No 894. Obesity: Preventing and management the global epidemic. Geneva: WHO, 2000.
- Liu S, Willett WC. Dietary glycaemic load and atherothrombotic risk. *Curr Atheroscler Rep* 2002; 4: 454–61.
- Anderson JW, Hanna TJ. Impact of nondigestible carbohydrates on serum lipoproteins and risk for cardiovascular disease. *J Nutr* 1999; 129(7 Suppl): 1457S–66S.
- Fried SK, Rao SP. Sugars, hypertriglyceridemia, and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(4): 873S–80S.
- Wasling C. Role of the cardioprotective diet in preventing coronary heart disease. *Br J Nurs* 1999; 8(18): 1239–48
- McGee DL, Reed DM, Yano K, Kagan A, Tillotson J. Ten-year incidence of coronary heart disease in the Honolulu Heart Program. Relationship to nutrient intake. *Am J Epidemiol* 1984; 119(5): 667–76.
- Donabue RP, Abbott RD, Reed DM, Yano K. Postchallenge glucose concentration and coronary heart disease in men of Japanese ancestry. Honolulu Heart Program. *Diabetes* 1987; 36(6): 689–92.
- Garcia-Palmieri MR, Sorlie P, Tillotson J, Costas R Jr, Cordero E, Rodriguez M. Relationship of dietary intake to subsequent coronary heart disease incidence: The Puerto Rico Heart Health Program. *Am J Clin Nutr* 1980; 33(8): 1818–27.
- Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, Burke JP, Stern MP. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101(9): 975–80.
- Scaglioni S, Stival G, Giovannini M. Dietary glycaemic load, overall glycaemic index, and serum insulin concentrations in healthy schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(2): 339–40.
- Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Patterson KY, Veillon C, Glinsmann WH. Effects of chromium supplementation on urinary Cr excretion of human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters. *J Nutr* 1983; 113(2): 276–81.
- Anderson RA. Nutritional role of chromium. *Sci Total Environ* 1981; 17(1): 13–29.
- Nikolić M, Nikić D, Petrović B. Fruit and vegetable intake and the risk for developing coronary heart disease. *Cent Eur J Public Health* 2008; 16(1): 17–20.

Rad primljen 11. IX 2008.



Koronarni protok i hemoragijske komplikacije posle primene alteplaze i streptokinaze kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda

Coronary flow and hemorrhagic complications after alteplase and streptokinase administration in patients with acute myocardial infarction

Tomislav Kostić*, Zoran Perišić*, Dragan Milić†, Svetlana Apostolović*,
Sonja Šalinger Martinović*, Nenad Božinović*,
Vladimir Mitov‡, Miroslav Vidanović§

Klinički centar, *Klinika za kardiologiju, Odeljenje za invazivnu dijagnostiku, †Klinika za vaskularnu hirurgiju, Niš; Zdravstveni centar Zaječar, ‡Kardiološko odeljenje, Zaječar; Vojnomedicinska akademija, §Institut za naučne informacije, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Savremeno lečenje akutnog infarkta miokarda (AIM) bazira se na što ranijem uspostavljanju cirkulacije u ishemijskom miokardu, bilo primenom fibrinolitičke terapije i/ili primenom urgentne koronarne intervencije koji su značajno promenili sudbinu bolesnika sa AIM, ali se i rizik od krvarenja povećao. Cilj ove studije bio je da se uporedi koronarni protok i hemoragijske komplikacije kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda sa ST elevacijom (STEMI) nakon primene alteplaze i streptokinaze. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 254 bolesnika sa STEMI. Grupa I (n = 174) dobila je streptokinazu, a grupa II (n = 80) alteplazu. Praćena je učestalost pojave komplikacija, hipotenzije i krvarenja u ispitivanim grupama bolesnika, na osnovu TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) klasifikacije krvarenja kao i prohodnost infarktne arterije na osnovu TIMI protoka. **Rezultati.** Bolesnici sa infarktomiokarda posle primene alteplaze imali su statistički signifikantno veći koronarni protok (72,5%) u odnosu na bolesnike kod kojih je aplikovana streptokinaza (39,2%). Hipotenzija, kao komplikacija primene fibrinolitičke terapije, u značajno većem pro-

centu javljala se kod bolesnika koji su primili streptokinazu. Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti velikih krvarenja u grupi bolesnika tretiranih streptokinazom, odnosno alteplazom (6,9% prema 7,5%). Takođe, nije bilo razlike u zastupljenosti malih i minimalnih krvarenja između ispitivanih grupa bolesnika. **Zaključak.** Koristeći alteplazu i streptokinazu, dva fibrinolitika koja se najviše koriste u našim uslovima, pokazano je da alteplaza kod većeg broja bolesnika obezbeđuje bolji koronarni protok (TIMI-3) u odnosu na streptokinazu. Kombinovana terapija alteplazom i enoksaparinom i dvostrukom antitrombotnom terapijom omogućuje ranije postizanje koronarnog protoka kroz prethodno okludiranu arteriju u odnosu na streptokinazu, a sam protok je kompletniji (veća je učestalost TIMI-3 protoka). Učestalost, pre svega, velikih krvarenja nije se značajno razlikovala između grupa bolesnika tretiranih alteplazom, odnosno streptokinazom.

Ključne reči: akutni koronarni sindrom; infarkt miokarda; streptokinaza; plazminogen, aktivator, tkivni; krvarenje; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Up-to-date treatment of acute myocardial infarction (AIM) has been based on as early as possible establishment of circulation in ischemic myocardium whether by the use of fibrinolytic therapy and/or urgent coronary intervention which significantly changes the destiny of patients with AMI, but also increases the risk of bleeding. The aim of this study was to compare coronary flow and bleeding complications in patients with acute myocardial infarction with ST-elevation (STEMI) after administration of alteplase or streptokinase. **Methods.** The study included 254 patients

with STEMI. The group I (n = 174) received streptokinase, and the group II (n = 80) received alteplase. We followed frequency of complications such as bleeding and hypotension in the investigated groups of patients, based on the TIMI classification of bleeding, as well as the transience of infarction artery in accordance with TIMI flow. **Results.** The patients with myocardial infarction after administration of alteplase had statistically significantly higher coronary flow (TIMI-3), 72.5% as compared to the patients who received streptokinase, 39.2%. Hypotension as complication of fibrinolytic therapy administration occurred in a significantly higher percentage in the group of patients who received streptokinase.

There was no statistically significant difference in the appearance of major bleeding in the groups of patients who received streptokinase and alteplase (6.9% and 7.5%, respectively). Also, there was no difference in the appearance of minor and minimal bleeding among the investigated groups of patients.

Conclusion. It was shown that alteplase in a higher number of patients provided TIMI-3 coronary flow as compared to streptokinase. In comparison with streptokinase, a combination of alteplase, enoxaparin and double antiplatelet therapy enabled earlier achievement of coronary flow through previ-

ously blocked coronary artery that was more complete (higher frequency of TIMI-3 flow). There were no statistically significant difference in frequency of bleeding, first of all major bleeding, between the groups treated by alteplase and streptokinase.

Key words:
acute coronary syndrome; myocardial infarction; streptokinase; tissue plasminogen activator; hemorrhage; treatment outcome.

Uvod

Akutni koronarni sindromi najčešći su razlog za hitnu hospitalizaciju i jedan od najčešćih uzroka smrti. Akutni infarkt miokarda (AIM) je oblik koronarne bolesti srca koji sa nestabilnom anginom pektoris čini akutni koronarni sindrom. Prihvaćeni termin – akutni koronarni sindromi, ističe značaj posebnog posmatranja nestabilne forme koronarne bolesti, koja se patofiziološki i klinički značajno razlikuje od njenog stabilnog oblika, stabilne angine pektoris, a elektrokardiogramska podela infarkta na one sa ST elevacijom (STEMI) i one bez ST elevacije (NSTEMI) je pre svega značajna za blagovremenu primenu trombolitičke terapije¹.

Savremeno lečenje akutnog infarkta miokarda bazirano je na što ranijem uspostavljanju cirkulacije u ishemičnom miokardu, bilo primenom fibrinolitičke terapije i/ili primenom urgentne koronarne intervencije. Što ranije uspostavljanje zadovoljavajuće cirkulacije (optimalno 2–6, maksimalno 12 sati) po nastanku ishemije, sprečava razvoj nekroze mišićnih ćelija miokarda, sa konsekutivnim povećanjem izgleda za oporavak, uz srazmerno smanjenje smrtnosti i invalidnosti od akutnog infarkta miokarda^{2,3}.

Razvoj moćnih fibrinolitičkih lekova, niskomolekularnih heparina, inhibitora glikoproteinskih IIb/IIIa receptora, kao i razvoj materijala za perkutanu translumensku angioplastiku (PTCA) i novih intrakoronarnih stentova značajno je promenio sudbinu bolesnika sa AIM, ali se i rizik od krvarenja povećao. Procena rizika krvarenja kao komplikacije važna je komponenta donošenja odluke o daljem nastavku terapije. Rizik krvarenja raste sa većom ili prekomernom dozom antitrombotskih lekova, dužinom njihove primene, kombinacijom nekoliko antitrombotskih lekova, prelaskom sa jednog na drugi antikoagulantni lek, starijim životnim dobom, niskom telesnom masom, poremećenom bubrežnom funkcijom, niskim bazalnim vrednostima hemoglobina⁴.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 254 bolesnika sa značima akutnog infarkta miokarda: 1) elevacija ST-segmenta na EKG 20 ms nakon kraja QRS kompleksa (≥ 1 mm u najmanje dva susedna odvoda); 2) tipični simptomi anginoznog bola u trajanju do 12 h od pojave bola; 3) pozitivni markeri (troponin I i/ili CK-MBmass).

U istraživanju nisu učestvovali bolesnici koji su bili teško hemodinamski kompromitovani (znaci početnog ili raz-

vijenog kardiogenog šoka, edem pluća – NYHA III/IV), bolesnici kod kojih je kontraindikovana primena fibrinolitičke terapije, bolesnici koji su upućeni na primarnu perkutanu koronarnu intervenciju (PCI) ili koji su došli 12 h posle pojave bola u grudima, bolesnici kod kojih je bio potreban privremeni pejsing, bolesnici koji su ranije preležali infarkt miokarda. Ispitivanjem su bili obuhvaćeni bolesnici koji su hospitalizovani zbog AIM u periodu od 1.10.2005–31.1.2008. godine. Svi bolesnici su bili podeljeni u dve uporedive grupe, grupu I (n = 174) koja je dobila streptokinazu (1,5 miliona jed. za 60 minuta) i grupu II (n = 80) koja je dobila alteplazu (15 mg *iv* bolus, 50 mg u infuziji za 30 minuta, i 35 mg u infuziji za 60 minuta). Unutar 24 h od prijema svim bolesnicima je rađen ehokardiografski pregled, i uzimana je krv za kompletnu laboratorijsku obradu pre i posle primene fibrinolitičke terapije, sa posebnim osvrtom na koagulacijski status. Takođe, svi bolesnici su u početku bili pod stalnim monitoringom (krvni pritisak i srčana frekvencija).

Pored fibrinolitičke terapije bolesnici su dobili istu adjuvantnu terapiju koja se sastojala u primeni enoksaparina u bolus dozi od 30 mg *iv* (bez bolus doze kod starijih osoba preko 75 godina i osoba sa bubrežnom insuficijencijom), a zatim u dozi od 1 mg/kg *sc*, 5–10 dana. Bolesnici su dobili klopogrel u početnoj dozi od 300 mg (osobe preko 80 kg 450 mg), a zatim 75 mg dnevno, minimum 30 dana, a kasnije, zavisno od angiografskog nalaza, i acetilsalicilnu kiselinu (300 mg, ako je bolesnik prethodno nije uzimao, a 100 mg ako je koristio acetilsalicilnu kiselinu), a zatim 100 mg dnevno. Svi bolesnici su dobili gastroprotekciju (inhibitore protonске pumpe), β -blokatore, nitrata u akutnoj fazi, a zatim ACE inhibitore i statine u toku prvih nekoliko dana.

Protokol koji smo koristili u našem radu zasnivao se na rezultatima studija *Clarity* TIMI – 28⁵ i ExTRACT – TIMI 25¹⁰ i imao je dozvolu etičkog komiteta za izvođenje.

Praćena je učestalost pojave komplikacija, hipotenzije i krvarenja intrahospitalno u ispitivanim grupama bolesnika, na osnovu *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) klasifikacije krvarenja: 1) velika krvarenja (gastrointestinalna, retroperitonealna, intrakranijalna ili klinički dokazana krvarenja sa ≥ 5 g/dl smanjenja koncentracije hemoglobina); 2) mala krvarenja (klinički dokazana krvarenja sa 3 do 5 g/dl smanjenja koncentracije hemoglobina); 3) minimalna krvarenja (klinički dokazana krvarenja sa < 3 g/dl smanjenja koncentracije hemoglobina). Hipotenzija je definisana kao pad sistolnog pritiska ispod 100 mmHg nakon primene fibrinolitika.

Između pet i 10 dana hospitalizacije svim bolesnicima urađena je koronarografija na aparatu SIEMENS *Axiom Artis* i određivan je stepen rezidualne stenoze culprit arterije (QCA) i prohodnost infarktne arterije na osnovu TIMI protoka: stepen 0 – kompletna okluzija, stepen 1 – penetracija kroz opstrukciju bez distalne perfuzije, stepen 2 – perfuzija arterije sa usporenim protokom i stepen 3 – kompletna perfuzija sa normalnim protokom.

Za obradu podataka korišćen je statistički paket SPSS (10.0 for Windows) i Statcalc statistički kalkulator u okviru programa Epi Info (Ver. 6.0).

Rezultati

Nije ustanovljena statistički signifikantna razlika u pogledu starosti, pola, prisustva dijabetesa, navike pušenja i serumskog nivoa kreatinina između ispitivanih grupa bolesnika ($p > 0,05$). Fišerov test egzaktne verovatnoće i χ^2 kvadrat test nisu pokazali statističku značajnost razlika u zastupljenosti pojedinih lokalizacija infarkta miokarda u odnosu na primenu fibrinolitičke terapije. Vreme od početka bola do primene fibrinolitičke terapije nije se statistički razlikovalo između ispitivanih grupa bolesnika (tabela 1).

U grupi ispitanika koja je primala streptokinazu 68 (39,2%) bolesnika imalo je koronarni protok TIMI-3 posle primene fibrinolitičke terapije, dok je među obolelima od infarkta miokarda koji su dobili alteplazu, sa istim koronarnim protokom bilo 58 (72,5%) bolesnika. Bolesnici sa infarktom miokarda posle primene alteplaze imali su statistički signifikantno veći koronarni protok (TIMI-3) u odnosu na bolesnike kod kojih je aplikovana streptokinaza ($\chi^2 = 16,29$; $p = 0,00054$; $p < 0,0001$). Nije bilo statistički značajne razlike u zastupljenosti velikih krvarenja u grupi bolesnika sa streptokinazom i alteplazom (6,9% prema 7,5%). Takođe nije bilo razlike u zastupljenosti malih i minimalnih krvarenja između ispitivanih grupa bolesnika (Fišerov test egzaktne verovatnoće: $p > 0,05$). Hipotenzija je konstatovana kod 41,4% bolesnika sa infarktom miokarda kod kojih je primenjena streptokinaza kao fibrinolitička terapija u odnosu na 22,5% bolesnika sa alteplazom, što je statistički signifikantno manji procenat (Fišerov test egzaktne verovatnoće: $p = 0,047$). Nije bilo statistički značajne razlike u intrahospitalnom mortalitetu između ispitivanih grupa bolesnika.

Tabela 1

Osnovne karakteristike ispitanika		
Karakteristike	Bolesnici lečeni streptokinazom (n = 174)	Bolesnici lečeni alteplazom (n = 80)
Starost ($\bar{x} \pm SD$) god.	54,69 \pm 10,20	53,61 \pm 10,82
Muški pol (%)	78,1	72,5
Faktori rizika (%)		
Dijabetes	10,3	12,5
Hipertenzija	55,2	58,1
Pušenje	70,1	82,5
Hiperholestrolemlja	32,8	30,7
Kreatinin ($\bar{x} \pm SD$) $\mu\text{mol/L}$	102,45 \pm 74,65	95,87 \pm 23,50
Vreme od početka bola do primene fibrinolitika ($\bar{x} \pm SD$) sati	3,25 \pm 2,2	3,35 \pm 2,0
Lokalizacija infarkta miokarda (IM) (%)		
Prednji	36,8	50,0
IM donjeg zida i DK	58,6	47,5
Ostali	4,6	2,5

Tabela 2

Ishod primene fibrinolitičke terapije			
Ishod	Bolesnici lečeni streptokinazom (n = 174)	Bolesnici lečeni alteplazom (n = 80)	<i>p</i>
TIMI protok (%)			
0/1	24,0	16,3	n.s.
2	36,8	11,2	n.s.
3	39,2	72,5	< 0,0001
Krvarenja (%)			
Major	6,9	7,5	n.s.
Minor	2,4	1,6	n.s.
Minimalna	1,1	0,8	n.s.
Hipotenzija (%)			
da	41,4	22,5	< 0,05
ne	58,6	77,5	n.s.
Intrahospitalni mortalitet (%)	6,3	6,2	n.s.

TIMI – Thrombolysis in Myocardial Infarction klasifikacija

Diskusija

Kombinovana terapija fibrin-specifičnim fibrinolitikom, alteplazom, sa enoksaparinom i dvostrukom antitrombocitnom terapijom omogućava veću učestalost TIMI-3 koronarnog protoka kod bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom, bez značajne razlike u učestalosti velikih i malih krvarenja.

Postoje razni načini da se postigne reperfuzija infarktne arterije u akutnom infarktu miokarda. I pored napretka PCI, velika većina bolesnika sa elevacijom ST segmenta tretira se fibrinolitikom terapijom, u kombinaciji sa antitrombocitnom i antikoagulantnom terapijom. Cilj je postići i održavati ranu prohodnost infarktne arterije. Upravo u tom održavanju prohodnosti glavnu ulogu ima antikoagulantna i antirombocitna terapija⁷. Dodatno ograničenje reperfuzijske terapije je pojava krvarenja, naročito intrakranijumskih hemoragija, posebno kod starih osoba. Rizik nastanka intrakranijumskih hemoragija zavisi, pored ostalog, i od intenziteta antitrombotične terapije, pridružene fibrinolitikoj terapiji⁸. Raniji protokoli sa fibrin-specifičnim trombolitikom (tenekteplazom - tPA) uključivali su aspirin i nefrakcionisani heparin. Novije studije su pokazale prednost enoksaparina u odnosu na standardni nefrakcionisani heparin⁹.

Studija AMI-SK urađena je sa ciljem da se ispita efikasnost i sigurnost primene enoksaparina, u odnosu na placebo, kod bolesnika koji su u terapiji infarkta miokarda sa ST elevacijom dobili streptokinazu. Primarni cilj studije, uspostavljanje potpune prohodnosti arterije (TIMI-3 protok), bio je u većoj meri postignut u grupi sa enoksaparinom (75%), u odnosu na placebo (58%)¹⁰. Studija EXTRACT TIMI-25 urađena je sa ciljem da se dobiju definitivne informacije o efikasnosti i sigurnosti enoksaparina pridruženog fibrinolitiku. Učestalost značajnih krvarenja bila je nešto veća u grupi sa enoksaparinom, 2,2% naspram 1,4% u grupi sa standardnim heparinom. Klinička korist, izražena kombinacijom mortaliteta, nefatalnog reinfarkta i nefatalne hemoragije, zabeležena je kod 12,2% bolesnika sa standardnim heparinom i značajno manje kod bolesnika sa enoksaparinom 10,1%⁶.

Primenom klopidogrela popravljaju se svi angiografski pokazatelji perfuzije. Takođe, smanjuje se intrakoronarna tromboza na koronarnoj angiografiji za 27%. Nema razlike u učestalosti velikih ili intrakranijalnih krvarenja u placebo i klopidogrel grupi¹¹. Tako je *Clarity*-TIMI 28 studija pokazala smanjenje procenta okludiranih infarktne arterije, reinfarkta ili mortaliteta upotrebom enoksaparina uz fibrinolitik, nezavisno od pola, godina, lokacije infarkta, tipa trombolitika. Najbolju prognozu imala je podgrupa koja je primila i klopidogrel uz enoksaparin. Otvorenost infarktne arterije bila je skoro 91%, a letalitet 3,0%⁵.

Na osnovu analize dobijenih rezultata, možemo reći da je kombinacija (fibrinolitika i niskomolekulski heparin uz klopidogrel i acetilsalicilnu kiselinu) koju smo i mi koristili, efikasna i sigurna u lečenju bolesnika sa AIM sa ST elevacijom, sa malim rizikom od velikih i malih krvarenja.

Značajan prediktor preživljavanja bolesnika sa akutnim infarktom miokarda sa ST elevacijom je uspostavljanje ranog i potpunog anterogradnog protoka u koronarnoj arteriji – TIMI-3. Nađeno je da fibrinolitik terapija alteplazom

MI-3. Nađeno je da fibrinolitik terapija alteplazom uspostavlja ovaj protok kod 54% bolesnika, u odnosu na streptokinazu koja obezbeđuje zadovoljavajući protok kod 32% bolesnika¹². Studija HART 2 pokazala je da je enoksaparin, pridružen tPA, podjednako efikasan kao i nefrakcionisani heparin u postizanju rane prohodnosti arterije, nakon 90 minuta, sa trendom porasta TIMI-3 protoka 53% sa enoksaparinom, u odnosu na 48% sa heparinom¹³.

Bolesnici sa infarktom miokarda u našem istraživanju posle primene alteplaze imali su statistički signifikantno češće TIMI-3 koronarni protok (72,5%) u odnosu na bolesnike kod kojih je aplikovana streptokinaza (39,2%). Kompletna rezolucija ST segmenta potvrđuje da je infarktne arterije prohodna, ali to ne znači da ćemo dobiti TIMI-3 protok. Objašnjenje leži u činjenici da TIMI protok održava prohodnost velikih (epikardnih) koronarnih arterija, dok ST rezolucija komparira sa kompletnom miokardnom perfuzijom i odražava kvalitet perfuzije na nutritivnom nivou¹. Angiografska podstudija GUSTO pokazala je da nakon 90 minuta od primene fibrinolitika, 54% bolesnika sa alteplazom i 31% bolesnika sa streptokinazom ima TIMI-3 koronarni protok¹⁴. U našem istraživanju koronarografija je rađena posle pet dana, te je kod 72,5% bolesnika sa alteplazom nađen TIMI-3 koronarni protok. Možda objašnjenje leži upravo u činjenici da su za to vreme svi bolesnici primali enoksaparin i klopidogrel koji uz fibrin-specifičan fibrinolitik alteplazu, dovode do boljeg koronarnog protoka.

Glavni cilj fibrinolitike terapije u lečenju akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom je da se rana reperfuzija postigne u što kraćem vremenskom periodu od pojave simptoma. To se može postići maksimalnim skraćanjem perioda od pojave simptoma do primene fibrinolitika i od trenutka prijema bolesnika u bolnicu do davanja leka. Alteplaza je fibrinolitik koji se aplikuje brže u odnosu na streptokinazu, a naročito je pogodna kod hipotenzivnih bolesnika (infarkt desne komore)¹⁵. U našem istraživanju hipotenzija je konstatovana kod 41,4% bolesnika sa infarktom miokarda kod kojih je kao fibrinolitik terapija primenjena streptokinaza, dok je u grupi koja je primala alteplazu taj procenat iznosio 22,5% što je statistički signifikantno niže.

Glavno poređenje između alteplaze i streptokinaze je izvršeno u GUSTO studiji, koja je obuhvatila 41 021 bolesnika sa fibrinolitikom terapijom. Ona je pokazala da je 30-dnevni mortalitet bio 6,3% u grupi bolesnika sa alteplazom, naspram 7,3% u grupi sa streptokinazom (spašen je jedan život više na 100 lečenih u odnosu na streptokinazu). Međutim, rizik od hemoragijskog moždanog udara povećao se sa 0,2% na 0,3% kod bolesnika lečenih alteplazom, u odnosu na streptokinazu¹⁴.

Posle godinu dana, mortalitet je bio manji za 11% u grupi lečenih alteplazom, odnosno spašeno je 10 života više na 1 000 bolesnika u odnosu na grupu bolesnika sa streptokinazom.

U našem istraživanju intrahospitalni mortalitet nije se značajno razlikovao između ispitivanih grupa (6,3 prema 6,2%), bio je nešto niži, što je posledica metodologije koju smo koristili. Krvarenje je neizbežna komplikacija kod jednog broja bolesnika. Manja krvarenja zahtevaju oprez, ali ne

i obustavljanje fibrinolitika. Velika krvarenja zahtevaju prekid i/ili neutralizaciju antikoagulantne i antitrombocitne terapije, ukoliko se krvarenje ne može adekvatno kontrolisati specifičnim hemostatskim intervencijama. Transfuzija krvi se razmatra individualno i treba je izbegavati kod hemodinamski stabilnih bolesnika (hematokrit > 0,25, hemoglobin > 80 g/l)¹⁰.

Učestalost velikih krvarenja u našem radu nije bila značajno veća u grupi bolesnika sa alteplazom u odnosu na streptokinazu i pored intenzivne adjuvantne terapije (7,5% u grupi sa alteplazom i 6,9% u grupi sa streptokinazom). Incidencija intrakranijumskog krvarenja iznosila je 1,2% kod bolesnika sa streptokinazom. U grupi bolesnika sa alteplazom nije bilo intrakranijumskog krvarenja. Velika krvarenja u našem radu zahtevala su prekid antikoagulantne i antitrombocitne terapije uz adekvatne hemostatske intervencije. Uče-

stalost malih i minimalnih krvarenja, koja nisu zahtevala obustavu terapije, nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa bolesnika.

Zaključak

Koristeći alteplazu i streptokinazu, fibrinolitike koji se najviše koriste u našim uslovima, uz optimalnu antiagregaciju i antitrombocitnu terapiju, ustanovljeno je da alteplaza kod većeg broja bolesnika daje koronarni protok TIMI-3 u odnosu na streptokinazu. Kombinovana terapija fibrin specifičnim fibrinolitikom, alteplazom, sa enoksaparinom i dvostrukom antitrombocitnom terapijom omogućuje veću učestalost TIMI-3 koronarnog protoka. Učestalost krvarenja, pre svega velikih, nije se značajno razlikovala između ispitivanih grupa bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. *Klootwijk P.* Evaluation of reperfusion in the treatment of acute myocardial infarction. In: *Vergheugt F.* editor. Coronary reperfusion therapy in clinical practice. London: Taylor & Francis; 2006. p. 129–46.
2. *Faxon DP.* Early reperfusion strategies after acute ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of timing. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2(1): 22–8.
3. *Obradović S, Gligić B, Orožović V.* Reperfusion therapy in acute myocardial infarct. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(3): 281–92. (Serbian)
4. *Henry T.* Contemporary challenges in the management of acute myocardial infarction: ST-elevation myocardial infarction guidelines and the real world. *Am Heart J* 2006; 151(6 Suppl): S11–6.
5. *Sabatine MS, Morrow DA, Montalescot G, Dellborg M, Leiva-Pons JL, Keltai M,* et al. Clopidogrel as Adjunctive Reperfusion Therapy (CLARITY)-Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 28 Investigators. Angiographic and clinical outcomes in patients receiving low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics in the CLARITY-TIMI 28 Trial. *Circulation* 2005; 112(25): 3846–54.
6. *Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Jiang F, White HD, Fox KA,* et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin as anti-thrombin therapy in patients receiving fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. Design and rationale for the Enoxaparin and Thrombolysis Reperfusion for Acute Myocardial Infarction Treatment-Thrombolysis In Myocardial Infarction study 25 (ExTRACT-TIMI 25). *Am Heart J* 2005; 149(2): 217–26.
7. *Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA,* et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2003; 24(1): 28–66.
8. *Gray D.* Thrombolysis: past, present, and future. *Postgrad Med J* 2006; 82(968): 372–5.
9. *Antman EM, Morrow DA, McCabe CH, Murphy SA, Ruda M, Sadowski Z,* et al. Enoxaparin versus unfractionated heparin with fibrinolysis for ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354(14): 1477–88.
10. *Simoons M, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, Loos U,* et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J* 2002; 23(16): 1282–90.
11. *Sabatine MS.* Clopidogrel in ST elevation myocardial infarction. *European Heart Journal* 2006; 8(suppl G): G31–G34.
12. *Pavlović M.* Anticoagulant therapy in acute ST elevation myocardial infarction. In: *Pavlović M,* editor. Therapy in acute coronary syndrome. Niš: Punta; 2006. p. 35–47. (Serbian)
13. *Ross AM, Molboeck P, Lundergan C, Knudtson M, Draoui Y, Regalado L,* et al. Randomized comparison of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, with unfractionated heparin adjunctive to recombinant tissue plasminogen activator thrombolysis and aspirin: second trial of Heparin and Aspirin Reperfusion Therapy (HART II). *Circulation* 2001; 104(6): 648–52.
14. *Califf RM, White HD, Van de Werf F, Sadowski Z, Armstrong PW, Vahanian A,* et al. One-year results from the Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries (GUSTO-I) trial. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1996; 94(6): 1233–8.
15. *Koraćević G, Tomašević M, Perišić Z.* Therapy in acute right ventricle myocardial infarction. In: *Pavlović M,* editor. Therapy in acute coronary syndrome. Niš: Punta; 2006. p. 177–92. (Serbian)

Rad primljen 23. IX 2008. godine.



Određivanje količine rezidualnog monomera u pojedinim akrilatima za bazu proteze i mogućnosti njegove redukcije

Residual monomer content determination in some acrylic denture base materials and possibilities of its reduction

Milena Kostić*, Nebojša Krunic†, Ljubiša Nikolić‡, Vesna Nikolić‡, Stevo Najman§, Jelena Kocić§

Klinika za stomatologiju, *Odeljenje za stomatološku protetiku, Niš; Medicinski fakultet Niš, †Odelek stomatologija, §Institut za biomedicinska istraživanja, Niš; Tehnološki fakultet Leskovac, Leskovac, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Za izradu baze zubne proteze koristi se akrilat, materijal koji nastaje polimerizacijom metil-metakrilata. Bez obzira na tip polimerizacije, u protezi zaostaje izvesna količina slobodnog metil-metakrilata, tzv. rezidualni monomer (RM), koji može delovati iritirajuće na sluzokožu usne duplje u toku upotrebe proteze. Cilj rada bio je da se odredi količina rezidualnog monomera u četiri različita akrilata za bazu proteze, kao i mogućnost njegove redukcije. **Metode.** Količina rezidualnog monomera određivana je metodom tečne hromatografije. Nakon polimerizacije obavljen je postpolimerizacioni tretman na tri različita načina: u ključaloj vodi trideset minuta, mikrotalasima 500 W tri minuta i odlaganjem u vodeno kupatilo na 22°C u trajanju od jedan do trideset dana. **Rezultati.** Dobijeni rezultati ukazuju na znatno veće vrednosti RM kod hladnopolimerizujućih akrilata. Vrednosti koncentracije RM nakon tople polimerizacije kretale su se u granicama tolerancije (0,59–0,86%), dok su te vrednosti kod hladnopolimerizujućih akrilata znatno više (9,1–11%). **Zaključak:** Dobijeni rezultati pokazuju nizak sadržaj rezidualnog monomera u uzorcima podvrgnutim postpolimerizacionom tretmanu. Manji procenat rezidualnog monomera zapažen je u uzorcima podvrgnutim toploj polimerizaciji.

Ključne reči: zubna proteza, baze; akrilati; metilmetakrilati; evaluaciona studija.

Abstract

Background/Aim. Polymethyl methacrylate is used for producing a denture basis. It is a material made by the polymerization process of methyl methacrylate. Despite of the polymerization type, there is a certain amount of free methyl methacrylate (residual monomer) incorporated in the denture, which can cause irritation of the oral mucosa. The aim of this study was to determine the amount of residual monomer in four different denture base acrylic resins by liquid chromatography and the possibility of its reduction. **Methods.** After the polymerization, a postpolymerization treatment was performed in three different ways: in boiling water for thirty minutes, with 500 W microwaves for three minutes and in steam bath at 22°C for one to thirty days. **Results.** The obtained results showed that the amount of residual monomer is significantly higher in cold polymerizing acrylates (9.1–11%). The amount of residual monomer after hot polymerization was in the tolerance range (0.59–0.86%). **Conclusion.** The obtained results denote a low content of residual monomer in the samples which have undergone postpolymerization treatment. A lower percent of residual monomer is established in samples undergone a hot polymerization.

Key words: denture bases; acrylates; methylmetacrylates; evaluation studies.

Uvod

Akrilati su u stomatološku praksu uvedeni tridesetih godina prošloga veka¹. Danas su ovi materijali neprikosnoveni za svoje indikaciono područje zahvaljujući korektnim mehaničkim osobinama, dimenzionalnoj stabilnosti, estetici, jednostavnoj obradi i mogućnosti repariranja².

Akrilati za izradu baza zubnih proteza najčešće se dobijaju adicionom polimerizacijom monomera, metil-metakrilata (MMA), pri čemu nastaje polimer polimetil-metakrilat (PMMA). Aktiviranje polimerizacionog postupka rezultat je dejstva toplote, hemijskog inicijatora, mikrotalasne ili svetlosne energije. U svakodnevnoj praksi, upotrebljavaju se najčešće topopolimerizujući i hladnopolimerizujući akrilati.

Nakon polimerizacije akrilata izvesna količina monomera zaostaje nepolimerizovana u strukturi proteze (tzv. rezidualni monomer – RM). Koncentracija RM različita je i zavisi od tipa akrilata, uslova i dužine trajanja polimerizacije, debljine i završne obrade baze proteze³⁻⁹.

Rezidualni monomer iz površinskih slojeva baze proteze difunduje u pljuvačku i može da izazove inflamacijske i ređe, alergijske reakcije mekih tkiva sa kojima dolazi u kontakt^{10,11}. Smatra se da je RM glavni uzrok kontaktnog dermatitisa ruku zubnih tehničara i stomatologa koji rade sa akrilatima⁹. Opisane su i promene sistemskog karaktera, u smislu respiratornih ili gastrointestinalnih poremećaja¹².

Prema standardu (ISO 1567:1998) maksimalno dozvoljena količina RM za toplopolimerizujuće akrilate je 2,2%, a za hladnopolimerizujuće 4,5%¹³. Kako je veoma teško predvideti tolerantni nivo RM za svaku osobu, njegova redukcija u procesu izrade protezne nadoknade, u cilju sprečavanja eventualnih štetnih efekata, treba da bude imperativ.

Cilj rada bio je da se utvrdi količina rezidualnog monomera u četiri različita akrilata i mogućnost njegove redukcije odgovarajućim postpolimerizacionim tretmanom.

Metode

Ispitivanje je obavljeno na materijalu koji je obuhvatao dva hladno i dva toplopolimerizujuća akrilata. Svaka od četiri eksperimentalne grupe sastojala se od sedam uzoraka, jednakih dimenzija ($2 \times 1,5 \times 0,2$ cm). Modeli uzoraka navedenih dimenzija prvobitno su napravljeni u vosku. Korišćenjem kalupa od kondenzacionih silikona (Galesil, Galenika Beograd), vosak je zamenjen akrilatom. Kivete sa uzorcima toplopolimerizujućih akrilata, nakon polimerizacije u vodenom kupatilu (GFL, Nemačka), ostavljene su da se postepeno hlade trideset minuta na sobnoj temperaturi, a zatim je hlađenje dovršeno u vodenom kupatilu na $t^{\circ} = 22 \pm 1^{\circ}$ C. Površine ispitivanih uzoraka su potom obrađene silikon karbidnim papirom.

U svakom uzorku (U) određivana je količina rezidualnog monomera: U I – neposredno nakon završene polimerizacije; U II – naknadne polimerizacije u vodenom kupatilu na 100° C u trajanju od trideset minuta i U III – naknadne polimerizacije u mikrotalasnoj peći (LG LRM 2060 *Stainless Steel Microwave Oven*, Koreja) na 500 W u trajanju od tri minuta.

Ostali uzorci (U IV–VII) potopljeni su u vodeno kupatilo na temperaturi $22 \pm 1^{\circ}$ C. Vremenski period iznosio je jedan, dva, sedam i trideset dana.

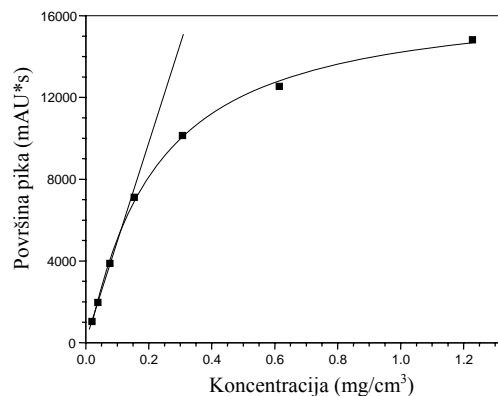
Količina RM merena je nakon svakog od navedenih perioda. Za određivanje količine RM korišćena je tečna hromatografija pod visokim pritiskom (*High Pressure Liquid Chromatography* – HPLC).

Uzorci akrilata su u mikseru (*Ultimate Chopper*, Austrija) samleveni do praha i ekstrahovani metanolom na sobnoj temperaturi.

Tečna hromatografija pod visokim pritiskom vršena je u uređaju *Agilent 1100 Series* (SAD), sa DAD detektorom i analitičkom kolonom XDB ZORBAX CN $4,6 \times 250$ mm, 5 μ m. Kao eluent upotrebljavana je smeša acetonitrila i vode

(70/30 v/v). Protok mobilne faze iznosio je $1 \text{ cm}^3/\text{min}$. zapremina injektiranja uzorka bila je $10 \mu\text{l}$. Kolona je termostirana na 25° C, a talasna dužina detekcije iznosila je 205 nm.

Površina pika na hromatogramu proporcionalna je količini supstance, a identifikacija monomera se vrši na osnovu retencionog vremena monomera kao standarda i ultravioletnog (UV) spektra svakog pika. Kalibraciona kriva napravljena je pomoću serije standardnih rastvora MMA koncentracije od 0,0192 do $1,228 \text{ mg}/\text{cm}^3$ (slika 1). Pritom, korišćen je



Sl. 1 – Kalibraciona kriva za određivanje koncentracije rezidualnog monomera (RM) pomoću tečne hromatografije (HPLC) (retenciono vreme $R_t = 3,143$ min, talasna dužina detekcije $\lambda = 205$ nm)

MMA čistoće 99% (Fluka, SAD). Postoji linearni deo zavisnosti površine pika od koncentracije RM do $0,15 \text{ mg}/\text{cm}^3$, odnosno do površine pika $7000 \text{ mAU}\cdot\text{s}$ (miliapsorptivna jedinica u sekundi). Jednačina prave za linearni deo zavisnosti je:

$$A = 144,096 + 46156,7 \cdot C$$

gde je:

A – površina pika, $\text{mAU}\cdot\text{s}$

C – koncentracija metil-metakrilata, mg/cm^3 ,

i za koju je koeficijent linearne korelacije $R = 0,9988$.

Iz gornje jednačine dobija se jednačina po kojoj se može računati koncentracija, ako je poznata površina pika:

$$C = \frac{A - 144,096}{46156,7}$$

Granica detekcije MMA u rastvoru pomoću ove metode je oko $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^3$.

Rezultati

Kod svih ispitivanih akrilata uočeno je prisustvo RM. Količina RM izražena je koncentracijom RM u polimeru. Vrednosti koncentracije RM nakon standardnog i naknadnih polimerizacionih postupaka date su u tabelama 1 i 2.

Nakon naknadne polimerizacije u vodenom kupatilu na 100° C uočeno je smanjenje koncentracije RM kod hladnopolimerizujućih u odnosu na toplopolimerizujuće akrilate (slika 2).

Nakon postpolimerizacionog tretmana mikrotalasnim zračenjem uočeno je izraženije smanjenje koncentracije RM kod hladnopolimerizujućih akrilata (slika 3).

Tabela 1

Vrsta akrilata (proizvođač)	Sastav		Odnos praha i tečnosti (g/mL)	Tip polimerizacije
	polimer	monomer		
Triplex Cold (Ivoclar Vivadent, Lihtenštajn)	PMMA	MMA, EGDMA	13:10	15 min. na sobnoj temperaturi
Simgal-R (Galenika, Srbija)	PMMA	MMA	dodavati prah do zasićenja	15–18. min. na sobnoj temperaturi
Triplex Hot (Ivoclar Vivadent, Lihtenštajn)	PMMA	MMA, EDGMA	23,4:10	45 min na 100° C
Biocryl – RN (Galenika, Srbija)	PMMA	MMA	20:10	30 min na 70° C, 30 min na 100° C

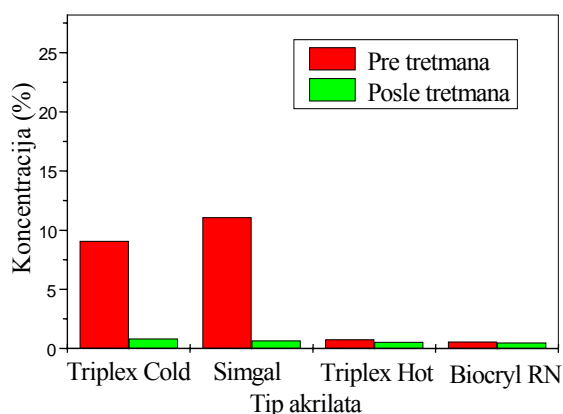
PMMA – polimetil metakrilat; MMA – metil metakrilat; EGDMA – etilenglikol dimetakrilat

Tabela 2

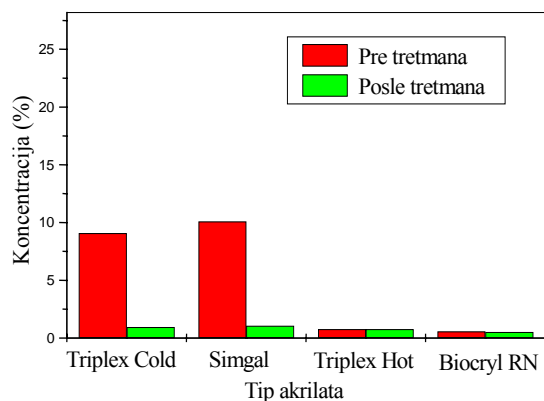
Koncentracija rezidualnog monomera u uzorcima ispitivanih akrilata (% RM/ PMMA)

Uzorak (U)	U I	U II	U III	U IV	U V	U VI	U VII
Vrsta akrilata	nakon polimerizacije	100° C 30 min.	U III mikrotalasiranje	1. dan potapanja	2. dan potapanja	7. dan potapanja	30. dan potapanja
Triplex Cold	9,090	0,842	0,947	1,483	2,645	1,748	1,546
Simgal -R	11,002	0,679	1,057	5,475	8,299	8,062	2,927
Triplex Hot	0,760	0,568	0,762	1,144	0,851	0,841	1,035
Biocryl RN	0,586	0,511	0,523	0,630	0,546	0,530	0,660

% RM/PMMA – % rezidualnog monomera/polimetil metakrilat

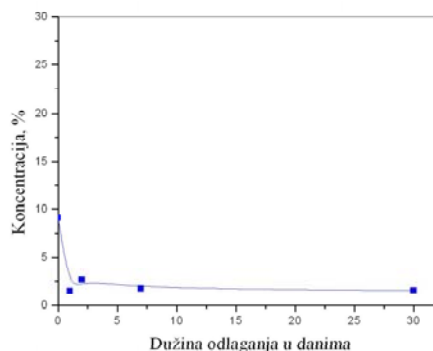


Sl. 2 – Smanjenje koncentracije rezidualnog monomera nakon postpolimerizacionog tretmana u vodenom kupatilu na 100° C

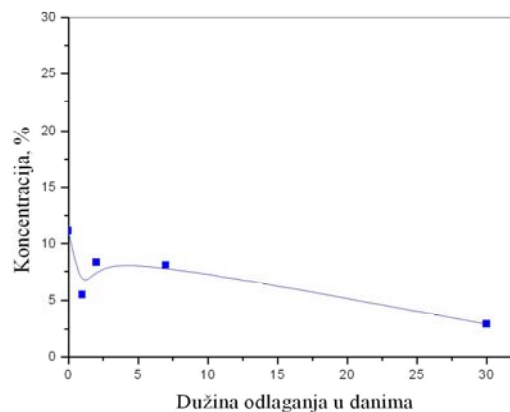


Sl. 3 – Smanjenje koncentracije rezidualnog monomera nakon mikrotalasne postpolimerizacije

Potapanjem uzoraka hladnopolimerizujućih akrilata u vodeno kupatilo sobne temperature, dovelo je do smanjenja koncentracije RM, srazmerno dužini perioda odlaganja (slike 4 i 5).

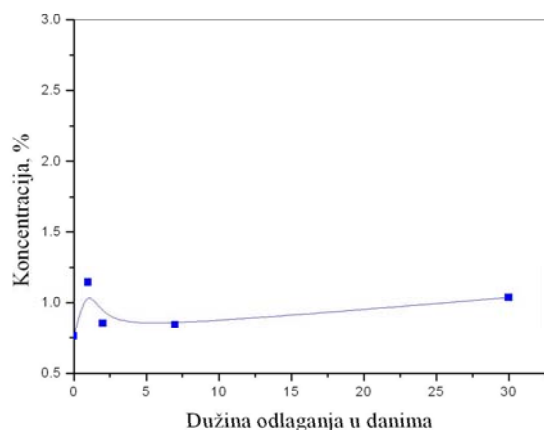


Sl. 4 – Uticaj potapanja akrilata u vodeno kupatilo na sobnoj temperaturi na smanjenje koncentracije rezidualnog monomera kod *Triplex Colda*

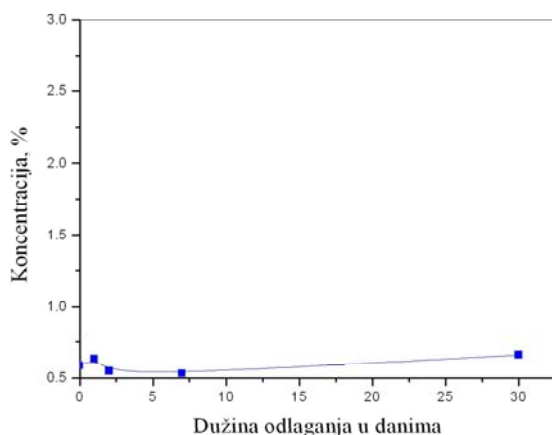


Sl. 5 – Uticaj potapanja akrilata u vodeno kupatilo na sobnoj temperaturi na smanjenje koncentracije rezidualnog monomera kod *Simgala*

Kod topopolimerizujućih akrilata odlaganje u vodeno kupatilo sobne temperature nije dovelo do pada koncentracije RM (slike 6 i 7).



Sl. 6 – Uticaj potapanja akrilata u vodeno kupatilo na sobnoj temperaturi na koncentraciju rezidualnog monomera kod Triplex Hota



Sl. 7 – Uticaj potapanja akrilata u vodeno kupatilo na sobnoj temperaturi na koncentraciju rezidualnog monomera kod Bioeryla RN

Diskusija

U toku polimerizacije akrilata zaostaje izvesna količina RM. Kao primarni iritans i potencijalni alergen RM može prouzrokovati inflamacijske promene na koži i sluzokoži usne duplje. Količina RM zavisi od tipa akrilata, kao i od uslova polimerizacije.

Dobijeni rezultati ukazuju na znatno veće vrednosti RM kod hladnopolimerizujućih akrilata. Vrednosti koncentracije RM nakon tople polimerizacije kretale su se u granicama tolerancije (0,59–0,86%), dok su te vrednosti kod hladnopolimerizujućih akrilata bile znatno više (9,1–11%). Manja koncentracija RM kod topopolimerizujućih akrilata može se objasniti polimerizacijom na višim temperaturama, posebno ukoliko su one bliske tački ostakljivanja (T_g) polimera (97 do 115° C)^{14,15}. Polimerizacija materijala na višim temperaturama kompletnija je zahvaljujući većoj pokretljivosti molekula monomera i njihovoj neutralizaciji^{16,17}. Manja mobil-

nost molekula RM na temperaturi polimerizacije hladnopolimerizujućih akrilata (oko 70° C) rezultira većom koncentracijom RM¹⁸. Slabija polimerizacija i veća poroznost hladnopolimerizujućih akrilata čine ih toksičnijim u odnosu na topopolimerizujuće akrilate^{5,8,19–22}.

Razlike u koncentraciji RM koje su se u ovom radu javile između ispitivanih hladnopolimerizujućih akrilata mogu se dovesti u vezu sa razlikama u koncentraciji hemijskih aktivatora. Harrison i Huggett²³ ukazali su da prisustvo tercijarnih amina, kao hemijskih inicijatora polimerizacije, dovodi do manje efikasne reakcije u njenom završnom stadijumu. Nasuprot tome, Jorge i sar.²⁴ utvrdili su da prisustvo etilenglikoldimetakrilata (EGDMA), usled prostornog povezivanja lanaca umreživačem i rigidnosti nastalog akrilatnog polimera, smanjuje završnu konverziju monomera u akrilatima, čime povećava količinu prisutnog RM u umreženim akrilatima kakav je *Triplex Cold*.

U cilju smanjenja koncentracije RM i poboljšanja kvaliteta akrilata za bazu proteze ispitivan je uticaj različitih postpolimerizacionih metoda.

Dobijeni rezultati ukazuju na smanjenje količine RM u uzorcima hladnopolimerizujućih akrilata naknadno polimerizovanim u vodenom kupatilu i mikrotalasnoj peći, što je u saglasnosti sa nalazima drugih autora^{4,8,22}.

Blagojević i Murphy³ utvrdili su da mikrotalasno zračenje hladnopolimerizujućeg akrilata smanjuje nivo RM za blizu 25%, što može imati uticaj na njegove fizičke karakteristike. Naime, zagrevanje koje se javlja u toku mikrotalasnog zračenja najverovatnije dovodi do ponovnog pokretanja lančane polimerizacije, čime se veći broj monomernih jedinica uključuje u strukturu polimera. Međutim, smanjenje količine RM može biti posledica i njegovog lakog isparavanja u mikrotalasnoj peći²². Nasuprot njima, Jorge i sar.¹⁶ ukazuju na smanjenje količine RM nakon potapanja uzoraka u toplu vodu, ali ne i nakon mikrotalasnog zračenja. Za neuspeh mikrotalassne postpolimerizacije ovi autori okrivljuju vezivanje u suvim uslovima i nemogućnost hidrolize zaostalog monomera ili njegove difuzije u vodeno okruženje. Značajno smanjenje koncentracije RM nakon postpolimerizacije hladnopolimerizujućih akrilata preporučuje ove metode u cilju poboljšanja mehaničkih i fizičkih osobina ovih materijala i njihove biokompatibilnosti.

Ispitivan je i efekat potapanja akrilata u vodu, u cilju smanjenja koncentracije RM. Dokazano je da se na ovaj način postiže smanjenje koncentracije RM kod hladnopolimerizujućih akrilata, što se može objasniti na više načina. Manja koncentracija RM može biti posledica njegove difuzije u vodenu sredinu. Difuzija je uslovljena temperaturom, tj. povećanje temperature vode smanjuje koncentraciju RM^{16,19}. Smanjenje koncentracije RM nakon potapanja u vodu može biti i posledica naknadne polimerizacije akrilata. Kako i polimerizacija zavisi od temperature, nivo RM će se smanjiti zagrevanjem vodenog kupatila. Smanjenje koncentracije RM može se objasniti i njegovom hidrolizom do metakrilne kiseline, kojoj se, takođe, pripisuju citotoksični efekti²⁰.

Najveće smanjenje koncentracije RM kod hladnopolimerizujućih akrilata uočeno je jedan dan nakon potapanja

uzoraka. Koncentracija RM opadala je upravo srazmerno vremenu. Dobijeni rezultati su u korelaciji sa rezultatima Vallitu i sar.²², koji veće oslobađanje RM iz uzoraka hladno-polymerizujućih akrilata objašnjavaju višim inicijalnim sadržajem i poroznijom strukturom ove vrste materijala.

Zaključak

Veća koncentracija RM uočena je u hladnopolymerizujućim akrilatima, ali je postpolymerizacioni tretman u vodenom kupatilu na 100° C i u mikrotalasnoj peći doveo do smanjenja koncentracije RM.

Nakon polymerizacije toplopolymerizujućih akrilata postoji visok nivo konverzije monomera, te su postpolymerizacioni tretmani u cilju poboljšanja kvaliteta ove vrste materijala nepotrebni.

U cilju smanjenja koncentracije RM preporučuje se potapanje nove, a posebno reparirane akrilatne nadoknade, u vodu sobne temperature pre upotebe, u trajanju od jednog do sedam dana.

Zahvalnica

Ovaj rad je urađen u okviru projekta ON 145072, koji finansira Ministarstvo za nauku i tehnologiju Republike Srbije.

L I T E R A T U R A

1. Bartolini JA, Murchison DF, Wofford DT, Sarkar NK. Degree of conversion in denture base materials for vared polymerization techniques. *J Oral Rehabil* 2000; 27(6): 488–93.
2. Frazier RQ, Byron RT, Osborne PB, West KP. PMMA: an essential material in medicine and dentistry. *J Long Term Eff Med Implants* 2005; 15(6): 629–39.
3. Blagojević V, Murphy VM. Microwave polymerization of denture base materials. A comparative study. *J Oral Rehabil* 1999; 26(10): 804–8.
4. Yunus N, Harrison A, Huggett R. Effect of microwave irradiation on flexural strength and residual monomer levels of acrylic resin repair material. *J Oral Rehabil* 1994; 21(6): 641–8.
5. Dogan A, Bek B, Cevik NN, Usanmaz A. The effect of preparation conditions of acrylic denture base materials on the level of residual monomer, mechanical properties and water absorption. *J Dent* 1995; 23(5): 313–8.
6. Azçurri MJ, Cortizo MS, Alessandrini JL. Effect of curing conditions on the properties of an acrylic denture base resin microwave-polymerized. *J Dent* 2003; 31(7): 463–8.
7. Vallitu PK, Ruyter IE, Büyüknılmaz S. Effect of polymerization temperature and time on the residual monomer content of denture base polymers. *Eur J Oral Sci* 1998; 106(1): 588–93.
8. Urban VM, Machado AL, Oliveira RV, Vergani CE, Pavarina AC, Cass QB. Residual monomer of reline acrylic resins. Effect of water-bath and microwave post-polymerization treatments. *Dent Mater* 2007; 23(3): 363–8.
9. Pfeiffer P, Rosenbauer EU. Residual methyl methacrylate monomer, water sorption, and water solubility of hypoallergenic denture base materials. *J Prosthet Dent* 2004; 92(1): 72–8.
10. Lung SY, Darvell BW. Minimization of inevitable residual monomer in denture base acrylic. *Dent Mater* 2005; 21(12): 1119–28.
11. Lung SY, Darvell BW. Methyl methacrylate monomer-polymer equilibrium in solid polymer. *Dent Mater* 2007; 23(1): 88–94.
12. Flether AM, Purnaveja S, Amin WM, Ritchie GM, Moradians S, Dodd AW. The level of residual monomer in self-curing denture-base materials. *J Dent Res* 1983; 62(2): 118–20.
13. Dentistry – Denture base polymers. ISO FDIS 1567:1998. Available from: http://www.techstreet.com/cgi-bin/detail?product_id=1162508
14. Mudarra M, Diaz-Calleja R, Belana J, Canadas JC, Sellares J, Sanchez MJ. Sublinear dispersive conductivity in polymethyl methacrylate at temperatures above the glass transition. *Polymer* 2004; 45(8): 2737–42.
15. Takahara K, Saito H, Inoue T. Physical aging in poly (methyl methacrylate) glass: densification via density fluctuation. *Polymer* 1999; 40(13): 3729–33.
16. Jorge JH, Giampaolo ET, Vergani CE, Machado AL, Pavarina AC, Carlos IZ. Effect of post-polymerization treatments on cytotoxicity of two denture base acrylic resins. *J Appl Oral Sci* 2006; 14(3): 203–7.
17. Bayraktar G, Duran O, Bural C, Guvener B. Effects of water storage of E-glass fiber reinforced denture base polymers on residual methyl methacrylate content. *J Biomed Mater Res Part B: Appl Biomater* 2004; 70B: 161–6.
18. Jorge JH, Giampaolo ET, Machado AL, Pavarina AC, Carlos IZ. Biocompatibility of denture base acrylic resins evaluated in culture of L929 cells, effect of polymerisation cycle and post-polymerisation treatments. *Gerodontology* 2007; 24(1): 52–7.
19. Campanha NH, Pavarina AC, Giampaolo ET, Machado AL, Carlos IZ, Vergani CE. Cytotoxicity of hard chairside reline resins: Effect of microwave irradiation and water bath postpolymerization and water bath postpolymerization treatments. *Int J Prosthodont* 2006; 19(2): 195–201.
20. Koda T, Tsuchiya H, Yamauchi M, Ohtani S, Takagi N, Kawano J. Leachability of denture-base acrylic resins in artificial saliva. *Dent Mater* 1990; 6(1): 13–6.
21. Vallitu PK, Ruyter IE, Wofford DT, Sarkar NK. Degree of conversion in denture base materials for vared polymerization techniques. *J Oral Rehabil* 2000; 27(6): 488–93.
22. Vergani CE, Seo RS, Pavarina AC, dos Santos Nunes Reis JM. Flexural strength of autopolymerizing denture reline resins with microwave postpolymerization treatment. *J Prosthet Dent* 2005; 93(6): 577–83.
23. Harrison A, Huggett R. Effect of the curing cycle on residual monomer levels of acrylic denture base polymers. *J Dent* 1992; 20(6): 370–4.
24. Jorge JH, Giampaolo ET, Vergani CE, Machado AL, Pavarina AC, Carlos IZ. Cytotoxicity of denture base resins: effect of water bath and microwave postpolymerization heat treatments. *Int J Prosthodont* 2004; 17(3): 340–4.

Rad primljen 23. IX 2008.



Biopsija sentinel limfnog čvora kod karcinoma dojke

Sentinel lymph node biopsy in breast neoplasms

Milan Višnjić, Predrag Kovačević, Goran Đorđević

Klinički centar, Hirurška klinika, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/cilj. Sentinel nodus (SN) je prvi drenažni nodus na putu limfatičke drenaže od mesta malignog tumora. Poslednjih desetak godina sentinel nodusna biopsija (SNB) uvedena je kao alternativa disekciji aksile kod karcinoma dojke. Naime, kod bolesnika sa negativnim nalazom SNB (sentinel nodus nije zahvaćen malignim procesom) ne preporučuje se disekcija aksile. Cilj ovog rada bio je da ukaže na indikacije za SNB i principe SNB, kao i da prikaže naša prva iskustva. **Metode.** U periodu od 2004. do 2008. godine u Kliničkom centru u Nišu urađeno je 78 SNB kod 75 (72 ženskog i 3 muškog pola) bolesnika sa karcinomom dojke. Indikacije za SNB bile su T1-2, N0 po TNM (*Tumor Nodus Metastasa*) klasifikaciji. Kod svih bolesnika prvo je rađena limfoscintigrafija, a zatim SNB duplim kontrastom (metilen *blue* i tehnecijum – Tc-99m). Kod 57 bolesnika (73%) verifikovan je jedan a kod 21 (26,9%) dva SN. **Rezultati.** Kod 58 (74,3%) sentinel biopsija, SN patohistološka analiza bila je negativna, tj. u SN nisu nađene metastaze karcinoma. U ovoj grupi bolesnika disekcija aksile nije rađena kod 47 (81%) SNB. Kod ostalih 11 (18,9%), nakon SNB rađena je disekcija limfnih čvorova I i II reda aksile, bez obzira na to da li su u SN nađene metastaze ili ne. Svi bolesnici praćeni su u periodu od šest meseci do godinu dana nakon operacije i nije verifikovana progresija bolesti. **Zaključak.** Biopsija sentinel nodusa predstavlja prihvatljivu metodu dijagnostike karcinoma dojke i dobru alternativu limfonodusnoj disekciji aksile, ukoliko u SN nema metastaza. Tehnika je relativno jednostavna, ali zahteva timski rad iskusnih lekara specijalista - hirurga, specijaliste nuklearne medicine i anesteziologa. Naša prva iskustva ukazuju na visoku pouzdanost metode kod dobro odabranih bolesnika i sa dobro uvežbanim timom lekara.

Ključne reči:

dojka, neoplazme; neoplazme, određivanje stadijuma; limfni čvorovi, stražarski, biopsija; dijagnostičke tehnike, radioizotopske.

Abstract

Background/Aim. Sentinel node (SN) is the first draining node from the malignant tumor site. In the last decade, sentinel node biopsy (SNB) has been introduced as an alternative to axillary dissection in breast cancer. In patients with negative SNB (sentinel node uninvolved with malignancy) axillary dissection is not recommended. The aim of this study was defining the indications for SNB, and SNB principles, as well as the survey of our first experiences. **Methods.** In the period from 2004 to 2008, we performed 78 SNBs in 75 patients (72 females, 3 males) with breast cancer. Indications for SNB were T1-2 and N0 lesions according to TNM classification (Tumor, Nodus Metastasis). In all cases, lymphoscintigraphy was done first, and then SNB with double contrast (methylene blue and technetium – Tc-99). In 57 (73%) cases, one SN was confirmed, and in 21 (26.9%) 2 nodes. **Results.** In 58 (74.3%) SNB, SN pathohistology was negative, ie. there were no cancer metastases. In this group of patients, axillary dissection was not done in 47 (81%) SNB. In the remaining 11 (18.9%), lymphonodal dissection level I and II was done after SNB, regardless of the presence or no presence of metastases within SN. All the cases were monitored from six months to one year of the operation and disease progression was not observed. **Conclusion.** Sentinel node biopsy is an acceptable method of breast cancer diagnosis and a good alternative to lymphonodal dissection if there are no metastases within SN. The technique is relatively simple, but requires team work of experienced specialists: surgeons, nuclear medicine specialists and anesthesiologists. Our first experiences suggest a high degree of reliability of the method in selected patients and with well trained team of doctors.

Key words:

breast neoplasms; neoplasm staging; sentinel lymph node biopsy; diagnostic techniques, radioisotope.

Uvod

U proteklih nekoliko godina, biopsija sentinel limfnog nodusa (*sentinel lymph node biopsy* – SNB) uvedena je kao alternativa disekciji regionalnih limfnih nodusa (čvorova).

Naime, sentinel nodus (SN) predstavlja prvi drenažni nodus (limfni čvor stražar) na putu direktnog limfatičnog dreniranja od mesta malignog tumora. Logično je pretpostaviti da su upravo ti nodusi prvi zahvaćeni malignim metastatskim procesom kod limfatičkog širenja malignog tumora. Obično je

to jedan limfni čvor, mada mogu biti dva, pa i više. Određivanje limfnog nodusa stražara i biopsija istog daje hirurgu na uvid status regionalnog limfnog drenažnog područja, tj. odgovor na pitanje da li su regionalni limfni nodusi zahvaćeni metastatskim procesom ili ne. Na osnovu ove činjenice donosi se odluka o tretmanu regionalnih limfnih nodusa, tj. da li treba raditi disekciju regionalnog limfnog drenažnog područja ili ne.

Biopsija sentinel nodusa prvobitno je opisana kod karcinoma penisa 1977. godine, kasnije formalizovana kod melanoma 1992. godine i karcinoma dojke 1994. godine¹⁻³. U ovom radu prikazani su osnovni principi i tehnika sentinel biopsija, u prvom redu kod karcinoma dojke.

Poznata je činjenica da je dominantna limfna drenaža dojke ka aksilarnim limfnim čvorovima (97%), a samo u nekoliko procenata (3%) ka lancu limfnih čvorova duž unutrašnje mamarne arterije⁴. Veliki broj studija od 1970. do 1980. godine pokazao je da su veličina tumora dojke i status limfnih nodusa aksile najvažniji indikatori kod karcinoma dojke⁵. Limfonodusni status aksile važan je u prognostičkom i terapijskom smislu. Zbog toga se mora imati u vidu njihov status tj. da li su limfni nodusi aksile zahvaćeni malignim procesom, kao i broj zahvaćenih limfnih nodusa. Aksilarna limfonodusna disekcija (ALND), odnosno disekcija aksile još uvek predstavlja „zlatni standard“ u detekciji zahvaćenosti aksilarnih limfnih nodusa i određivanja broja zahvaćenih nodusa⁶. Međutim, disekcija aksile praćena je značajnim morbiditetom, sa stopom akutnih komplikacija od 20–30% i istom stopom hroničnog limfedema ruke⁶. Zbog navedenog morbiditeta rutinska disekcija aksile nema značajnijeg utemeljenja kod bolesnika sa malim rizikom od metastaze u limfne noduse aksile, ali za sada nema adekvatnih neinvazivnih metoda za procenu statusa aksilarnih limfnih nodusa. Fizičkim pregledom i radiološkim metodama (mamografija, kompjuterizovana tomografija, ultrazvuk) ne postiže se nivo preciznosti neophodan za donošenje kliničke odluke.

Tehnika SNB zasniva se na konceptu da status limfnog čvora stražara – sentinel nodusa (prvog nodusa u regionalnom limfonodusnom području koji drenira primarni tumor) odražava status celog limfonodusnog područja. Mapiranje sentinel nodusa prvi je korak u SNB, a može biti urađeno bojom, radioaktivnim obeleživačem i kombinacijom boje i radioaktivnog obeleživača. Od boja najčešće se koristi plava (Bleue Patene, francuske proizvodnje, izosulfan plavo - Lymphazurin), a od radioobeleživača tehnećijum – Tc-99m. Preoperativna limfoscintigrafija preporučuje se ako je primarni tumor u medijalnim kvadrantima (da se utvrdi put limfne drenaže tog regiona), jer postoji mogućnost da se tumori ovog regiona dreniraju u limfno područje duž unutrašnje mamarne arterije.

Biopsija sentinel nodusa sa korišćenjem boje radi se tako što se u toku operacije ili neposredno pre operacije ubrizga 2–5 mL vitalne boje uz tumorsku masu ili intradermalno iznad tumora. Nakon 5–15 minuta pravi se transverzalna incizija neposredno ispod dela aksile obraslog dlakama. Tupom disekcijom identifikuje se plavo obojeni limfni put koji se prati do detekcije plavo obojenog limfnog čvora – sentinel nodusa. Ako se identifikuje više obojenih limfnih puteva,

prati se svaki ponaosob i oni se obično na kraju ulivaju u jedan isti, eventualno u dva plava nodusa. Obojeni limfni nodus ili nodusi potom se ekstirpiraju i šalju na biopsiju *ex tempore*. Stopa senzitivnosti ove metode je 65–93%^{6,8}.

Mapiranje radioaktivnim obeleživačem izvodi se ubrizgavanjem radioobeleživača u blizini tumora, prethodnog dana, a najmanje osam sati pre operacije. Dinamička limfoscintigrafija izvodi se odmah po aplikovanju trejsera, praćeno ranom i kasnom (12-16h) prednjom i lateralnom trominutnom statičkom scintigrafijom. Zona sa najvećim brojem impulsa koja odgovara vizuelizovanom sentinel limfnom nodusu na kasnoj limfoscintigrafiji označava se kao mesto gde je sentinel nodus najbliži koži. Iznad te zone pravi se poprečna incizija na koži, a SN je obično nodus sa najvećim apsolutnim brojem impulsa koji se registruje preko sonde na gama kameri i taj nodus se ekstirpira. Nakon ekstirpacije SN, *in vivo* sondom procenjuje se radioaktivnost preostalih limfnih čvorova aksilarnog područja i ukoliko je broj impulsa visok, nastavlja se sa traženjem dodatnih SN. Posle ekstirpacije SN, radioaktivnost aksilarnog limfnog područja ne bi trebalo da prelazi normalne vrednosti. Stopa senzitivnosti metode kreće se u rasponu 97–100%^{6,7}.

Kombinovanjem boje i radioobeleživača postiže se sto procentna detekcija SN⁹.

Većina autora smatra da bi SNB trebalo raditi kod bolesnika sa tumorima veličine T1, T2 i klinički negativnom aksilom, a da je kontraindikovana kod bolesnika sa klinički pozitivnom aksilom, kod bolesnika sa multicentričnim tumorom, kod trudnica, kod jako starih, kod bolesnika kod kojih je prethodno rađena operacija na dojkama ili aksili i kod bolesnika sa duktusnim karcinomom *in situ*^{6,10,11-14}.

Metode

Biopsija sentinel nodusa je metoda koja je uvedena u kliničku praksu u Hirurškoj klinici u Nišu 2004. godine. U periodu od 2004. do 2008. godine SNB rađena je kod 72 bolesnice i tri bolesnika sa karcinomom dojke. Kod tri bolesnice rađena je obostrana SNB, tako da je ukupno urađeno 78 intervencija.

Svi bolesnici su preoperativno pregledani od strane Konzilijuma za dojkicu i na osnovu kliničkog i ultrazvučnog nalaza predložena je SNB. Indikacije za SNB bile su strogo definisane i rađene su samo kod bolesnika kod kojih kliničkim pregledom i ultrazvučnim nalazom nisu verifikovani uvećani limfni čvorovi aksile. Veličina tumora takođe, uticala je na odluku. Kod 71 bolesnika (94,6%) tumor je bio veličine prečnika do 2 cm, a samo kod četiri bolesnika (5,3%) veći od 2 cm.

Kod svih bolesnika rađena je limfoscintigrafija i SNB, s tim što je kod tri rađena SNB obostrano zbog prisustva tumora u obe dojke. Sve SNB rađene su sa duplim kontrastom – metilen blue i tehnećijum - Tc-99m (slike 1–5).

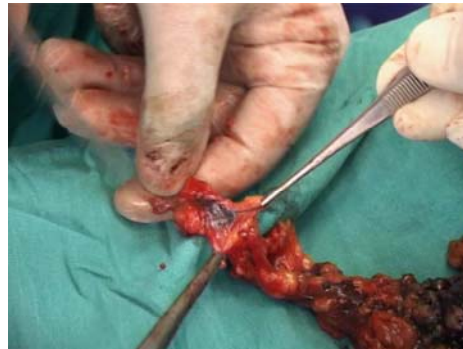
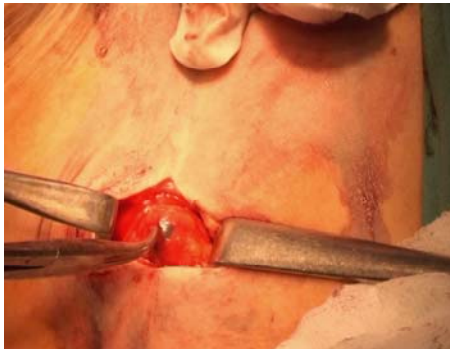
Kod prvih 15 bolesnika nakon ekstirpacije sentinel nodusa, u istom operativnom aktu rađena je i disekcija limfnih čvorova aksile I i II reda da bi potvrdili egzaktnost metode i naše ovladavanje tehnikom SNB. Kod ostalih 60 bolesnika nakon SNB nije rađena disekcija aksile ukoliko je SN bio negativan.



Sl. 1 – Ubrizgavanje boje za određivanje limfnog čvora stražara



Sl. 2a, b – Sondom gama kamere određujemo mesto sa najvećim brojem impulsa u predelu aksile (na tom mestu se pravi rez i pristupa sentinel nodusu); na displeju gama kamere registruje se veliki broj impulsa



Sl. 3a, b – Sentinel nodus obeležen bojom; primarni tumor ekstirpiran zajedno sa sentinel nodusom (limfni čvor i limfni put koji ide prema limfnom čvoru obeleženi su bojom)



Sl. 4a, b – Sondom gama kamere proverava se broj impulsa i potvrđuje da ekstirpirani limfni čvor predstavlja sentinel nodus; na displeju gama kamere evidentan visoki broj impulsa koji ukazuje da je ekstirpirani nodus – sentinel nodus



Sl. 5a – Operacija završena; b – kontrola sondom u predelu aksile ukazuje na to da nema impulsa (sentinel nodus je odstranjen)

Rezultati

Struktura bolesnika po polu i starosti prikazana je na tabeli 1.

Diskusija

U proteklih nekoliko godina SNB je uvedena kao alternativa disekciji aksile i postala je sastavni deo dijagnostike

Tabela 1

Struktura bolesnika po polu i starosti

Godine starosti	Ženski* pol	Muški* pol	Obostrana SNB (ženski pol)	Ukupno
31 – 40	4 (5,3%)	0	0	4 (5,3%)
41 – 50	14 (18,6%)	0	0	14 (18,6%)
51 – 60	32 (42,6 %)	1 (1,3%)	2 (2,6%)	35 (46,6%)
61 – 70	16 (21,3%)	2 (2,6%)	1 (1,3%)	19 (25,3%)
Preko 70	3 (4,0%)	0,0	0	3 (4,0%)
Ukupno	69 (92,0%)	3 (4%)	3 (4%)	75 (100,0%)

SNB – biopsija sentinel limfnog nodusa

* Jednostrana SNB

Ukupan broj urađenih SNB bio je 78. Kod 57 bolesnika (73%) verifikovan je jedan SN a kod 21 (26,9%) dva nodusa. Kod jedne bolesnice SN nije verifikovan limfoscintigrafski, pa SNB nije rađena i ta bolesnica nije prikazana u ovom radu.

Od ukupnog broja bolesnika (78), disekcija aksile nije rađena kod 47 (60,2%) i pored činjenice da je kod 58 (74,3%) sentinel biopsija patohistološka analiza SN bila negativna (u SN nisu nađene metastaze karcinoma). Kod preostalih 11 (14,1%), bolesnica koje su operisane 2004. i u prvoj polovini 2005. godine, nakon SNB rutinski je rađena disekcija limfnih čvorova aksile I i II reda, bez obzira na to da li su u SN nađene metastaze ili ne. Kod svih 11 bolesnika u definitivnom patohistološkom nalazu nisu nađene metastatske promene, što ukazuje na to da je ekipa dobro uvežbala tehniku određivanja sentinel nodusa.

Od neposrednih komplikacija u grupi od 31 bolesnika kod kojih je rađena disekcija aksile, verifikovano je stvaranje seroma kod šest bolesnika (19,3%) i lokalna infekcija kod tri (9,6%) bolesnika. Ove komplikacije rešene su konzervativnim lečenjem. U grupi od 47 bolesnica kod kojih je rađena samo SNB bez disekcije aksile, od neposrednih komplikacija verifikovana je samo lokalna infekcija kod dva bolesnika (4,2%), koja je sanirana antibiotskom terapijom.

Svi bolesnici praćeni su u periodu od šest meseci do godinu dana nakon operacije i progresija bolesti nije verifikovana.

karcinoma dojke. Dobro uvežbana tehnika detektovanja SN i dobar odabir bolesnika preduslovi su za uspešnu SNB.

Značajno je napomenuti da kod svih nabrojanih tehnika detekcije SN postoji mogućnost prisustva metastaza van verifikovanog sentinel nodusa (*non-SN*). Zbog navedene činjenice rađene su studije u kojima je nakon sentinel biopsije vršena disekcija I i II reda limfnih nodusa aksile, potom studije u kojima je pored SN rađena ekscizija još narednih 4–5 limfnih nodusa i dokazano je da prisustvo metastaza van SN ispod 1% (ukoliko u SN nisu nađene metastaze)^{5,6,7,10}. Ovi podaci iz literature potvrđuju hipotezu da SN predstavlja prvi drenažni nodus na putu limfatičnog širenja karcinoma dojke i odražava status celog limfonodusnog područja aksile, što svakako opravdava primenu sentinel biopsija u kliničkom radu^{6,11,12}. Zbog navedenih podataka u našoj klinici kod prvih 15 bolesnika rađena je SNB i disekcija I i II reda limfnih čvorova aksile u istom operativnom aktu nezavisno od patohistološkog nalaza SN. Ovakav pristup imao je za cilj da se proverí valjanost tehnike SNB i da se potvrdi hipoteza o prvom drenažnom nodusu ili drenažnim nodusima. Naša skromna iskustva na 15 bolesnika pokazala su da smo tehniku usvojili i da SNB daje pravu sliku statusa limfonodusnog područja aksile. Naime, kod svih SNB kod kojih su SN bili negativni, nisu nađene metapromene ni u ostalom delu limfonodusnog područja aksile. Ovi rezultati ukazuju i na činjenicu da je urađen dobar odabir bolesnika za SNB. Naime, u donošenju odluke o SNB poštovali smo indikacije i principe SNB.

Kod bolesnika sa klinički pozitivnom aksilom nismo radili SNB jer limfni nodusi zahvaćeni metastatskim procesom mogu biti blokirani, te mogu sprečiti precizno mapiranje i time usloviti lažnonegativni rezultat. Kod ovih bolesnika, ultrazvuk i biopsija limfonodusa finom iglom mogu pomoći u odluci kako postupiti sa aksilom, da li raditi disekciju aksile ili ne.

Određivanje stadijuma u aksili sentinel biopsijom kod bolesnika kod kojih je prethodno sprovedena hemioterapija pokazala je visoki stepen lažnonegativnih rezultata – od 12 do 38%. Ova činjenica ukazuje na nepouzdanost SNB kod ove grupe bolesnika. Međutim, ukoliko se u ovu grupu bolesnika ne svrstaju oni sa inflamatornim karcinomom dojke, stopa lažnonegativnih rezultata neuporedivo je niža. Zbog toga, pojedini autori preporučuju SNB kod neinflamatornih karcinoma dojke i nakon hemioterapije⁵. Kod bolesnika u prikazanoj seriji SNB nisu rađene kod onih kod kojih je već započeta ili završena hemioterapija.

Kod većine bolesnika sa tumorom dojke manjim od 2 cm indikovana je SNB. Incidencija limfonodusnih metastaza raste sa veličinom tumora, ali, u principu, veličina tumora ne bi trebalo da bude kontraindikacija za SNB, ako su limfni čvorovi aksile klinički negativni. Zbog navedenih činjenica logična je posledica da je samo kod 4 (5,3%) naša bolesnika sa tumorom većim od 2 cm rađena SNB.

SNB nije rađena kod bolesnika sa multicentričnim tumorima i kod trudnica: kod multicentrične bolesti, zbog mogućnosti drenaže u više limfnih čvorova, a u trudnoći zbog mogućeg zračenja radioobeleživača, na šta ukazuju i druga saopštenja^{12,13}. Međutim, Morita i sar.¹⁴ navode da je izlaganje fetusa Te-99m neznatno i da ne treba da predstavlja kontraindikaciju za limfoscintigrafiju i SNB. Nekoliko studija saopštava da je SNB uspešnija kod mladih žena. Smatra se da su degenerativne promene u dojci razlog lošijih rezultata kod starijih bolesnika^{12,13}. Svakako, starost bolesnika nije kontraindikacija za SNB, ali, zbog navedenih stavova u

prikazanoj seriji samo, su tri (4%) bolesnika bila starija od 70 godina.

Neki autori smatraju da prethodne operacije u aksili mogu poremetiti limfnu drenažu, te da uspešno mapiranje aksilarnih limfatika nije moguće. Međutim, postoje saopštenja, ali na manjoj seriji bolesnika, da je mapiranje limfatika aksile validno ako iz aksile nije odstranjeno više od devet limfnih čvorova¹². Prethodno rađena operacija na dojci ili aksili bila je kontraindikacija za SNB.

Duktusni karcinom *in situ* ima mali ili nikakav metastatski potencijal, te većina autora smatra da je disekcija aksile nepotrebna. Međutim, postoje mišljenja da je SNB opravdana kod ovih bolesnika ako je pri patohistološkom pregledu tumora nađena mikroinvazija¹².

Biopsiju SN treba da izvodi tim iskusnih lekara koji čine: hirurg, radiolog, specijalista nuklearne medicine, patolog i, naravno, odluka za sentinel biopsiju mora biti konzilijarno donešena. Ova činjenica svakako je prvi uslov za uspešnu SNB, zbog čega smo prvo formirali tim za SNB, a zatim započeli ovu proceduru. Sa prvim rezultatima možemo biti zadovoljni, jer kod 47 bolesnika nije rađena disekcija aksile, a u postoperativnom periodu od 6 meseci do godinu dana nije bilo progresije bolesti.

Zaključak

Iskusan multidisciplinarni tim od ključnog je značaja u izvođenju SNB. Osnovni uslov za SNB je klinički negativna aksila – nepalpabilni limfni nodusi.

Naš stav je da svaki hirurg mora početi SNB sa istovremenom aksilarnom disekcijom I i II nivoa limfnih čvorova aksile, bez obzira na to da li je SNB pozitivna ili negativna. Nakon postignutih pozitivnih iskustava, treba započeti sa SNB kao definitivnom hirurškom procedurom.

SNB ne treba raditi u slučajevima u kojim su limfni nodusi aksilarnog regiona pozitivni, kod gravidnih žena i žena u laktaciji.

L I T E R A T U R A

1. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer* 1977; 39(2): 456–66.
2. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, et al. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg* 1992; 127(4): 392–9.
3. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. *Ann Surg* 1994; 220(3): 391–8.
4. Nikolić S, Oprić M. Breast proliferative diseases. Beograd: Commerce Print; 1990. (Serbian)
5. Trocha SD, Giuliano AE. Sentinel node in the era of neoadjuvant therapy and locally advanced breast cancer. *Surg Oncol* 2003; 12(4): 271–6.
6. Hsueh EC, Giuliano AE. Sentinel lymph node technique for staging of breast cancer. *The Oncologist* 1988; 3(3): 165–70.
7. Barmwell JM, Arredondo MA, Kollmorgen D, Gibbs JF, Lamonica D, Carson W, et al. Sentinel node biopsy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(2): 126–30.
8. Imoto S, Wada N, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S, Moriyama N. Sentinel node biopsy for breast cancer patients in Japan. *Bio-med Pharmacother* 2002; 56 Suppl 1: 192s–5s.
9. Albertini JJ, Lyman GH, Cox C, Yeatman T, Balducci L, Ku N, et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in the patient with breast cancer. *JAMA* 1996; 276(22): 1818–22.
10. Leidenius M, Krogerus L, Toivonen T, Leppänen E, von Smitten K. The sensitivity of axillary staging when using sentinel node biopsy in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29(10): 849–53.
11. Gennari R, Rotmensz N, Perego E, dos Santos G, Veronesi U. Sentinel node biopsy in elderly breast cancer patients. *Surg Oncol* 2004; 13(4): 193–6.
12. Krontiras H, Bland KI. When is sentinel node biopsy for breast cancer contraindicated? *Surg Oncol* 2003; 12(3): 207–10.
13. Stearns V, Ewing CA, Slack R, Penannen MF, Hayes DF, Tsangaris TN. Sentinel lymphadenectomy after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer may reliably represent the axilla except for inflammatory breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9(3): 235–42.
14. Morita ET, Chang J, Leong SP. Principles and controversies in lymphoscintigraphy with emphasis on breast cancer. *Surg Clin North Am* 2000; 80(6): 1721–39.

Rad primljen 25. IX 2008.



Utilization of psychiatric drugs in Serbia

Upotreba psihofarmaka u Srbiji

Nevena Divac*, Zoran Todorović*, Radan Stojanović*, Zorica Nešić*, Miroslava Jašović-Gašić†, Dušica Lečić-Toševski‡, Aleksandar Jovanović†, Milica Prostran*

University of Belgrade, School of Medicine, *Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, Belgrade; †Institute of Psychiatry, Belgrade; ‡Institute of Mental Health, Belgrade, Serbia

Ključne reči:
lekovi, korišćenje; psihotropni lekovi;
farmakoepidemiologija.

Key words:
drug utilization; psychotropic drugs;
pharmacoepidemiology.

Introduction

Drug utilization has been defined by the World Health Organization (WHO) as the „marketing, distribution, prescription and the use of drugs in a society, with a special emphasis on the resulting medical, social, and economic consequences“¹. Drug utilization studies are usually aimed at drug use-related problem detection and quantification. These studies may be quantitative (with the objective to quantify drug usage at various levels of health-care system), or qualitative (L) (which assess the appropriateness of drug utilization)^{2,3}.

Utilization of psychiatric drugs is often a subject of drug utilization studies. Increasing researchers' interest in prescribing and utilization of psychiatric drugs is noted worldwide⁴⁻⁸. It is understandable, bearing in mind that these drugs are, maybe more than other pharmacotherapeutic groups, related to different epidemiologic, social and economic variables. It is usually a high rate of prescribing of certain psychiatric drugs, as well as self-medication (e.g. with benzodiazepines) that causes concern, as well as the consequences of such practice: development of tolerance and addiction, drug abuse, and increased treatment costs.

Over the last decade in Serbia several drug utilization studies on the usage of psychiatric drugs have been conducted. These studies have addressed certain major issues: drug use patterns, prescribing behavior, gaps between guidelines and actual utilization and factors responsible for polypharmacy. Both, quantitative and qualitative aspects of psychiatric drugs use have been analysed using up-to-date methodology. Such a modern methodological approach enables comparison of the data from Serbian studies with the data

from other countries, thus pointing out certain prescribers' habits and/or patients' preferences that are characteristic for our milieu.

Methodology of drug utilization studies

Quantitative drug utilization studies can be conducted on different levels: national, regional, local or institutional⁹. The data essential for these studies can be obtained from different sources, depending on the purpose of the study. In general, the ideal is a number of patients in a defined population who ingest a drug of interest during a particular time frame^{9,10}. For qualitative studies, it is required to identify a proportion of patients who consummate a drug in a certain manner, of all those who receive that drug in that time frame. In many countries, even in most developed ones, such data are not easy to obtain. Just a few countries have developed databases that provide data on drug prescribing and morbidity (so-called "diagnosis-linked" data): e.g. the General Practice Research Database (GPRD), in the United Kingdom, is the world's largest computerised database of anonymised longitudinal medical records from primary care¹¹. The majority of available data sources are not diagnosis-linked: drug sales data, medical insurance data, samples of prescriptions or data from hospital pharmacies and patients' records. Therefore, many studies worldwide have some limitations regarding reliability of the data. However, some data sources, like wholesale data (from drug manufacturers), even if not entirely accurate, in general provide trustworthy insight in drug consumption in a certain population.

In Serbia, drug utilization studies in general rely on manufacturers' data on wholesale (for population-based studies), or the data from patients' records and/or hospital pharmacies (hos-

pital-based research)^{8,12-15}. Since 2004, the Medicines and Medical Devices Agency of Serbia has been publishing "Annual reports of the trade and consumption of the medicinal products"¹⁶. These publications comprise data on drugs wholesale and distribution, as well as calculated rates on drug consumption per 1 000 inhabitants of Serbia per day, thus becoming essential instrument for pharmacoepidemiologic studies.

One of the major problems of drug utilization studies is standardization of raw data (number of drug packages consummated, number of dosage forms, milligrams etc.) into comparable units. This problem was recognized in the 1960s, when drug utilization studies were at their earliest stage of development. At a symposium of WHO in Oslo in 1969 entitled *The Consumption of Drugs*, it was agreed that an internationally accepted classification system for drug consumption studies was needed. At the same symposium the Drug Utilization Research Group (DURG) was established and tasked with the development of internationally applicable methods for drug utilization research. Norwegian researchers developed a system known as the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification of drugs. In order to measure drug use, a technical unit of measurement called the Defined Daily Dose (DDD) to be used in drug utilization studies was developed. In 1996, WHO recognized a need to develop the use of ATC/DDD system as an international standard for drug utilization studies¹⁷.

The DDD is the assumed average maintenance dose for the main indication of a particular drug¹⁸. To estimate drug use in population, it can be expressed as DDD/1000 inhabitants/day (DID). In hospital settings, it is usually expressed as DDDs/100 bed-days (DBD). This method is useful in describing and comparing different patterns of drug utilization.

In studies of psychiatric drugs use, the ATC/DDD methodology has some significant limitations. Considering different potencies of antipsychotic drugs, for example, some authors questioned the reliability of DDDs in standardization of antipsychotic drugs, while others found no discrepancies between DDD methodology and classic chlorpromazine equivalents (CPZEs)^{19,20}. Additional problems arise when a drug is used for more than one major indication (e.g. diazepam and other benzodiazepines), and when drugs are prescribed in combination with other drugs for the same disease¹⁸. However, the ATC/DDD methodology is used by an increasing number of researchers worldwide²¹⁻²⁴.

In studies on psychiatric drugs utilization in Serbia, the ATC/DDD methodology is applied, both in population-based studies^{8,12,13} and in hospital-based studies^{2,14}.

The ATC/DDD methodology allows the comparison of the results on drug utilization in Serbia with other countries. Such comparisons give researchers an opportunity to identify drug over- or underuse, deviations from evidence-based medicine, and other problems that require educational interventions.

Utilization of psychiatric drugs in Serbia

The research conducted in late 1990s (1998-1999) pointed out certain characteristics of utilization of psychiatric drugs in Serbia in general population and in hospital set-

tings¹². The most prominent was the domination of anxiolytic drugs (benzodiazepines), in psychiatric hospitals and in primary health care, with the increasing trend in anxiolytic drugs prescribing for unapproved indications. Prescribing of other psychiatric drugs in primary health care (other anxiolytics and hypnotics, antidepressants and antipsychotics) was virtually non-existent, while in psychiatric hospitals, the domination of first-generation antipsychotics and heterocyclic antidepressants was observed.

Based on this findings, further investigation was conducted and in 2006 Divac et al.⁸ published a retrospective study on psychiatric drugs consumption in Serbia. This study covered a period of five years (2000-2004), and was conducted using the wholesale data collected by the drug manufacturers and distributors. The consumption of antipsychotics, antidepressants and anxiolytic drugs was in focus. The ATC/DDD methodology was applied and the results were expressed in DDDs/1000 inh./day (DID). This study pointed out the overall significant tendency of the psychiatric drugs consumption to increase (from 46.9 DID in 2000 up to 69.2 DID)⁸. At the same time, in Slovenia, the use of psychiatric drugs was similar (50.9 DID), but in some Scandinavian countries (with a high level of health care) it was much higher (in Sweden it was 115.8 DID, in Norway 102.2 DID, in Iceland 168.8 DID in 2000)^{25,26}.

So, this study showed that, apart from the increasing trend, the overall utilization of psychiatric drugs was lower than in some of the most developed European countries.

Antipsychotic drugs utilization in Serbia

In terms of consumption of the therapeutic subgroups of psychiatric drugs, the study of Divac et al.⁸ showed a mild surge of the use of antipsychotic drugs (from 1.8 DID in 2000 up to 3.0 DID in 2003, and 2.4 DID in 2004). A share of second generation antipsychotics was up to many times higher in 2004, compared with 2000. According to the available data, a total consumption of antipsychotics was about 2-3 times higher in more developed European countries at the same time (9.0 DID in Norway in 2000, 7.7 in Denmark in 2000). A share of atypicals was also higher, especially during a 2000-2002 period, when in Serbia it was 5.5-16.6%, while in Scandinavian countries it was between 33-38% and in Spain, for example, even higher (54% in 2001)^{25,27}.

The study conducted in hospital settings put more light on the qualitative terms of antipsychotic drugs prescribing in Serbia. It was conducted at one of the leading psychiatric hospitals in Belgrade (Institute of Psychiatry, Clinical Centre of Serbia). The study was retrospective (2000-2005), and the data on therapy of patients diagnosed with psychosis (n = 120) were analysed¹⁴. This study showed that the increase of the second generation antipsychotics prescribing referred mostly to clozapine, and from 2002, to risperidone. Bearing in mind the differences in indications for these two antipsychotics (clozapine is, according to up-to-date guidelines, reserved for patients with so-called therapeutic resistant schizophrenia, while risperidone is approved as first-line treatment by relevant guidelines)²⁸, the increase in clozapine utilization probably provided better social and functional

perspectives for patients otherwise difficult to treat. On the other side, the participation of risperidone was still quite low in total antipsychotic prescribing, much lower than in many other countries^{29–31}. One of the possible reasons for this is that it was not available by mandatory health insurance, meaning the patients had to pay for the drug. It was until 2005, when risperidone finally found its place on the so-called “positive list” of drugs provided by the state. The participation of other atypical antipsychotics in the treatment of inpatients, as well in wholesale terms, was minimal over the period when the study was performed. Olanzapine and quetiapine, for example, were available, but it remained unclear whether the lack of information, high treatment cost or other factors were responsible for such low prescribing of these drugs.

During this research, certain prescribing habits of Serbian psychiatrists were also noted and further investigated. The results of the antipsychotic drugs coprescribing in inpatients showed that more than 60% of patients treated in this hospital in a 2002–2005 period, received two or more antipsychotics concomitantly¹⁴. That was approximately 100% higher than in some referent hospitals in developed European countries where similar research was performed^{32,33}. Also, in qualitative terms, these combinations also raised some questions. Mostly, first generation antipsychotics tended to be coprescribed within their own class. Overall, around 53% of coprescribing episodes were those with two first generation antipsychotics concurrently. In a proportion of 6% of coprescribing episodes three antipsychotics were used, belonging to the same antipsychotic class (two oral first generation antipsychotics and one depot first generation antipsychotic). The second generation antipsychotics were coprescribed in just 1.5% of cases. The coprescribing of antipsychotics of different classes occurred in 39.5% of hospitalizations¹⁴. Also, although the majority of the existing trials and guidelines support mostly the utility of first + second generation combinations^{28,32,33}, in this study the prevalence of combinations of older generation drugs was observed¹⁴.

Antidepressant drug utilization in Serbia

The low consumption of antidepressant drugs in Serbia was observed by Divac et al.⁸ during a 2000–2004 period. In 2000, it was approximately 20 times lower than in Scandinavian countries (2.3 DID vs. 47.3 DID in Sweden and 41.4 DID in Norway^{8,25} and around 10 times lower than in Spain³⁴. However, the consumption of antidepressants in Serbia showed a tendency to increase, and in 2004 it rose almost three-fold (6.8 DID). The selective serotonin reuptake inhibitors' share in the total antidepressant expenditure surged more than six-fold, showing positive shift in Serbian psychiatrists' prescribing habits towards newer generation drugs⁸.

The prescribing of antidepressants in Serbian primary health care is minimal, which implies possible underdiagnosing of affective disorders in general practice⁸. To the contrary, other Western European countries and the USA, especially during the last decade, face the opposite situation: high rates of antidepressants prescribing and consumption,

influenced, among other factors, by aggressive marketing of the pharmaceutical companies^{34,35}.

Anxiolytic/hypnotic drugs utilization in Serbia

Some indicators of the high rates of anxiolytic/hypnotic drugs utilization, especially benzodiazepines, were noted in former Yugoslavia in 1980s³⁶. During 1990s, Miljković and Đukić³⁷ showed that the most often prescribed drug in primary health care, among all drugs, in Serbia was the anxiolytic diazepam.

High consumption of benzodiazepines in a society may be an indicator of stress, especially in the case of some economic or social hardship, wars, or natural disaster³⁸. Therefore, it was almost expected that the utilization of benzodiazepines in Serbia would steadily and significantly increase in 1990s (from 23.1 DID in 1991 to 42.5 in 1998), with sudden but explainable surge in 1999 (year of NATO air strikes), when it amounted to 133.1 DID¹⁰. This trend of increase continued in 2000s, when it rose from 42.8 DID in 2000 up to 60.0 DID in 2004⁸. In a study in which these results were published, apart from the analysis on general consumption of benzodiazepines, qualitative approach was also applied and the pattern of prescribing of benzodiazepines in primary health care was investigated. It was shown that benzodiazepines were most frequently prescribed to patients with cardiovascular (e.g. hypertension) and other nonpsychiatric diseases, without any reference to possibly existing anxiety disorder, insomnia or any other approved indication for benzodiazepines¹³.

Further investigation of the use of benzodiazepines in the treatment of hypertension in Serbia was conducted in 2005, at the Institute for Nephrology and Haemodialysis, the Clinical Center Niš, and at the Institute for Cardiovascular Diseases, the Clinical Center of Serbia. A questionnaire was used for the assessment of utilization of benzodiazepines in patients with hypertension (n = 171)³⁹. This study showed that almost one half of patients (46.2%) treated for hypertension also received benzodiazepines (mostly prescribed, with around 24% of cases of self-medication). As the reason for taking benzodiazepines, most of the patients stated anxiety (62%) and insomnia (17%). There were no significant differences of values of blood pressure between patients treated with benzodiazepines and those treated with antihypertensive therapy only³⁹. The practice of introducing benzodiazepines in the treatment of hypertension is controversial, since there are no firm evidences that anxiety and psychological characteristics (personality type A, anxiety, aggression, etc.) contribute to the development of hypertension⁴⁰. On the other hand, recent findings of Sowden and Huffman⁴¹ pointed out that the impact of mental health on cardiovascular diseases is in general largely overlooked. According to their findings, anxiety disorders are among important cardiac risk factors and benzodiazepines are effective therapeutic interventions for these patients, but more research is required to support this hypothesis⁴¹. However, the tendency of general practitioners and cardiologists to prescribe benzodiazepines for cardiologic indications is widespread in Serbia but might not necessarily represent misuse or abuse of these drugs.

Conclusion

Pharmacoepidemiologic studies on psychiatric drugs prescribing conducted in Serbia mostly belong to the group of drug utilization studies. These studies are not interventions, but are rather aimed at problem detection and quantification. In that sense, the studies cited in this review have contributed to better understanding of certain therapeutic controversies, like the domination of typical antipsychotics and tendency towards coprescribing (especially within the same class), low consumption of antidepressants and high, still increasing trend of the utilization of anxiolytic/hypnotic drugs. Among positive trends, steady increase in the use of atypical antipsychotics and SSRI antidepressants have been noted.

The major limitation of these studies was the lack of electronic data-bases at the time when they were conducted.

The investigators faced tremendous efforts in collecting data from patients' charts, hospital pharmacies records and wholesale reports from pharmaceutical factories. Introduction of up-to-date data-bases would allow further development of pharmacoepidemiology in Serbia, as well as comparing data between institutions, regions or other countries. It is necessary not only to conduct drug utilization studies, but also to provide feedback for prescribers and include follow-up measures in order to improve the quality of drug use and health care in general.

Acknowledgement

This work was supported by the Ministry of Science and Environmental Protection of Serbia, project number 145001.

R E F E R E N C E S

1. WHO Expert Committee. The Selection of Essential Drugs. Technical Report Series No 615. Geneva World Health Organization; 1977.
2. Divac N, Prostran M, Bajčetić M, Samardžić R. Pharmacoepidemiologic methods in psychopharmaceuticals use investigation. In: Prostran M, Samardžić R, Timotijević I and Djurić D, editors. Pharmacoepidemiology in psychiatry. Belgrade: Libri Medicorum; 2006. p 39. (Serbian)
3. Lee D, Bergman U. Studies of Drug Utilization. In: Strom B, editor. Pharmacoepidemiology. 2nd ed. John Wiley and Sons; 1994. p 380.
4. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H et al. Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr Scand Suppl 2004; (420): 55–64.
5. Grinshpoon A, Marom E, Weitzman A, Ponizovskiy AM. Psychotropic Drug Use in Israel: Results From the National Health Survey. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2007; 9(5): 356–63.
6. Jukić V, Herveg M, Brečić P, Vidović D, Krizaj A. Dynamic in prescribing antipsychotic drugs during five year period (2001–2005) in the Psychiatric Hospital Vrapce, Zagreb, Croatia. Coll Antropol 2008; 32 (Suppl 1): 211–3.
7. Barbui C. Drug epidemiology in Italy: methods and ethical issues. The example of psychiatry. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2001; 10(7): 647–52.
8. Divac N, Lečić Tošenski D, Babić D, Djurić D, Prostran M, Samardžić R. Trends in consumption of psychiatric drugs in Serbia and Montenegro 2000–2004. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2006; 15(11): 835–8.
9. Lee D, Bergman U. Studies of Drug Utilization. In: Strom BL (editor). Pharmacoepidemiology 2nd ed. Chichester (UK): John Wiley & Sons. 1994. p380.
10. Sjokenist F, Birkett D. Drug Utilization. In: Introduction to Drug Utilization Research. WHO; 2003. pp79–80.
11. Garcia Rodriguez LA, Perez-Gutthann S, Jick SS. The UK General Practice Research Database. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology, third edition. Chichester (UK): John Wiley & Sons; 2000. p. 375–85.
12. Divac N. Pharmacoepidemiological analysis of psychiatric drugs use in clinical settings and in primary health care. [Master's thesis]. Belgrade: School of Medicine, University of Belgrade; 2004. (Serbian)
13. Divac N, Jašović Gašić, Djukić LJ, Vujanović M, Babić D, Bajčetić M et al. Benzodiazepines utilization and self-medication as correlates of stress in the population of Serbia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2004; 13(5): 315–22.
14. Divac N, Jašović Gašić M, Samardžić R, Lačković M, Prostran M. Antipsychotic polypharmacy at the University Psychiatric Hospital in Serbia. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2007; 16(11): 1250–1.
15. Bajčetić M, Jelisanović M, Mitrović J, Divac N, Simeunović S, Samardžić R, et al. Off label and unlicensed drug use in paediatric cardiology. Eur J Clin Pharmacol 2005; 61(10): 775–9.
16. Radonjić V, Đukić LJ, editors. Drug marketing and consumption. Belgrade: Drug and Medical Devices Agency of Serbia & Medicom Publishing; 2007. (Serbian)
17. WHO Collaborating Centre for Drugs Statistics Methodology. ATC/DDD Index. Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>
18. Lee D, Bergman U. Studies of Drug Utilization. In: Strom B, editor. Pharmacoepidemiology Second Edition: John Wiley and Sons; 1994. pp 386–7.
19. Rijcken CA, Monster TB, Brouwers JR, de Jong-van den Berg LT. Chlorpromazine equivalents versus defined daily doses: how to compare antipsychotic doses? J Clin Psychopharmacol 2003; 23(6): 657–9.
20. Nosé M, Tansella M, Thornicroft G, Schene A, Becker T, Veronese A, Leese M et al. Is the Defined Daily Dose system a reliable tool for standardizing antipsychotic dosages? Int Clin Psychopharmacol 2008; 23(5): 287–90.
21. Vrublevska K, Rukmane J, Burmistrs R, Sipols J, Muceniece R. Dispensing of psychotropic drugs to adults in community pharmacies in Latvia. Pharm World Sci 2008; (6): 934–9.
22. Sieras-Mainar A, Peláez-de-Loño J, Castellá-Rosales A, Rodríguez-Darriba M. Consumption of inappropriate psychotropic drugs in residential homes for the elderly: comparative study between 2001 and 2006. Farm Hosp 2008; 32(2): 96–101. (Spanish)
23. Dimitrova Z, Doma A, Petkova V, Getov I, Verkkunen E. Psychotropic drugs in Bulgaria-frequency and risk of adverse drug reactions. Boll Chim Farm 2002; 141(1): 75–9.
24. Smith AJ, Sketris I, Cooke C, Gardner D, Kisely S, Tett SE. A comparison of benzodiazepine and related drug use in Nova Scotia and Australia. Can J Psychiatry 2008; 53(8): 545–52.
25. Fúrst J, Kočmur M. Use of psychiatric drugs in Slovenia in comparison to Scandinavian countries. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2003; 12: 399–403.

26. *Tomasson K, Tomasson H, Zoega T, Sigfusson E, Helgason T.* Epidemiology of psychotropic medication use: comparison of sales, prescriptions and survey data in Iceland. *Nord J Psychiatry* 2007; 61(6): 471–8.
27. *Perez J, Marin N, Vallano A, Castells X, Capella D.* Consumption and cost of antipsychotic drugs. *Actas Esp Psychiatr* 2005; 33(2): 110–6. (Spanish)
28. Schizophrenia Clinical Guideline 1, National Institute for Clinical Excellence (2002). www.nice.org.uk/guidance/CG1/niceguidance/pdf/English/download.dsp
29. *Boulin M, Maach S, Serot D, Martin P, Alizon B, Vaillan JL.* Prescribing practices of second generation antipsychotics in hospital units. *Therapie* 2005; 60(6): 567–72. (French)
30. *Lass J, Männik A, Bell JS.* Pharmacotherapy of first episode psychosis in Estonia: comparison with national and international treatment guidelines. *J Clin Pharm Ther* 2008; 33(2): 165–73.
31. *Gasquet I, Gury C, Tscherny – Lessenot S, Quesnot A, Gaudebout P.* Patterns of prescription of four major antipsychotics: a retrospective study based on medical records of psychiatric inpatients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14(11): 805–11.
32. *Jaffe A, Levine J.* Antipsychotic medication and coprescribing in a large state hospital system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; 12:41–8.
33. *Barbui C, Nosè M, Mazzzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T.* et al. Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients with schizophrenia treated in four European countries. *Int Clin Psychopharmacol* 2006; 21: 355–62.
34. *De las Cuenas C, Sanz E, De La Fuente J.* Variations in antidepressant prescribing practice: clinical need or marketing influences? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 515–22.
35. *Stafford RS, MacDonald EA, Finkelstein SN.* National Patterns of Medication Treatment for Depression, 1987 to 2001. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry* 2001; 3(6): 232–5.
36. *Macolić V, Vrbovac B.* Potrošnja benzodiazepina u Jugoslaviji 1983 – 1988. *Pharmaca* 1990; 28(4): 217–97.
37. *Miljković M, Djukić Lj.* Analysis of Drug Utilization in Serbia During the Years 1996 and 1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000; 9(1): 59–64.
38. *Lynch JW, Kaplan GA, Shema SJ.* Cumulative impact of sustained economic hardship on physical, cognitive, psychological, and social functioning. *New Engl J Med* 1997; 337(26): 1889–95.
39. *Divac N, Veljković S, Nešić Z, Stojanović R, Bajčetić M, Vasiljević Z,* et al. Pattern of utilization of benzodiazepines in patients with hypertension: a pilot study. *Vojnosanit pregl* 2006; 63(4): 370–5.
40. *Friedman R, Schwartz JE, Schnall PL, Landsbergis PA, Pieper C, Gerin W.* Psychological variables in hypertension: relationship to casual or ambulatory blood pressure in men. *Psychosom Med* 2001; 63(1): 19–31.
41. *Souden GL, Huffman JC.* The impact of mental illness on cardiac outcomes: A review for the cardiologist. *Int J Cardiol* 2008.

The paper received on July 18, 2008.



Gastrointestinalna simptomatologija kao prva manifestacija sistemskog eritemskog lupusa

Gastrointestinal symptomatology as first manifestation of systemic erythematous lupus

Zoran Kovačević*, Violeta Rabrenović*, Dragan Jovanović*, Marijana Petrović*, Milorad Rabrenović†, Radomir Matunović‡

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za nefrologiju, †Sektor za lečenje, ‡Klinika za kardiologiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Sistemski eritemski lupus (SLE) hronično je inflamatorno, često febrilno, multisistemsko oboljenje nepoznate etiologije i relapsirajućeg toka, koje zahvata vezivno tkivo kože, zglobova, bubrega i seroznih membrana. Gastrointestinalne manifestacije retko su prvi simptom SLE. **Prikaz bolesnika.** Prikazana je bolesnica u životnoj dobi od 35 godina kod koje se SLE manifestovao kliničkim znacima paralitičkog ileusa (hroničnom intestinalnom pseudoopstrukcijom) i poliserozitosom (ascites i pleuralni izliv). U početku bolesti, pored prisutnih parametara upale, leukopenije i trombocitopenije, laboratorijske i imunološke analize koje bi ukazivale na SLE bile su negativne. Tokom narednih šest meseci bolesnica je nekoliko puta imala kliničke znake paralitičkog ileusa zbog čega je dva puta operisana, a sve izraženiji bio je malapsorpcioni sindrom. Tek nakon sedam meseci od početka bolesti ispoljila se kompletna klinička slika SLE sa lupus nefritisom. Primena imunosupresivne terapije (ciklofosfamid i kortikosteroidi), uz totalnu parenteralnu ishranu (30 dana), dovela je do kliničkog oporavka bolesnice i stabilne remisije bolesti. **Zaključak.** Inicijalno, SLE se može manifestovati gastrointestinalnom simptomatologijom, bez drugih kliničko-laboratorijsko-imunoloških parametara koji bi ukazivali na ovo oboljenje. Ako se kod SLE sa zahvatanjem gastrointestinalnog trakta razvije sindrom malapsorpcije, na uspeh lečenja, pored imunosupresivne terapije, značajno utiče i primena totalne parenteralne ishrane.

Ključne reči:

lupus, eritematozni, sistemski; nefritis, lupozni; dijagnoza; creva, pseudoopstrukcija; dijagnoza, diferencijalna.

Abstract

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) is chronic, often febrile, multisystemic disease unknown origin and relapsing course which affects connective tissue of the skin, joints, kidney and serous membranes. Gastrointestinal manifestations are rarely the first sign of systemic lupus erythematosus. **Case report.** We presented a female patient, 35 years old, whose first symptoms of SLE were paralytic ileus (chronic intestinal pseudo-obstruction) and polyserositis (pleural effusion and ascites). Except for high parameters of inflammation, leucopenia and thrombocytopenia, all immunological and laboratory tests for SLE were negative in the onset of the disease. During next six months the patient had clinical signs of paralytic ileus several times and was twice operated with progressive malabsorptive syndrome. The full picture of SLE was manifested seven months later associated with lupus nephritis. Treatment with cyclophosphamide, corticosteroids and total parenteral nutrition (30 days) induced stable remission of the disease. **Conclusion.** The SLE can be initially manifested with gastroenterological symptoms without any other clinical and immunologic parameters of the disease. If in patients with SLE and gastrointestinal tract involvement malabsorption syndrome is developed, a treatment success depends on both immunosuppressive therapy and total parenteral nutrition.

Key words:

lupus erythematosus, systemic; lupus nephritis; diagnosis; intestinal pseudo-obstruction; diagnosis, differential.

Uvod

Sistemski eritemski lupus (SLE) autoimuno je oboljenje koje zahvata mnoge organe i organske sisteme, a najčešće kožu, lokomotorni sistem, bubrege, pluća, srce, serozne membrane i nervni sistem.

Zahvaćenost gastrointestinalnog trakta opisuje se kod 45% bolesnika i to obično kada je klinička slika bolesti već ispoljena i dijagnoza postavljena¹. Međutim, gastrointestinalna simptomatologija retko se javlja kao početna i vodeća simptomatologija SLE. Kod takvih bolesnika postoje veliki dijagnostički i terapijski problemi^{2,3}. Prikazujemo bolesnicu

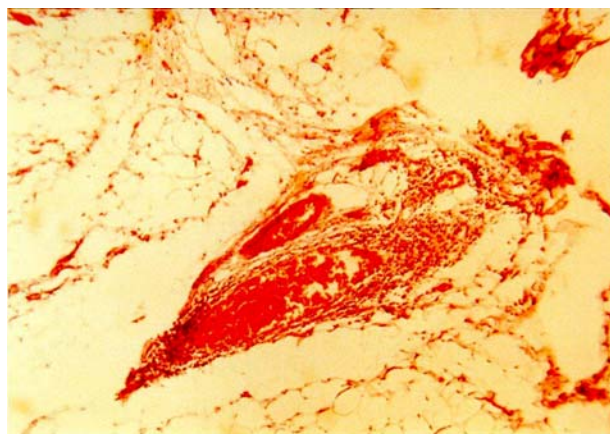
sa izolovanom gastrointestinalnom simptomatologijom u početnoj fazi SLE, sa negativnim rezultatima imunoloških analiza karakterističnih za SLE.

Prikaz bolesnika

Bolesnica u životnoj dobi od 35 godina, premeštena je, zbog razvoja akutne bubrežne insuficijencije (nivo serumskog kreatinina 926 $\mu\text{mol/L}$) i sepse, iz Klinike za abdominalnu i endokrinu hirurgiju Vojnomedicinske akademije (VMA) gde je lečene zbog ileusa, u Kliniku za nefrologiju VMA.

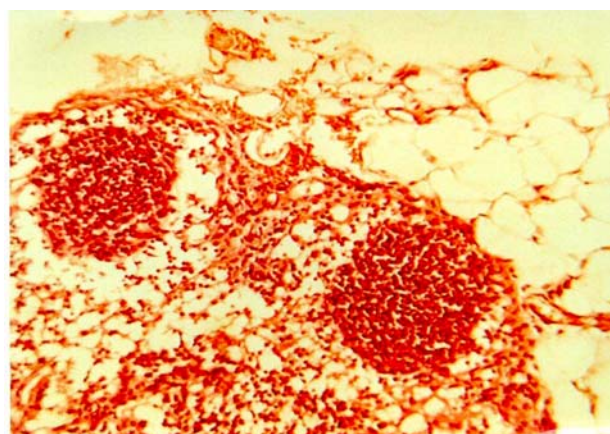
Kod bolesnice koja je prethodno bila zdrava, sedam meseci pre prijema u Kliniku za nefrologiju javili su se bol u donjem delu trbuha, intermitentna febrilnost, mučnina sa povraćanjem, malaksalost i nadutost trbuha i povremeno tečne stolice. Zbog navedenih tegoba hospitalizovana je u nadležnoj zdravstvenoj ustanovi, gde je verifikovano prisustvo ascitesa i obostranog pleuralnog izliva, bez organomegalije. U laboratorijskim analizama uočene je leukopenija ($3,2 \times 10^9/\text{L}$) i trombocitopenija (130 000/mL), dok su druge laboratorijsko – imunološke analize (serumski kreatinin, urea, serumski proteini, albumini, antinukleusna antitela (ANA), *Lupus eritematoses* (Le) ćelije, komponente komplemента i nalaz u urinu) bile u granicama normalnih vrednosti. Biohemijske analize uzoraka punktata ascitesa ukazivale su na eksudat, dok su citološka ispitivanja i analiza kariotipa ćelija upućivale na njegovo maligno poreklo. Kompjuterizovanom tomografijom (KT) trbuha i male karlice, pored ascitesa, videne su distendirane vijuge tankog i debelog creva sa zadebljalim zidom, zadebljali zid mokraćne bešike, uz obostranu ureterohidronefrozou II stepena, uvećanje retroperitonealnih limfnih žlezda i uvećan levi jajnik. Uvećanje levog jajnika i distendiranost crevnih vijuga potvrđeni su i laparoskopiskim pregledom. S obzirom da su sva klinička ispitivanja ukazivala na maligni tumor ovarijuma, mesec dana nakon početka ispoljavanja tegoba urađena je totalna histerektomija sa adnektomijom. Međutim, patohistološki nalaz pokazao je samo degenerisanu cistu levog ovarijuma.

U postoperativnom periodu i naredna četiri meseca kod bolesnice su dominirali povraćanje i učestale tečne stolice, gubitak u telesnoj masi i hipotenzija. U laboratorijskim analizama održavala se leukopenija ($2,21 \times 10^9/\text{L}$), trombocitopenija (110 000/mL), umereno ubrzana sedimentacija (20), hipokaliemija i hiponatremija, hipoalbuminemija, dok su imunološke analize (ANA, Le ćelije, imunoglobulini, komponente komplemента) i nalaz u urinu bili u granicama normalnih vrednosti. Gastroenterološkim ispitivanjem (gastroduodenoskopija, kolonoskopija, biopsija sluznice debelog creva i želuca) isključeni su amiloidoza i pseudomembranozni kolitis. U ovom periodu bolesnica je dva puta operisana zbog jasne kliničke slike ileusa. Intraoperativno, nađena je atonija creva koja je ukazivala na paralitički ileus. Patohistološki nalaz tkiva omentuma i limfne žlezde iz mezenterijuma tankog creva ukazao je na hronični vaskulitis sa perivaskularnom mononuklearnom ćelijskom infiltracijom (slika 1).



Sl. 1 – Hronični vaskulitis sa perivaskularnim mononuklearnim ćelijskim infiltratom (H&E; 120 \times)

Patohistološkom analizom uzorka retroperitonealnih limfnih žlezda videni su prominentni folikuli sa naglašenom pulpom, dilatiranih sinusa (slika 2).



Sl. 2 – Limfna žlezda sa uvećanim folikulom i upadljivo dilatiranim sinusima (H&E; 120 \times)

Sedam meseci nakon pojave prvih simptoma bolesnica je sa kliničkom slikom sepse, hipovolemijskog šoka, akutne bubrežne insuficijencije, ileusa i malnutricije hospitalizovana u Kliniku za abdominalnu i endokrinu hirurgiju VMA, ali je zbog brze progresije bubrežne insuficijencije nakon nekoliko dana premeštena u Kliniku za nefrologiju VMA. U laboratorijskim analizama registrovani su ubrzana Se (100), anemija (Hb 78 g/L), leukopenija ($2,3 \times 10^9/\text{L}$), povišene vrednosti uree (28 mmol/L), serumskog kreatinina (928 $\mu\text{mol/L}$) i hipoalbuminemija (20 g/L). U imunološkim analizama prvi put je registrovano sniženje komponenti komplemента (C3 0,14g/L, C4 0,078g/L), pozitivna ANA (1 : 80) i anti ds – DNA antitela (220 IU/mL referentna vrednost do 20 IU/mL), uz umereno povišene vrednosti cirkulišućih imunskih kompleksa (963 jedinica; polietilen glikol metodom referentna vrednost je do 600 jedinica) i antikardiolipinskih antitela (IgG 1 : 40).

U urinu je bila prisutna patološka proteinurija (1,52 g/24 h), leukociturija i mikroeritociturija. Ultrazvučnim pre-

gledom trbuha, pored ascitesa, viđeni su obostrano uvećani bubregi uzdužnog promera oko 12,5 cm, debljine parenhima oko 17 mm, hiperehogene strukture, sa obostranom ureterohidronefrozom II stepena. Kompjuterizovanom tomografijom trbuha, pored velike količine slobodne tečnosti, viđene su distendirane vijuge debelog creva sa zadebljalim zidom, zadebljao zid mokraćne bešike, uz obostranu ureterohidronefrozu II stepena i uvećane retroperitonealne limfne žlezde. Na osnovu kliničko – laboratorijskih imunoloških parametara (leukopenija, anemija, pozitivna ANA, pozitivna anti ds-DNA antitela, snižene vrednosti C3 i C4 komponente komplementa, zahvaćenost bubrega – bubrežna insuficijencija sa patološkom proteinurijom, gastrointestinalna simptomatologija, serozitis) zaključeno je da se radi o SLE.

U konsultaciji sa infektologom sprovedeno je lečenje sepsa antibioticima (imipenem i ceftazidin). Nakon izlečenja sepsa započeta je imunosupresivna parenteralna terapija sa tri pulsne doze metilprednizolona (12,5 mg/kg – pulsne doze ordinirane na drugi dan), uz nastavak peroralne primene kortikosteroida (1 mg/kg) i tri pulsne doze ciklofosfamida (15 mg/kg, na mesec dana). Međutim, nije došlo do klinički značajnog poboljšanja. Zbog opšteg lošeg stanja, velikog gubitka u telesnoj masi i stalno prisutne hipoproteinemije i hipalbuminemije, odlučeno je da se sprovede program totalne parenteralne ishrane u trajanju od 30 dana.

Tek nakon sprovedene totalne parenteralne ishrane, uz imunosupresivnu terapiju, kliničko stanje značajno se poboljšalo i usledilo je povlačenje kliničkih simptoma i znakova bolesti (normalne stolice, prestanak mučnine i povraćanja i porast telesne mase). Istovremeno, došlo je do normalizacije imunoloških parametara bolesti (ANA negativna, vrednost anti ds-DNA antitela u referentnim granicama, normalizacija vrednosti komponenti komplementa), uz porast serumskih albumina do 33 g/L, poboljšanje bubrežne funkcije – urea 10 mmol/L, serumski kreatinin 124 μ mol/L, klirens kreatinina 50 mL/min, proteinurija 0,60 g/24 h. Ureterohidronefroza prisutna od početka bolesti povukla se.

Naredne dve godine bolesnica je lečena pulsnom dozama ciklofosfamida (15 mg/kg – šest pulsnih doza na 30 dana, 4 pulsne doze na 1,5 mesec i 4 pulsne doze na 3 meseca) uz male doze prednizona (15 mg dnevno). Tokom sledeće tri godine kod bolesnice se malim dozama prednizona (10 mg dnevno) održavala stabilna remisija SLE, sa stabilnom bubrežnom funkcijom (maksimalna vrednost serumskog kreatinina do 160 μ mol/L).

Diskusija

Zahvaćenost gastrointestinalnog trakta u sklopu SLE javlja se kod oko 50% obolelih. Klinički, ispoljava se u vidu anoreksije (49–71%), mučnine i povraćanja (13–82%), bolova u abdomenu (10–87%), dijareje sa malapsorpcijom (5,9–67%), disfagije i krvarenja (1,5–6%) i kao poseban entitet izdvaja se hronična intestinalna pseudo-opstrukcija u SLE¹⁻⁸.

Poremećaji vezani za gastrointestinalni sistem u sklopu SLE obično se javljaju u već klinički jasno ispoljenom SLE i mogu biti posledica aktivnosti bolesti (najčešće je posledica razvoja vaskulitisa u krvnim sudovima gastrointestinalnog

trakta), neželjenih efekata lekova (nesteroidni antiinflamatorni lekovi, kortikosteroidi, azatioprin, metotreksat, mikofenolat mofetil i drugi) ili pridruženih bolesti (infektivni gastroenteritis)^{1,4-6}. Međutim, etiologija i patofiziologija hronične intestinalne pseudo-opstrukcije u SLE nisu u potpunosti razjašnjene. Pored vaskulitisa kao mogućeg uzročnika, navodi se i dismotilitet visceralne glatke muskulature, koji može biti miogene ili neurogene prirode. Promene na crevima (zadebljanje zida uz distenziju), zadebljanje zida mokraćne bešike uz ureterohidronefrozu, dilatacija bilijarnih kanala i dilatacija pankreatičnog kanala, koje se javljaju u sklopu hronične intestinalne pseudo-opstrukcije u SLE, opravdavaju stanovište da je poremećaj visceralne glatke muskulature glavni uzročnik hronične intestinalne pseudo-opstrukcije u SLE^{2,3,9,10}. U prilog navedenoj etiologiji govori verifikovano zadebljanje zida uz distenziju creva, obostrana ureterohidronefroza, zadebljanje zida mokraćne bešike, kao i patohistološki potvrđena ekstenzivna nekroza miocita u lamini proprijii resektata tankog creva kod naše bolesnice.

Kod hronične intestinalne pseudo-opstrukcije u SLE, pored poremećaja visceralne glatke muskulature, obično je prisutan ascites, pleuralni izliv, gubitak u telesnoj masi zbog gastroenteropatije sa gubitkom proteina, uz zahvatanje drugih organskih sistema u sklopu SLE (bubreg, zglobovi, koža)^{2,3,9,10}. Prilikom postavljanja dijagnoze hronične intestinalne pseudo-opstrukcije u SLE pored kliničkog nalaza značajan je i nalaz KT trbuha i male karlice na kojem se vidi zadebljanje zida uz distenziju tankog i debelog creva (znak mete), zadebljanje zida mokraćne bešike uz ureterohidronefrozu, dilatacija bilijarnih kanala, pankreatičnog kanala i ascites i pleuralni izliv¹¹⁻¹³. Potrebno je isključiti amiloidozu i eozinofilni gastroenteritis kao mogući uzrok tegoba, što je kod naše bolesnice učinjeno gastroenterološkim i patohistološkim ispitivanjem³.

Zahvatanje gastrointestinalnog trakta u sklopu SLE obično se javlja kada je dijagnoza SLE već postavljena, na šta ukazuju podaci iz literature¹⁻³, ali i opisani tok bolesti naše bolesnice. Ističemo da su kod naše bolesnice prvi simptomi i znaci SLE bili vezani za gastrointestinalni sistem, tj. bolest se manifestovala hroničnom intestinalnom pseudo-opstrukcijom u SLE. Na učinjenoj KT abdomena viđena je distenzija debelog i tankog creva sa zadebljanjem zida creva, uvećanje retroperitonealnih limfnih žlezda, zadebljanje zida mokraćne bešike, obostrana ureterohidronefroza, uz ascites i pleuralni izliv, dok su laboratorijsko – imunološke analize karakteristične za SLE, osim leukopenije i trombocitopenije, bile u granicama normalnih vrednosti. Patohistološki, potvrđen je hronični vaskulitis u tkivu omentuma. U uvećanim retroperitonealnim limfnim žlezdama patohistološki su viđeni prominentni folikuli sa naglašenom pulpom i dilatiranih sinusa. Takva patohistološka slika sreće se kod sinusne histiocitoze. U narednih sedam meseci bolesnica je bila dva puta operisana zbog razvoja ileusa. Prikazi SLE sa prvim manifestacijama bolesti vezane za gastrointestinalni trakt retki su u literaturi i tačan procenat nije poznat^{2,3}.

Tek u kasnijem toku razvila se kompletna klinička slika SLE sa pozitivnim imunološkim analizama (pozitivna ANA, povišena vrednost anti ds-DNA antitela, snižene vrednosti komponente komplementa), sa poliserozitisom i zahvatanjem

bubrega (bubrežna insuficijencija sa patološkom proteinurijom).

Započeta imunosupresivna terapija (pulsne doze kortikosteroida i nastavak *per os* primene kortikosteroida uz pulsne doze ciklofosfamida), u početku nije dala zadovoljavajuće rezultate. S obzirom da je u sklopu gastroenteropatije sa gubitkom proteina došlo do razvoja malapsorpcije uvedena je totalna parenteralna ishrana u trajanju od mesec dana. Tek nakon toga bolesnica je uvedena u stabilnu remisiju. Naše iskustvo sa povoljnim uticajem primene totalne parenteralne ishrane uz imunosupresivnu terapiju na tok bolesti i postizanje remisije kod bolesnika sa hroničnom intestinalnom pseudo-opstrukcijom u sklopu SLE potvrđuju i radovi drugih autora^{3, 14-16}.

Gastrointestinalne manifestacije predstavljaju dijagnostički i terapijski problem kod već dijagnostikovanog SLE¹⁷,

¹⁸. Međutim, one su mnogo veći diferencijalno dijagnostički problem kada se jave na samom početku bolesti kao jedina klinička manifestacija^{2, 3, 19, 20}. Potrebno je isključiti druga oboljenja, kao eventualne uzročnike tegoba.

Zaključak

Primer naše bolesnice ukazuje na to da gastrointestinalna simptomatologija, kao početna i jedina manifestacija SLE, predstavlja veliki dijagnostički i terapijski problem i da diferencijalno dijagnostički treba razmišljati i o ovoj retkoj kliničkoj manifestaciji SLE.

Ako se kod SLE sa zahvatanjem gastrointestinalnog trakta razvije sindrom malapsorpcije, na uspeh lečenja, pored imunosupresivne terapije, značajno utiče i primena totalne parenteralne ishrane.

L I T E R A T U R A

1. *Hahn BH*. Systemic lupus erythematosus. In: *Parker CW*, editor. *Clinical Immunology*. Philadelphia: W.B. Saunders; 1980, p. 583–631.
2. *Nguyen H, Khanna N*. Intestinal pseudo-obstruction as a presenting manifestation of systemic lupus erythematosus: case report and review of the literature. *South Med J* 2004; 97(2): 186–9.
3. *Leclair M-A, Plaisance M, Balfour S, Touchette M*. Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus. *Can J Gen Intern Med* 2008; 3(1): 18–20.
4. *Chng HH*. Lupus the great mimic: gastrointestinal manifestations. *Singapore Med J* 2001; 42(8): 342–5.
5. *Sultan SM, Ioannou Y, Isenberg DA*. A review of gastrointestinal manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 1999; 38(10): 917–32.
6. *Lian TY, Edwards CJ, Chan SP, Chng HH*. Reversible acute gastrointestinal syndrome associated with active systemic lupus erythematosus in patients admitted to hospital. *Lupus* 2003; 12(8): 612–6.
7. *Lee CK, Ahn MS, Lee EY, Shin JH, Cho YS, Ha HK, Yoo B*, et al. Acute abdominal pain in systemic lupus erythematosus: focus on lupus enteritis (gastrointestinal vasculitis). *Ann Rheum Dis* 2002; 61(6): 547–50.
8. *Medina F, Ayala A, Jara LJ, Becerra M, Miranda JM, Fraga A*. Acute abdomen in systemic lupus erythematosus: the importance of early laparotomy. *Am J Med* 1997; 103(2): 100–5.
9. *Perlemuter G, Chaussade S, Wechsler B, Cacoub P, Dapoigny M, Kaban A*, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus. *Gut* 1998; 43(1): 117–22.
10. *Hill PA, Dwyer KM, Power DA*. Chronic intestinal pseudo-obstruction in systemic lupus erythematosus due to intestinal smooth muscle myopathy. *Lupus* 2000; 9(6): 458–63.
11. *Byun JY, Ha HK, Yu SY, Min JK, Park SH, Kim HY*, et al. CT features of systemic lupus erythematosus in patients with acute abdominal pain: emphasis on ischemic bowel disease. *Radiology* 1999; 211(1): 203–9.
12. *Si-Hoe CK, Thng CH, Chee SG, Teo EK, Chng HH*. Abdominal computed tomography in systemic lupus erythematosus. *Clin Radiol* 1997; 52(4): 284–9.
13. *Phongkittakarun S, Boonnumsirikit M, Jatchavala J, Tong-utthaisri P*. Abdominal manifestation and complications in systemic lupus erythematosus: emphasis on CT findings. *J Med Assoc Thai* 2007; 90(10): 2112–20.
14. *Wakayama S, Yoshimura K, Shimada M, Sugimachi K*. Lupus peritonitis mimicking acute surgical abdomen in a patient with systemic lupus erythematosus: report of a case. *Surg Today* 1996; 26(9): 715–8.
15. *Cely C, Stollman NH*. Lupus abdominal crisis owing to rupture of an ileocolic aneurysm with successful angiographic treatment. *J Clin Gastroenterol* 2001; 32(4): 347–50.
16. *Aoki T, Noma N, Takajo I, Yamaga J, Otsuka M, Yuchi H*, et al. Protein-losing gastropathy associated with autoimmune disease: successful treatment with prednisolone. *J Gastroenterol* 2002; 37(3): 204–9.
17. *Low VH, Robins PD, Sweeney DJ*. Systemic lupus erythematosus serositis. *Australas Radiol* 1995; 39(3): 300–2.
18. *Mader R, Adawi M, Schonfeld S*. Malabsorption in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15(6): 659–61.
19. *Türkçapar N, Özyüncü N, Cinar K, Ensari A, Küçük O, Idilman R*, et al. A case of systemic lupus erythematosus presenting with protein-losing enteropathy. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17(3): 226–30.
20. *Mok CC, Ying KY, Mak A, To CH, Szeto ML*. Outcome of protein-losing gastroenteropathy in systemic lupus erythematosus treated with prednisolone and azathioprine. *Rheumatology* 2006; 45(4): 425–9.

Rad primljen 23. VI 2008.



Long-term indwelling double-J stents: bulky kidney and urinary bladder calculosis, spontaneous intraperitoneal perforation of the kidney and peritonitis as a result of “forgotten” double-J stent

Dugotrajna drenaža urina *double J* sondom: masivna kalkuloza bubrega i mokraćne bešike, spontana intraperitonealna perforacija bubrega i peritonitis kao posledica „zaboravljene“ *double J* sonde

Stojković Ivica*, Stevanović Dragan†

Clinical Center of Niš, *Clinic of Urology, Niš; †Sava Surgery Hospital, Niš, Serbia

Abstract

Background. The first double-J (DJ) stents were manufactured in 1978. Their J-shaped tips efficiently prevent their migration from kidneys and from the urinary bladder. Nowadays, DJ stents are in common use because they provide efficient and relatively safe urinary derivation between the kidney and the urinary bladder. We report this case with the aim to point out possible serious complications with long-term indwelling stents. **Case report.** The patient was admitted to hospital five years after the placement of DJ in a bad general condition, with symptoms of peritonitis. Radiological examination (plain abdominal film, computerized tomography, excretory urogram and cystography) showed bulky calculosis at each tip of the stent, affunctional right kidney, vesicoureteral reflux through the DJ stent and ureter all the way to the right kidney, as well as a large amount of turbid liquid in the abdomen. In the course of the operation, the bulky stone with the DJ stent was removed from the urinary bladder, followed by a large amount of turbid liquid extracted from the abdomen. During adhesiolysis, a small intraperitoneal perforation through which a tip of the stent prolapsed, was found on the upper pole of the kidney. After that, nephrectomy was performed. The patient was discharged 18 days after the surgery. **Conclusion.** There are usually no complications with short-term DJ stent urinary drainage. However, indwelling DJ stents can cause serious complications, such as migration, incarceration and fragmentation. DJ indwelling should be as short as possible. If indwelling stenting is necessary, the DJ stent should be replaced with a new one in due time, or another kind of derivation should be performed. Careful monitoring of patients could exclude any possibility of a stent being forgotten at all.

Key words:
nephrolithiasis; urinary bladder calculi; stents;
peritonitis.

Apstrakt

Uvod. Prve *double-J* sonde proizvedene su 1978. godine. Krajevi ovih sondi savijeni su u obliku slova J, što efikasno sprečava njihovu migraciju kako iz bubrega tako i iz mokraćne bešike. *Double-J* sonde danas se veoma često koriste, jer obezbeđuju efikasnu i relativno komfornu drenažu urina između bubrega i mokraćne bešike. Prikazujemo ovaj slučaj sa ciljem da ukažemo na moguće ozbiljne komplikacije kod nekritično dugog ostanka stenta. **Prikaz bolesnika.** Bolesnica se javila u teškom opštem stanju sa znacima difuznog peritonitisa pet godina nakon postavljanja *double-J* sonde. Radiološka ispitivanja (nativna grafija, kompjuterizovana tomografija, intravenska urografija i cistografija) pokazali su masivnu kalkulozu na krajevima stenta, afunkciju desnog bubrega, refluks kontrasta uz desni ureter do bubrega i prisustvo velike količine zamućene tečnosti u truhu. Tokom operacije najpre je uklonjen kamen iz mokraćne bešike zajedno sa stentom, a zatim je evakuisana velika količina zamućenog urina iz trbušne duplje. Nakon toga, urađena je adheziozisa, pri čemu je uočen intraperitonealni otvor na gornjem polu desnog bubrega kroz koji je prolazio vrh *double-J* sonde, pa je urađena nefrektomija. Bolesnica je otpuštena 18 dana posle operacije. **Zaključak.** Kratkotrajna drenaža bubrega *double-J* sondom protiče uglavnom bez komplikacija. Međutim, kod dužeg stajanja ovi stentovi mogu da dovedu i do ozbiljnih komplikacija od kojih su najčešće migracija, inkrustracija i fragmentacija. Prisustvo sonde u ureteru treba da bude što kraće. U slučaju potrebe za dužom drenažom *double-J* sondu treba pravovremeno zameniti novom ili uraditi konverziju drugom vrstom derivacije. Dobra kontrola bolesnika može isključiti mogućnost da stent bude zaboravljen.

Ključne reči:
nefrolitijaza; mokraćna bešika, kalkuloza; stentovi;
peritonitis.

Introduction

Gustav Simon described the first case of ureteral sondage during open cystostomy in the 1900s, and Yoaquin Albarann created the first ureteral stent in 1900. In the course of time, ureteral stents were improved to provide good urine drainage from the kidney with as few complications as possible¹. In 1974 the first commercial internal ureteral stent was made and described by Gibbons². The important problem of stent migration was solved in 1978 when double-J (DJ) stents were made. The tips of these stents are J-shaped and urologists place them endoscopically over the guidewire.

Nowadays, double-J stents are frequently used in the management of different urinary diseases, especially urinary stones. Although it is usually an uncomplicated procedure, long term morbidity and complications depend mainly on the duration of ureteral stenting. In this report we described an unusual complication – bulky calculosis of the kidney and urinary bladder on the double-J stent and peritonitis caused by “spontaneous” intraperitoneal perforation of the kidney due to a “forgotten” double-J stent five years after the placement.

Case report

A 46-year-old female patient underwent right ureteral double-J stent placement in 2000. After the stenting, four extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) treatments of the 18 mm large right kidney stone were performed. The patient missed control and stent extraction for five years. She was admitted to hospital in 2005 in a generally bad health condition, with 15-day long history of abdominal pain, fever and vomiting. Clinical and laboratory findings revealed sepsis with severe abdominal distention and defence in the suprapubic area extending to the level of umbilicus. A plain abdominal film revealed a big stone in the urinary bladder fixed to the distal tip of the double-J stent. The upper tip of the double-J stent was laterally positioned with a big incrustation in the level of renal pelvis (Figure 1, left). A computer assisted tomography (CT) demonstrated the presence of a significant amount of turbid liquid in the abdominal cavity (Figure 2). An excretory urogram (IVP) showed an affunctional right kidney. Cystography confirmed that there was no visible leakage of contrast medium outside the urinary bladder, but there was vesicoureteral reflux through the double J stent and ureter all the way to the right kidney (Figure 1, right).

Midline lower abdominal incision was made and the urinary bladder stone was removed with the whole double J stent transvesically (Figure 3). Afterwards, the incision was elongated upwards and 1.3 L of suppurative urine was evacuated from the abdomen. Communication between the right kidney and abdomen through the mesocolon (above the right colonic flexure) was found during adhesiolysis of the bowels. Right sided nephrectomy was then performed. The patient was discharged from the hospital 18 days after the surgery.



Fig. 1 – Plain abdominal film – incrustrated double-J stent (left); cystography - vesicoureteral reflux (right)

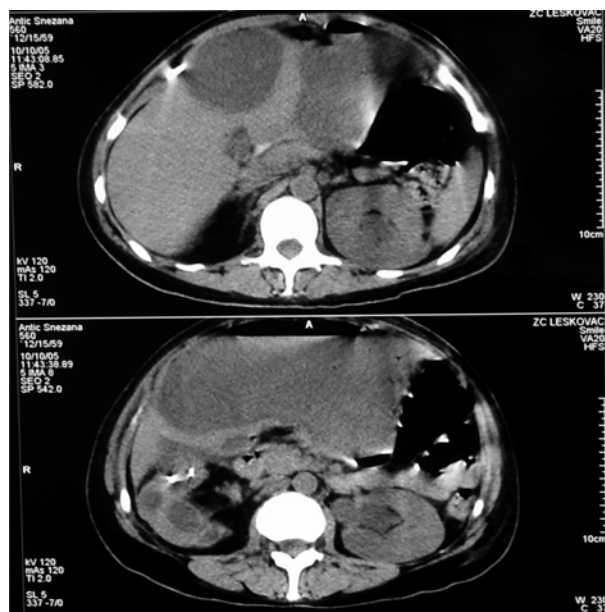


Fig. 2 – Significant amount of turbid liquid in abdominal cavity (computerised tomography finding)



Fig. 3 – Incrustrated double-J stent

Discussion

Double-J stenting of the kidney for different reasons is a very important part of daily urological practice³. Ideal stent characteristics are easy insertion, completely internale

placement, resistance to migration, easy removing, radioopacity, biological inertion, chemical stability, resistance to encrustations, non-refluxing, excellent flow characteristics and reasonable price⁴. Unfortunately, a stent with these characteristics does not exist in spite of many improvements in stent composition and design^{3,5,6}. Up to 80% of patients with ureteral stents have a wide range of urinary tract symptoms immediately after placement, measured by validated questionnaires⁷⁻⁹. However, indwelling ureteral stents can cause more serious complications in time, such as fragmentation, migration and incrustation^{10,11}. El Faquih et al.¹² reviewed 299 stents in 290 stone patients and reported encrustation in 9.2% of stents retrieved in six-week time. Stents that had been in the ureter for 6 to 12 weeks or more were encrusted in 47.5% and 76.3%, respectively. It was found that associated morbidity was minimal if indwelling time did not exceed six weeks. Most of these complications could be solved by non-invasive urological procedures such as ESWL or/and endourological.

Indwelling time increases prevalence and consequences of all complications. Serious complications, even death, may happen as a result of cases of forgotten stents that stay longer than initially planned or more than six months¹³. The most uncommon complication of ureteral stenting is erosion of the ureteral wall and fistulisation into adjacent structures -

arterial vessels or bowels^{14,15}. The perforation of DJ stent into the peritoneum is an extremely rare, but possible complication. Vesicoureteral reflux occurs in 63% and 80% of patients with a double-J stent, during the filling and voiding phase of cystography, respectively¹⁶. In these patients, vesicoureteral reflux was intensified by the bladder neck being obstructed by a big stone formed on the lower end of double-J stent. In our patient, peritonitis had developed slowly due to small amounts of urine refluxing into the peritoneum, and a period of time long enough to develop a full clinical appearance (Figure 1).

Conclusion

Complications can be avoided if ureteral stents are removed as soon as possible or changed periodically. Appropriate suppression of infection, prompt ESWL treatment and careful monitoring of patient's complaints are very important, as well. In certain groups of patients, changing of double-J stent or another method of urinary diversion (percutaneous nephrostomy) could be recommended. Finally, the patient must be informed about any consequences and complications of stent placement. Database regarding inserted stents seems to be mandatory in urological departments with high frequency of stenting.

R E F E R E N C E S

1. Mack T. The double J: then and now. In: *Yachia D*, editor. *Stenting the urinary system*. Oxford: Isis Medical Media; 1998. p. 101-6.
2. Gibbons RP, Mason JT, Correa RJ. Experience with indwelling silicone rubber ureteral catheters. *J Urol* 1974; 111(5): 594-9.
3. Lam JS, Gupta M. Update on ureteral stents. *Urology* 2004; 64(1): 9-15.
4. Saltzman B. Ureteral stents. Indications, variations, and complications. *Urol Clin North Am* 1988; 15(3): 481-91.
5. Denstedt JD, Wollin TA, Reid G. Biomaterials used in urology: current issues of biocompatibility, infection, and encrustation. *J Endourol* 1998; 12(6): 493-500.
6. Cormio L, Talja M, Koivusalo A, Mäkisalo H, Wolff H, Ruutu M. Biocompatibility of various indwelling double-J stents. *J Urol* 1995; 153(2): 494-6.
7. Joshi HB, Okeke A, News N, Keeley FX Jr, Timoney AG. Characterization of urinary symptoms in patients with ureteral stents. *Urology* 2002; 59(4): 511-6.
8. Joshi HB, News N, Stainhorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX Jr, Timoney AG. Ureteral stent symptom questionnaire: development and validation of a multidimensional quality of life measure. *J Urol* 2003; 169(3): 1060-4.
9. Joshi HB, Stainhorpe A, MacDonagh RP, Keeley FX Jr, Timoney AG. Indwelling ureteral stents: evaluation of symptoms, quality of life and utility. *J Urol* 2003; 169(3): 1065-9.
10. Ringel A, Richter S, Shalev M, Nissenkorn I. Late complications of ureteral stents. *Eur Urol* 2000; 38(1): 41-4.
11. Adams J. Renal stents. *Emerg Med Clin North Am* 1994; 12(3): 749-58.
12. el-Faqih SR, Shamsuddin AB, Chakerabarti A, Atassi R, Kardar AH, Osman MK, et al. Polyurethane internal ureteral stents in treatment of stone patients: morbidity related to indwelling times. *J Urol* 1991; 146(6): 1487-91.
13. Monga M, Klein E, Castañeda-Zúñiga WR, Thomas R. The forgotten indwelling ureteral stent: a urological dilemma. *J Urol* 1995; 153(6): 1817-9.
14. Bergquist D, Pärsson H, Sherif A. Arterio-ureteral fistula-a systematic review. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22(3): 191-6.
15. Kar A, Angwafo FF, Jbunjhunwala JS. Ureteroarterial and ureterosigmoid fistula associated with polyethylene indwelling ureteral stents. *J Urol* 1984; 132(4): 755-7.
16. Mosli HA, Farsi HM, al-Zimaity MF, Saleh TR, al-Zamzami MM. Vesicoureteral reflux in patients with double pigtail stents. *J Urol* 1991; 146(4): 966-9.

The paper received on October 22, 2008.



Osnivanje i počeci rada prve vojne bolnice u Beogradu

Foundation and the beginnings of the first military hospital in Belgrade

Aleksandar S. Nedok

Akademija medicinskih nauka Srpskog lekarskog društva, Beograd, Srbija

Ključne reči:
bolnice, vojne; istorija, 19. vek; jugoslavija.

Key words:
hospitals, military; history, 19th century; yugoslavia.

Uvod

Pitanje datuma osnivanja prve vojne bolnice u Beogradu ostalo je sve do danas kontroverzno, iako je dr Vojislav Mihailović još u međuratnom razdoblju u svome radu o dr Lindenmajeru izneo deo najstarijih arhivskih dokumenata koji se odnose i na ovaj problem¹. Nejasno je i zašto svedočenja dr Lindenmajera² i dr Đorđevića (na osnovu memoara dr Karla Belonija i arhivske građe koja je u ono vreme još bila netaknuta)³ nisu ostavila dubljeg traga, pogotovu jer su i dr Lindenmajer i dr Beloni bili ne samo savremenici, već i direktni učesnici u tim zbivanjima³. To je bio razlog da pokušamo, oslanjajući se na originalna arhivska dokumenta i svedočenja dva jedina savremenika (Lindenmajer i Beloni), da iznesemo istorijsku istinu.

Da bi se razumelo ondašnje vreme, a to su tridesete godine XIX veka, treba shvatiti da je tada Srbija bila još nedefinisana vazalna tvorevina Turskog carstva, bez domaćih školovanih kadrova, siromašna i u svakom pogledu krajnje nerazvijena, bez svoga osnovnog zakona (ustava) i sa Narodnom skupštinom kojom se upravljalo *ad hoc*, uglavnom voljom njenog još nedovoljno sigurnog vladara, nepismenog kneza Miloša Obrenovića. Tek kada se to shvati, razumeće se da su i rešenja o pojedinim problemima bila vrlo promenljiva, u zavisnosti od kneževе volje. Izvestan red u sve to trebalo je da unese prvi srpski, tzv. „Sretenjski ustav“, koji je donet na zasjedanju Narodne skupštine u Kragujevcu 2. februara 1835. (po st) i iz njega proistekla „Uredba o sastavu državnog sovjeta“ u čijem se članu 167 jasno kaže da se Popčiteljstvo vojenih djela ima „... starati o sredstvima, kojima bi se zdravlje vojnika održalo, i o bolnicama i drugim za vojsku poleznima zavedenijama“. Nažalost, taj slobodoumni ustav nikada nije stupio na snagu zbog protivljenja kako Turske, tako i Rusije i Austrije, pa se sve do novoga, nametnutoga ustava iz decembra 1838, Srbijom upravljalo iz kneževе kancelarije u okviru koje je funkcionisala i Vojeno-policajna kancelarija, stvorena 1835–36, što se da videti obimne prepiske sačuvane u Arhivu Srbije (fond: Kneževa kancelarija).

Vrlo je značajno, takođe, podvući da je Srbija tek Sultanovim hatišerifom iz 1830. godine dobila pravo da drži brojno ograničenu vojnu formaciju radi održavanja unutrašnjeg reda i zaštite unutrašnjih granica, kao i pravo osnivanja bolnica.

Posle kabadahija, pandura i upisanih pandura koji su korišćeni za održanje reda, Srbija je regrutovanjem dobila prve vojnike (soldati i kneževa gvardija), kojima su za oficire postavljeni mladići povratnici sa školovanja u Rusiji. Tako je u vremenu o kome govorimo, 1836, vojska brojala 1 500–2 000 vojnika, imala bataljon pešadije, bateriju artiljerije i eskadron konjice. Tada se, kako kaže dr Lindenmajer², „javila potreba za organizovanjem bolnica u mestima gde će postojati garnizoni. Ove vojne bolnice su stoga otvorene u Kragujevcu, Beogradu i Požarevcu“, gde su se nalazili kneževi dvorovi u kojima je boravio, kao i jedinice gvardije (Požarevac i Kragujevac), odnosno četa od 250 soldata (Beograd). Naravno, to nisu bile bolnice u današnjem smislu te reči, već mnogo prostije i krajnje siromašne tvorevine.

U to vreme sveopštih improvizacija o postojećim jedinicama Gvardije koje su u Srbiji postojale, brinuli su po potrebi oni retki građanski lekari koji su se u njoj nahodili u službi. Kako je to u praksi izgledalo, govori jedno pismo Ilije Momirovića, „kapetana ot Gvardije“ iz 1830. koji iz Požarevca moli kneza „da naznači jednog doktora koji bi...bolesnike nadgledavao“⁵.

Da bi se Srbijom moglo lakše upravljati, knez je izvršio njenu podelu na četiri „komande“, u stvari administrativne i vojno-policijske jedinice u koje je postavljao po jednog lekara čija je dužnost bila da se brine o zdravlju naroda i vojnika. Kako je polovinom tridesetih godina povećan dolazak lekara u Srbiju, knez je tokom 1836. bio u prilici da za sve četiri postojeće „komande“ obezbedi lekare: u Podrinsko-savskoj komandi (Šabac), dr Emerih Lindenmajer, u Moravsko-podrinskoj komandi (Čačak), dr Karlo Beloni, u Dunavsko-Timočkoj komandi (Negotin), dr Josip Rebrić i u „Sredotočnoj“ komandi (Kragujevac), dr Karlo Pacek, koji je bio i njegov lični lekar.

U Požarevcu, gde se nalazila kneževa porodica, o njihovom zdravlju brinuo se dr Maksim Nikolić-Miškovičev, kao „pridvorni“ lekar ⁶. On je istovremeno brinuo i o zdravlju jedinice Gvardije koja se tamo nalazila.

Prve vojne bolnice

Da li se bolnice koje navodi dr Lindenmajer ² mogu nazvati bolnicama, makar i u najrudimentarnijem obliku? Čini nam se da bi minimalni uslovi za pozitivan odgovor, imajući u vidu prilike koje su onda vladale u Srbiji, ali i stepen medicinskih dostignuća uopšte, mogli da se svedu na sledeće: postojanje posebnih prostorija (zgrade) za smeštaj osoblja i bolesnika, minimalna opremljenost nameštajem i drugim potrepštinama, obezbeđena ishrana bolesnika, mogućnost redovnog snabdevanja lekovima, i prisustvo stalnog lekara i pomoćnog osoblja.

Prema onome što nam je danas poznato, prva četiri uslova ispunjavale su sve tri bolnice, peti samo delimično, kako se da videti iz njihove analize:

U Požarevcu, čija je prvobitna lokacija ostala nepoznata i istoričaru medicine toga kraja Kastratoviću ⁷, zahvaljujući njegovom istraživanju sigurni smo da je u to vreme (1836) ona postojala: u pismu knez Miloš 4/16. januara 1837. naređuje da se „zbog obdržavanja čistote i potrebe u voenom špitalju požarevačkom 4 žene u službu iste priime...“

U to vreme u njoj je, kao hirur gvardije, radio empirik Dimitrije Kaparis, dok je dr Nikolić-Miškovičev, pored svoje osnovne dužnosti lekara kneževe porodice, vršio i dužnost lekara gvardije, dakle i bolničkog lekara, što se da videti iz njegove svojeručno pisane kondukt-liste ⁸.

U Kragujevcu situacija je bila jasnija. Naime, u svome izveštaju sa inspekcije zdravstvenih prilika u tome garnizonu iz 1874. godine, dr Đorđević ³ navodi da u krugu vojnih zgrada pored reke Lepenice još postoji oronula zgrada zvana „... stari špitalj, sniska, mračna, rdavo ventilirana...u kojoj ima malih soba sa jednim prozorom i osam postelja...“ koja je tada već bila korišćena za druge potrebe. U vreme o kome govorimo hirur u njoj bio je magistar hirurgije Antonije Slavuj, a nadzorni – lekar kragujevački i gvardije dr Karlo Pacek ⁴.

Vojna bolnica u Beogradu, „soldački špitalj“, nalazila se, prema pismu Tome Vučića-Perišića, upućenog knezu u Kragujevac 13/25. januara 1837, u Savamali, u delu zgrade kasarne ⁹. Ova će bolnica, sudeći prema dokumentima koje se nalaze u Arhivu Srbije, biti prva od ove tri koja će imati svoga stalnog lekara, ispunjavajući tako svih pet uslova.

Beogradska vojna bolnica

Ona je, sudeći prema originalnoj prepisci koju navodimo u kraćim izvodicima, postojala od 1836. kao i druge dve bez stalnog bolničkog lekara, ali i bez stalnog „hirurga“.

Knez je, želeći da u sva tri prestona mesta pri boravku ima pored sebe i odred vojnika i ličnog lekara, to učinio i u Beogradu, gde je njegov pridvorni lekar bio dr Jovan Šteker ⁶. Pored te dužnosti bio je u obavezi da obilazi i bolesnike u špitalju, što se vidi iz pisma upućenog 11/23 januara

1837. knezu od strane glavnog vojenog komesara u Beogradu, Jove Veljkovića, koji takvo rešenje kritikuje i traži da se izmeni ¹⁰:

„...nužno je da (se) za beogradski vojeni špitalj jedan hirur opredeli, budući da doktor Šteker samo u jutro u špitalj dolazi i bolesnike pregleda i nužne lekove prepíše, a preko dana nikoga nema ko bi takove bolesnicima razdavao...“. Verovatno je da je ovo pismo nastalo usled neke neprijatne rasprave sa dr Štekerom oko postojećih problema, posle čega dr Šteker dva dana kasnije odbija da dalje obilazi bolesnike i prelazi u službu kod turskog vezira u tvrđavi.

Kneza o nastalom problemu izveštava Toma Vučić-Perišić ^{9, 11}: „dr Šteker koji je soldate bolestne u špitalju lečio...je večeri otkazao, da u napredak više u službi nemože biti, niti će bolesnike gledati... idr Šteker (je) naše bolesnike u špitalju ostavio pak je otišao kod (turskog) vezira i pogodio se da bolesnike u njovom špitalju leči. Ovde se nahodio doktor (u stvari magistar hirurgije Teodor) Monastirioti (hirur soldata u Beogradu ¹¹) koga smo zamolili i on se dragovoljno primio, da svaki dan bolesnicima u špitalj odlazi, koje i čini...“.

Tako se početkom 1837. godine u najgoroj personalnoj situaciji našao beogradski garnizon sa 250 redovnih soldata iz regrutovanog kontingenta i njegova bolnica, napušteni od jedinog raspoloživog lekara i, uopšte, bez kvalifikovanog zdravstvenog lica.

Knez je veoma brzo reagovao, naređujući da dr Lindenmajer iz Šapca pređe u Beograd. Njegovo pismo u Arhivu Srbije više ne postoji, ali postoji odgovor na njega Tome Vučića-Perišića pisan istoga dana po prijemu, 19/31. januara ¹² u kome on kneza izveštava da je „...odma...pisao Ispravničestvu šabačkom da ga (Lindenmajera) nezadržano pošalje, koje kada dođe upotrebljivačemoga za lečenje soldata u savamahalskoj kasarni“.

Već 24. januara/4. februara on izveštava kneza ¹³ da je „...jutros odveo dr Lindenmajera u Savamahu u špitalj da providi šta će i kakoće u napredak sa bolesnicima postupati...pomenuti doktor mnogo koješta zahteva...“

Na to knez naređuje 30. januara/10. februara ¹⁴ „...vidili smo...njegova zahtevanja i zato preporučujemo vam da se dogovorite sa njime šta je nužno da se nabavi, bez sumnje...kreveti, postelje i drugo koješta. Što se lekova tiče, apoteke ima (misli na apoteku Mate Ivanovića koja je u Beogradu već postojala i bila snabdevena po savremenim principima) pa neka ih nabavlja. On ište da mu se kvartir opredeli, koji i treba mu dati i to u kasarni u kojoj podajte jednu sobu...pa ga tamo namestite...Ovo sve učinivši, kažite mu da mi očemo da se on neprestano u kasarni nalazi...“.

Kraće vreme u bolnici, pored dr Lindenmajera, radio je i nesvršeni medicinar Antonije Borovac, koji se u njoj razboleo i umro 21. maja, pošto je „28 dana bolovao od vrućice“ ¹⁵. Da je u to vreme u kasarni vladala neka epidemija govori i jedna kneževa naredba od 19. maja da se vojnici iz kasarne premeste u Topčider ¹⁶.

Dr Lindenmajer se nije dugo zadržao u beogradskoj bolnici, njega je knez pozvao već 24. jula/4. avgusta u Kragujevac, postavljajući ga za gvardejskog lekara umesto dr Karla

Paceka, koji je postao knežev lični lekar⁶, a u Beograd iz Čačka dolazi dr Karlo Beloni sa 250 vojnika požeško-karanovačke (kraljevačke) čete, čime je beogradski garnizon povećan na 500 vojnika³. O tome sam dr Lindenmajer u svome delu kaže: "...posle kraćeg rada u beogradskoj gvardejskoj bolnici nasledio sam u Kragujevcu na mestu prvog lekara Garde dr Paceka"².

Prema uspomenu dr Belonija³ bolnica je bila smeštena u levom krilu kasarne, u prizemlju, brojala je 80 postelja, a soba lekara bila je na 1. spratu. Nažalost, njena tačna lokacija ostala je nepoznata, jer je cela Savamahala (u kojoj je bio najvećim delom naseljen srpski živalj) raseljena, razrušena i popaljena naredjenjem kneza koji je želeo da se srpski deo varoši širi ka Terazijama i Paliluli, gde se već gradila nova kasarna.

O zvaničnom datumu osnivanja beogradske vojne bolnice

Sve tri Jugoslavije i sada Srbija su kao dan osnivanja smatrale 19. februar, odnosno 2. mart 1944. godine, dan kada je knez Aleksandar Karadorđević potpisao Ukaz kojim se proglašava „Zakon o ustrojeniju špitalja Centralne vojske“¹⁷. O zakonu i njegovoj predistoriji skoro je objavljen vrlo lep rad Ljubodraga Popovića¹⁸, mada se sa nekim iznetim tvrdjenjima proisteklim iz sekundarnih izvora ne bismo mogli složiti (odnose se uglavnom na lokacije i namenu zgrada).

Međutim, očigledno je da su vojne bolnice u svome skromnom obliku postojale i ranije, što smo pokušali da gore iznetim podacima dokumentujemo. Zašto se, onda, već drugo stoleće kao dan osnivanja uzima datum koji je više od sedam godina kasnije od stvarnog datuma početka rada beogradske vojne bolnice? To se pitala i grupa autora sanitetskih oficira iz sadašnje generacije¹⁹.

Pokušaćemo da odgovor nađemo u objektivnoj i subjektivnoj sferi.

Objektivno objašnjenje je razumljivije, zasniva se na neospornoj činjenici da je 19. februara/2. marta 1844. priveden kraju jedan proces na osnovu Ustava iz 1838. i Zakona o „ustrojeniju garnizonog vojninstva“ koji je sledio. Iz njih je proistekao i dobro izdetačisan gore pomenuti Zakon o ustrojeniju špitalja Centralne vojske. U osnovi, radilo se o uvođenju reda u dotle postojeće improvizacije koje su proisticale, kako smo napred naveli, iz nepostojanja osnovnog državnog zakona (Ustava) i njemu sledećih državnih zakona i propisa, koliko i iz lične vladavine Kneza Miloša. Sva tekstove o tome pripremili su dr Lindenmajer i dr Beloni nekoliko godina ranije, ali je sve to zbog dinastičkog prevrata 1842. ostalo neostvareno.

Subjektivno, objašnjenje je suptilnije i proističe iz dugodecenijskog antagonizma dve srpske dinastije Obrenovića i Karadorđevića, započete ubistvom Karadorđa 1817, a završene, takođe, ubistvom poslednjeg Obrenovića Kralja Aleksandra 1903, posle čega je na presto Srbije ponovo došao Karadorđević, Petar I. Pretpostavljamo da vladajuća dinastija Karadorđevića nije bila raspoložena da se ovakav jedan datum vezuje za suparničku dinastiju, iako je ona već bila izumrla. Tako je to ostalo i u kasnijim Jugoslavijama.

Dakle, prvu bolnicu osnovao je Miloš Obrenović, ali je ustavni ukaz sa pratećim propisima sedam godina kasnije potpisao Aleksandar Karadorđević. Stoga, razumno je pitanje koje su skoro postavili Stojiljković, Zeljković i Tadić¹⁹ da li bi „trebalo preispitati opravdanost izvođenja kontinuiteta sadašnje VMA još iz 1836.“ (tačnije iz 19/31. januara 1837.), jer je jasno iz svega iznetog da je dan kada je beogradski soldački špitalj, smešten u prvobitnoj soldačkoj kasarni u Savamahali dobio svoga stalnog lekara (dan postavljenja je 19/31. januar 1837. godine), istovremeno i dan kada je ona, bez obzira na skromne ondašnje okolnosti, postala prava vojna bolnica i da je to dan njenog stvarnog osnivanja koji bi, ako ništa drugo, trebalo pamtit i kao njen stvarni početak rada.

Dalji razvoj beogradske vojne bolnice i njene seobe

Desilo se da se u zimu 1837–1838. godine među vojnicima pojavila epidemija velikih boginja, a potom i trbušnog tifusa od koga je oboleo i sam dr Beloni. Da bi se zdravi vojnici zaštitili od zaraze, bolnica je na predlog dr Belonija preseljena u novu zgradu varoškog suda „koja je stajala na sred jedne livade ispod sadašnjeg Zelenog venca“, navodi sam dr Beloni u svojim rukopisnim memoarima³. U ovoj zgradi bilo je komotno namešteno 60 postelja, mada je u vrhuncu epidemije u njima bilo smešteno i do 80 bolesnika. Knjeginja je u ispomoć dr Beloniju slala varoškog lekara dr Bartolomea Kuniberta, ali je on kao „porodičan čovek“ odbio da se angažuje³. Po ozdravljenju je maja 1838. dr Beloni je premešten u Kragujevac, a u bolnicu je poslat dr Herman Majnert³.

Septembra 1838. „...dr Beloni bude vraćen u Beograd da premesti vojnu bolnicu u zgradu koja se zove Palilulska kasarna i koja u to doba beše završena.“³ Vojska se nije dugo zadržala u toj kasarni, već je premeštena u Topčider verovatno krajem proleća 1839, a jedna od poslednjih odluka kneza Miloša pre abdikacije (13/25. juna 1839) bila je da se cela zgrada ustupi vojnoj bolnici³, oko čega je došlo do sporenja unutar Početeljstva vnutrenih dela između građanske (koja je deo zgrade tražila za bolnicu beogradske opštine) i vojne grane (koja se tome opirala). Spor je rešen u korist vojske, ali je u zgradi ostala uskladištena vojna oprema. Naime, u šest soba ostale su smeštene „amunicija sa arsenalom vojniškim.“ Iz toga vremena je i prvi detaljni opis rasporeda prostorija u vojnoj bolnici³: na gornjem spratu bile su sobe za oficire (1), špitaljske sluge (1), špitaljski cajghaus, t.j. prljavo rublje i odeća (1), za vnutrene bolesnike (1), za spoljne bolesnike (1), za šugave (2), za prezdravele (1), na donjem spratu (prizemlju) bile su sobe za mrtvace (1), za kupanje bolesnika (1), za posteljne stvari (1).

Ovakav prostorni raspored omogućavao je udoban smeštaj oko 50 bolesnika, sa podelom na grupe oboljenja prema ondašnjem shvatanju, kao i za smeštaj osoblja, među kojima su bila i „dva momka za posluživanje bolesnika i dve sluškinje za pranje i za posao oko mrtvacu“.

Iako je ovakvo rešenje bilo veliki napredak u odnosu na ranije stanje, mora se podvući da je namenska zgrada za Centralni vojni špitalj bila podignuta tek kasnije i da nisu tačne tvrdnje iznete od nekih savremenih autora¹⁸ da je ova zgrada u Paliluli zidana od početka za vojnu bolnicu.

Zgrada za vojnu bolnicu počela je da se gradi tek nekoliko godina kasnije, na mestu na kome se danas nalazi III beogradska gimnazija, na uglu ulica Njegoševе i Kralja Milutina i u tu zgradu će se vojna bolnica preseliti 1848 godine³.

Nažalost, iako je zgrada bila zidana namenski, obezbeđujući prostor za 120 udobno raspoređenih postelja i sve pomoćne potrebe, ona se od početka pokazala i nesolidno građenom i sa više ozbiljnih propusta u obezbeđivanju potrebnih higijenskih uslova, od kojih je najteži bio neobebeđenost snabdevanja vodom na licu mesta i neodgovarajućim projektom sanitarija, od čega je bolnica hronično patila, uz mnogobrojne popravke i prepravke, sve do preseljenja, krajem prve decenije XX veka, u kompleks na Vračaru, odakle će se, već kao Vojnomedicinska akademija, u novoj Jugoslaviji, preseliti u sadašnji savremeni objekat.

Beogradska vojna bolnica je jedina* sa neprekinutim kontinuitetom u svome trajanju, osim u vreme neprijateljskih okupacija 1915–1918. i 1941–1944. mada je i u tim periodima postojala neka njena delatnost u izmenjenim okupacionim uslovima. Tako, na primer, 1915. u bolnici po ulasku neprijatelja ostala je američka misija (dr Rajan) sa srpskim ranjenicima, koja je nastavila sa radom skoro do ulaska SAD u rat. U međuvremenu je u Solunu aprila 1917. otvorena velika srpska vojna bolnica „Prestolonaslednika Aleksandra“, savremeno opremljena i sa više specijalističkih odeljenja (Interno, Pneumološko, Hirurško, ORL, Dermatovenerološko, Bakteriološka i Hematološko-biohemijska laboratorija, Radiologija) u kojoj su radili vrhunski srpski vojni lekari i u kojoj se obavljala i specijalizacija, pa se slobodno može reći da je ona bila beogradska vojna bolnica u egzilu, koja će ve-

ćinu svojih kadrova vratiti po završetku rata u svoje objekte u Beogradu.

Tokom druge neprijateljske okupacije ona je funkcionisala u kontrolisanom obimu za vojna lica „na zarobljeničkom odsustvu“ i njihove porodice, ali, nažalost, i za kvislinške formacije koje je obrazovao okupator za borbu protiv srpskih ustanika.

Zaključak

Istorijski gledano, od prvog skromnog soldačkog špitaja iz 1836. godine do današnje Vojnomedicinske akademije, vojna bolnica u Beogradu postojala na šest lokacija postepeno prerastajući od najrudimentarnijih oblika, preko Vojne bolnice Dunavske divizijske oblasti i Glavne vojne bolnice armijske oblasti, zatim Glavne vojne bolnice NOVJ do današnje vrhunske zdravstvene, naučnoistraživačke i edukativne ustanove. U temelje ovoga zdanja koje ove godine slavi 165 godina svoga postojanja ugrađen je trud stotina lekara i drugog zdravstvenog osoblja koji su u njoj radili od 1837. godine do danas.

Napomena

Ovaj rad posvećujem uspomeni na moga pradedu dr Stevana Nedoka (1828–1878), sanitetskog majora Knjaževske srpske vojske i istorijski prvog šefa Unutrašnjeg odeljenja Vojne bolnice u Beogradu (1871–1875), u ratovima 1876–78. načelnika saniteta Timočke divizije i Drinskog korpusa.

L I T E R A T U R A

1. *Mihailović V.* Dr Emerih Lindenmajer. Srpski Arhiv 1938; 7: 824–41. (Serbian)
2. *Lindemayr E.* Serbien dessen Entwicklung und Fortschritt in Sanitatetswesen, Csanader Diocesan-Buchdruckerei, Temesvar. 1876. (German)
3. *Dorđević V.* History of Serbian Medical Corps. Vol.1, Belgrade: Državna štamparija; 1879. (Serbian)
4. *Archive of Serbia.* Collection of laws and regulations of the Principaute of Serbia. Vol. XXX. Beograd: Archive of Serbia; 8–46. (Serbian)
5. The letter of the Guadia-captain Iliya Momirović, K.K.X-10 Oct. 12, 1830, Belgrade: Archive of Serbia. (Serbian)
6. *Mihailović V.* Two reports on doctors and pharmacists in Serbia in 1836. and 1837. In: *Mihailović V.*, editor. From the history of medical service in restored Serbia. Belgrade: Naučna knjiga; 1951. p. 434–5. (Serbian)
7. *Kastratović D.* History of medical service in the District of Požarevac. Požarevac: Medical Center; 1991. p. 138–47. (Serbian)
8. Conduit-lists of Dr Maksim Nikolić-Miškovičev for the years 1874–1880. Belgrade: Arhiv Vojno-istorijskog instituta; p. 14, k.19, r.2/1, 169/170, and p.14, k.22. f.8/1, 247 (Serbian)
9. The letter of Toma Vučić-Perišić No. 14, Jan. 13, 1837. Belgrade: Archive of Serbia; K.K., XVIII, 192. (Serbian)
10. The letter of Jova Veljković No. 16, Jan. 11, 1837. Belgrade: Archive of Serbia; K.K: XVIII, 444. (Serbian)
11. The letter of Toma Vučić-Perišić No. 20, Jan. 17, 1837. Belgrade: Archive of Serbia; K.K., XVIII, 193. (Serbian)
12. The letter of Toma Vučić-Perišić Jan. 19, 1837. Belgrade: Archive of Serbia; K.K. XVIII, 55. (Serbian)
13. The letter of Toma Vučić-Perišić, Jan. 24, 1837. Belgrade: Archive of Serbia; K.K., XVIII, 56. (Serbian)
14. The letter of Prince Miloš Obrenović No. 323, Jan. 30, 1837. Belgrade: Archive of Serbia; XVIII, 57/5. (Serbian)
15. Antonije Borovac's death report. Belgrade: Archive of Serbia; K.K. X, 595. (Serbian)
16. The report on epidemics between solidiers. Belgrade: Archive of Serbia; K.K., X, 597. (Serbian)
17. Collection of laws and regulations of Principaute of Serbia. Belgrade: Archive of Serbia; 1876, III, 170. (Serbian)
18. *Popović Lj.* How the present Military Medical Academy was founded. *Vojnosanit. Pregl* 2007; 64(3): 227–38 (Serbian)
19. *Stojiljković M, Zeljković J, Tadić V.* From the history of Military Medical Academy. *Vojnosanit Pregl* 2002; 59(3): 329–33 (Serbian)

Rad primljen 11. II 2009.

* Iz ovoga tvrđenja izuzimamo Vojnu bolnicu u Nišu, koja je slične sudbine u pogledu kontinuiteta kao i beogradska, ali je ona kasnije osnovana (1878).



Prilog poznavanju rešavanja statusa sanitetskog osoblja u vojsci Srbije

In favor to better know about the position of medical staff in the Serbian Army

Ljubodrag Popović

Arhiv Srbije, Beograd, Srbija

Ključne reči:

medicina, vojna; lekari; istorija, 19. vek.

Key words:

military medicine; physicians; history, 19th century.

Uvod

Donošenjem „Ustrojenija špitalja centralne vojske“ 1844. godine (datum koji Vojnomedicinska akademija u Beogradu proslavlja kao svoj rođendan) bila su zaokružena pitanja vezana za rad novoustrojene (formirane) vojne bolnice i stvoreni uslovi za njen rad. A pošto je samo „Ustrojenije špitalja“ postalo zakon, pristupilo se ostvarivanju njegovih odredbi. Prihvatanje „Ustrojenija“ predstavljalo je klicu institucionalizacije stalnih vojnih bolnica, tj. začetak organizovanog vojnog saniteta, što je rezultiralo nizom progresivnih nastojanja, napretkom i usvajanjem novina koje je donosila nauka. Ono je rezultiralo i donošenjem niza „Pravila“ i „Uputstava“, kroz dugi niz godina. Njihovo samo nabranje bilo bi dugo, a kamoli iznošenje njihovog sadržaja. Zbog toga su u ovom prikazu detaljnije obrađena dva, smatramo zanimljiva podatka vezana za neposrednu primenu „Ustrojenija“. To su uvođenje praktičnog lekarskog staža i dobijanje oficirskog čina vojnih lekara.

Uvođenje praktičnog lekarskog staža u srpskom vojnom sanitetu

U procesu formiranja nove – Centralne vojne bolnice Srpske vojske bilo je sastavljeno više projekata njenog uređenja. Glavni vojni štab je 5. oktobra 1843. god. (po starom kalendaru) uputio, kao nadležnom Početeljstvu (ministarstvu) vnutreni dela novosastavljen projekat, sa izmenjenim naslovom, koji je glasio: „Projekat za ustrojenije špitalja centralne vojske“¹.

Da bi proverio pravilnost i naučnu stranu podnetog predloga, novopostavljeni ministar Ilija Garašanin, dao ga je na prethodno razmatranje dvema komisijama – vojnoj i medicinskoj. Vojna komisija, sastavljena od oficira Srpske vojske, proučila je projekat i saglasila se sa njim, tj. po nalogu „Početeljstva pregledela, pretresla i potpisala“.

U samom Početeljstvu, stručna – medicinska komisija Sanitetskog odeljenja „imajući u vidu nužnost predmeta i sva kasatelna (koje se tiče, odnosi) tog se tičuća obstojatelstva (prilike, okolnosti) razmotrilo, po mogućstvu, prečistilo i gde se potreba ukazala, dodavši što je nedostajalo, ili isključivši, što se za izlišno našlo“. U pismu je dalje stajalo da Početeljstvo „tako izrađeni istij projekt špitalja“ podnosi Državnom savetu „da bi ga i on razmotriti kao zakono pravilo za kasatelno zavedenie odobriti blagoizvolio“.

Pismo je bilo upućeno Savetu, kao organu nadležnom po Ustavu za odobrenje „Zakonog pravila“ (Zakonom, pod nazivom „Ustrojenije Sovjeta knjažestva Srbskog“, donetom 27. aprila 1839. bio je određen i „krug delatnosti“) 5. novembra, a uputili su ga ministar unutrašnjih dela Ilija Garašanin i njegov načelnik Sanitetskog odeljenja dr Jovan Stejić, koji je na ovu dužnost došao 4. januara 1843. godine.

Radi boljeg obrazloženja svog predloga, Ministarstvo je u istom pismu dostavilo, kao dopunu, neka potpunija obaveštenja o predlogu koji je uputilo.

Tako je pod tačkom 5. stajalo i ovo²:

„5) Na mesto Apotekarskog laboranta u špitalju Početeljstvo je ovo za dobro našlo imati i držati lekarskog pomoćnika, koji će dokle god potreba i prilika postojala bude, iz škola skoroizišavši hirurški biti i to iz ti pričina, što ono želi, da se ovaki mladi i još nikakve osobite praktike neimajući lekari, koji kod nas službe potražuju, ne šilju odma u samostalnu službu u narod, u kojoj ne bi više prilike imali, praktički od iskusni svoi drugova izobražavati se, nego da za godinu ili dve dana službe u špitalju, polzujući odma kako valja u svom krugu po svojim sposobnostima Praviteljstvu i polzujući se iskustvom drugi pri onolikim bolesnicima, kako bi tako, kao iz praktičeske škole, izišli za dalje službe u okružijama obogaćeni potrebnom veštinom i nužnim iskustvom. Ti će pomoćnici ne samo s vojenim lekarom špitalja propisane lekove spravljati, nego će i u svima lakšim, osobito hirurgičeskim, slučajevima bolesti uz onoga lečiti i vi-

dati, i onome pomagati, čim će špitalj, osobito kad bude u njem čislo bolesnika veće bilo, bogatiji u lekarskoj pomoći biti. A što se plate ovakog lekarskog pomoćnika tiče, ona može da ne bude u više veća nego u 2 talira mesečno od plate, koju bi prosti laborant ili apotekarski služitelj imao, po tome kad bi se ovome 10 talira mesečno dalo, kao što bi mu se po svoj prilici dati moralo, to bi onaj na mesec samo po 12 talira, naravno s kvartirom u špitalju i s ogrevom, imao i uživao.

S. N0 1755. 5 Noemvrija 1843 god. u Beogradu²

Ovaj predlog dobio je posle nedelju dana i svoju konkretnu realizaciju.

U novom pismu koje je Popečiteljstvo vnutrenih dela uputilo Državnom savetu 12. novembra 1843. godine, stajalo je i ovo: „Za vreme, dokle naše voinstvo u sadašnjem čislu (broju) i sve ovde u jedno sakupljeno postojalo bude, moći će ostati, da se sad upraznjeno mesto jednoga štabshirurga ne popuni; no po toj pričini (razlogu), što se u ovdašnjem špitalju centralne vojske mora jedan apotekarski laborant držati, koji će s hirurgom špitalja lekove spravljati i gledati (paziti, čuvati), to ovo Popečiteljstvo misli i nalazi, da će mnogo bolje biti, ako se na mesto takovog, obično nikakvog znanja neimajućeg, laboranta, jedan lekarski pomoćnik špitalja, u licu kakvog mladog hirurga postavljao i držao bude, i to zato, što bi ovaj dovoljno vježestva (znanja) iz apotekarske, farmakologičke i medicinske nauke imajući, odma i svagda od velike pomoći starijim lekarima i bolesnicima biti mogo; što bi isti u slučaju prepjatsvija (prepreka) jednog od stariji svoji, osobito špitaljskog redovnog hirurga ovog, po većoj časti zastupati, ili pri postojećem većem čislu bolesnika s istim, ako ne uporedo, a ono za njim i po njegovom uputstvovaniju (uputstvu) oko nji raditi mnogo, što bi se tako učinilo, da se oni mladi lekari, koji su skoro iz škola izišli, i koji u nas službe potražuju, najpre u vojenom špitalju, kao i kakvoj praktičeskoj školi, u kojoj će učiti, i narav naši ljudi poznati i praktičeski bolestne lečiti, izobražavaju i tim za dalju samostalnu službu u okružijama prepravljaju (osposobljavaju) to će se sa takovim pomoćnikom plata jednog štabshirurga od 250 talira, što je hirurg Šauengel* dosad uživao časti (dela) uštediti, najposle, što će plata ovakog lekarskog pomoćnika od 12. talira mesečno s kvartirom (stanom) u špitalju dovoljna, dakle samo u jedno 2. talira veća, nego kakvog kancelarijskog momka ili urednog apotekarskog služitelja, biti, s kojim će se isti tim pre zadovoljiti što će privremeno sagledati s nadeždom i izgledom, da će, polučivši (dobivši) u špitalju nuždnoga iskustva za redovnog lekara u okružije postavljen biti.

Iz prizrenija (prikaza) dakle ti pričina (razloga) i što ne samo potreba, osobito sad u ovo zimno doba, za u reči stojećeg služitelja postoji, nego i što jedan mladi hirurg želi, takovoga dužnosti na sebe primati. Popečiteljstvo vnutrenih dela pokorno moli Visokoslavni Sovjet, da bi službu lekarskog pomoćnika u Vojenom našem špitalju, kao što se ona i pod 5.tek. mes. SN0 755. podnošenim Ustrojenijem propisuje s mesečnom platom od 12 talira odobriti blagoizvolilo,

* Šauengel se kasnije prekrstio u Jovan Petrović. On je otac poznatih naučnika Srbije 19. veka, braće Petrović.

kako bi ono u stanju moglo biti višepomenutog hirurga za istu Njegovoj Knjažeskoj svetlosti predstaviti i tako udejs-tvovati (učiniti) da se črez (preko) njega vojenim lekarima i bolesnicima pomoć, bez koje biti ne mogu učini.

SN 1812.
12. noemvra 1843.
U Beogradu

Popečitelj vnutreni dela
Polkovnik, Kavaljer
Ilija M. Garašanin

Načalnik Saniteta
Odelenija
Dr Jov. Stejjić³

U priloženom tekstu može se videti kako se stručno i mudro obrazložava uvođenje praktičnog staža. Njemu, ni sada posle toliko godina, skoro ništa ne mora dodati ni oduzeti.

Državni Sovjet je ovako podneti predlog pregledao i prihvatio i odobrio, 20-og novembra 1843. god. Kao sada svoj predlog on ga je 25. novembra 1843. godine uputio knezu na rešenje i saglasnost[†].

Knez se sa podnešenim predlogom saglasio već 27. novembra a Državni savet je o tome obaveštenje primio 1. decembra 1843. god.³

Dodeljivanje oficirskih činova vojnim lekarima

Do polovine četrdesetih godina 19. veka vojni lekari u tadašnjoj Srpskoj vojsci nisu imali ni određeni čin ni rang. Oni u tome nisu bili izjednačeni sa ostalim oficirima. Samim tim postojale su razlike i u platama. Rezultat ovoga je bio da se sa vojnim lekarima imalo dosta problema. A oni koji su u nju stupali, gledali su da to mesto čim im se za to ukaže zgodna prilika, menjaju.

O tome je i samo Popečiteljstvo vnutrenih dela, na primeru štabshirurga za novu bolnicu koja se pripremala, govoreći o lekarima i njihovim problemima, navodilo primer dotadanjeg štab hirurga Josifa Šauengela, koji je tražio i dobio premeštaj „za lekara u Okružije Gurgusovačko (Knjaževačko)“.

Donošenjem „Ustrojenija špitalja centralne vojske“ u jednom od njegovih poglavlja (Glava III) bilo je određeno „budući da se od špitaljskog lekara tačno odpravljanje ovi dužnosti ište (traži) koje bi on teže udejs-tvovati (izvršavati) mogo, ako bi civilno lice ostalo, koje vojnici toliko ne respektiraju, koliko voeno; zato će se i istom lekaru špitalja voenij čin i sva s tim skopčana preimušćestva, dakle i nošenje uniforme voenne po propisu, koi se opredeli, dati“.

Kako ovo pitanje, nije bilo regulisano u novom „Ustrojeniju garnizoneg voinstva“ od 10. januara 1845, niti pomenuto, Glavni vojeni štab je smatrao da to pitanje treba da bude rešeno. U njegovo ime je štab doktor Emerih Lindenmajer uputio jednu molbu-zahtev Popečiteljstvu vnutrenih dela, aprila 1845, koji se ticao pitanja vojnih lekara. Potpomognut pozitivnim mišljenjem o ovome od strane Popečiteljstva,

[†] Po odredbama tzv. „Turskog ustava“ da bi jedno zakonsko rešenje bilo punovažno trebalo je imati saglasnost Državnog saveta I Kneza po istom pitanju.

predlog je bio upućen na dalje rešavanje Sovjetu i knezu, juna meseca iste godine.

Predlog upućen Sovjetu glasio je:

„Visokoslavnom Sovjetu.

Da bi vojnici bolje vojene Lekare, kad ji leče i vidaju, slušali, i svagda, koliko nadleži, počitovali, u visočajše, pod 19 fevr. 1844. god. S N0 178 izdanom, Ustrojeniju Špitalja centralne vojske, glav. Š opredeljeno je, „da će se vojenim Lekarima Špitalja vojeni čin i sva s tim skopčana preimuštva, dakle i nošenje vojene uniforme, dati.

Budući da se o tome u Ustrojeniju Garnizone vojske od 10 Januar t g. ni spomena učinilo nije, to je Glavni vojeni Štab pod 9 Apr. t. g. sproveo Popečiteljstvu V. Dela jedno prestavljenje područnog mu Štab Doktora, g. E. Lindenmajera, koim isti u ime vojeni lekara molebno potražuje, da se ovima, i to nižim Lekarima od vojske, kad u vojeni službu stupe, čin i preimuštva Podporučnika, višem pak ili Štab Lekarar čin i preimuštva kapetana daju, s tim da od ovi činova i dalji, s istim skopčani, prava posle nekoliko godina službe, u kojoj se budu ta vojena lekarska lica ili sposobnostima ili zaslugama svojim odlikovali, na više činove s većim preimuštva postupati mogu.

Uzevši ovo Popečiteljstvo u razsuždenie, kako onaj povod, koi je u vojeno-špitaljskom Ustrojeniju naveden, tako i to važno obstojateljstvo, da je služba vojeni Lekara, ne samo tim težka, što je oni bez svakog prekida i odmora, kadšto, i osobito u opasnim špitaljskim radnjama, i svoje Zdravlje i Život svoj opasnosti izlažući, odpravljati moraju, nego još i što, neprestano vezani za nju budući, ne mogu prilike imati, i od privatne praktike ili od kalemljenja boginja što za veće svoje potrebe i za starost svoju zasluživati, nalazi da je pravedno, da se gore izloženo Štab Doktora predstavljene na taj

način uvaži, kako bi se ubuduće službeno stanje naši vojeni Lekara s postepenim poboljšavaanjem istoga opredelilo, i tim učinilo da i oni kao i svi ostali pravitelstveni Činovnici, koima je put postupanja na bolje i više službe otvoren, a prema sposobnostima i zaslugama svoima s većim činom i boljomplatom postupiti mogu. I zato se ono usuđuje, vis. Sl. Sovjetu učtivo poradi toga prestaviti, da bi, uzevši stvar kako s one točke, koja je već u pomenutom špitaljskom Ustrojeniju zakonom silom postavljena, tako i iz prizrenija na službu, kao što je sad u nas opredeljena, i na ličnost vojeno lekarski zvaničnika, koi je prema sadašnjim potrebama odpravljaju, umilostivo svoje razsuždenije, blagovilo službu ovi na sledujući način sistematizirati:

1) Vojenim Hirurgima ili nižim vojenim lekarima, kad u Službu stupe, da se da čin Podporučnika s platom i ostalim preimuštva ovi, a s ovog čina, ako višegodišnjom dobrom službom pokažu uvaženje dostojna sposobnosti i zasluge da se proizvesti mogu na čin Poručnika, davši im i preimuštva, koja su s ovim činom propisno skopčana.

2) Viši vojeni Lekar ili Štab Doktor da se u Štab Doktorsku službu postavi s činom Kapetana, gdi će i sva preimuštva, s ovim činom skopčana, uredno uživati, a odatle dase s vremenom, posle osvedočene otične sposobnosti svoje i na pokazani znatni svoi zasluga, nagraditi može s činom Majora i s preimuštva, koja istom činu pripadaju⁴.

Uzimajući u obzir „ličnost voenno-lekarski zvaničnika“ Sovjet i knez su ih „sistematizovali“ po podnetom predlogu, i time doneli najpovoljnija rešenja zahteva.

Tako se i ovo pitanje povoljno rešilo za obe strane. Zadowoljni su bili i vojni lekari, ali i država jer je ispravila nepravdu učinjenu prema njima.

L I T E R A T U R A

1. Arhiv Srbije, Državni savet, R N 143/844.
2. Arhiv Srbije, Državni savet, RN 143/844.

3. Arhiv Srbije, Državni Savet, RN0 530/843.
4. Arhiv Srbije, Državni Savet, RN 320/845.

Rad primljen 11. II 2009.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА

Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија

Тел/факс: +381 11 2669689

vmaini1@eunet.yu

vmaini2@eunet.yu

Позив на рекламирање у 2009. години

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

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

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

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

За сва објашњења, упутства и понуде заинтересовани контактирају редакцију часописа „Војносанитетски преглед“. Средства се уплаћују на жиро рачун код Управе јавних плаћања у Београду број: 840-941621-02 **ВМА (за Војносанитетски преглед или за ВСП), ПИБ 102116082**. Уплатницу (доказ о уплати) доставити лично или поштом (писмом, факсом, *e-mail*-ом) на адресу: Војносанитетски преглед, Црнотравска 17, 11000 Београд; тел/факс: 011 2669 689, *e-mail*: vmaini1@eunet.yu или vmaini2@eunet.yu



An act of humanity

Primer humanosti

Among various catastrophes that strike the human race, wars are undoubtedly the most disastrous ones. However, although the wars are inhuman, the acts of humanism regularly appear in each war¹. Unlike victories and defeats, in which bloodshed prevails, the acts of humanism among enemies are rarely memorized, unless somebody record them in writing.

Recently, during the visit of the Museum of the Serbian Medical Society, we have been told about an unusual event that happened during the Serbian-Bulgarian conflict in 1885–1886.

The Serbian Army entered unprepared this unhappy three-month long war. In particular, military medical supplies were scarce and insufficient². The Serbian Red Cross, founded few years earlier (in 1876), and Bulgarian Red Cross, founded only in September 1885³, used to help according to their possibilities, but their help was insufficient. Several foreign countries' Red Cross Organizations (Austria, Hungary, Romania, Germany, England, and Russia) sent

several medical missions (surgeons, nurses) and medical supplies to both countries involved in war.

In this regard, the situation in Bulgaria was harder than in Serbia. When this became known, humanitarian help consisting of medical supplies was collected throughout the Europe. However, a problem arose: it was impossible to use river transport, since Danube was frozen, and land transport was impossible because the Serbian Army stood between Bulgaria and Europe.

Then, a surprising event occurred: upon the petition of the Austrian Red Cross, supported by the expressed demand of Serbian surgeons, the Serbian Army Headquarters proclaimed the one-day armistice and opened the state border, thus allowing the delivery of medical supplies to Bulgarians. The two delegations met near the small town Pirot, close to the Serbian-Bulgarian state border (Figure 1), and transport was done using ox and horse carts⁴ (Figure 2). But, that was not all: Serbs opened the magazines and added their own medical supplies to the enemy....

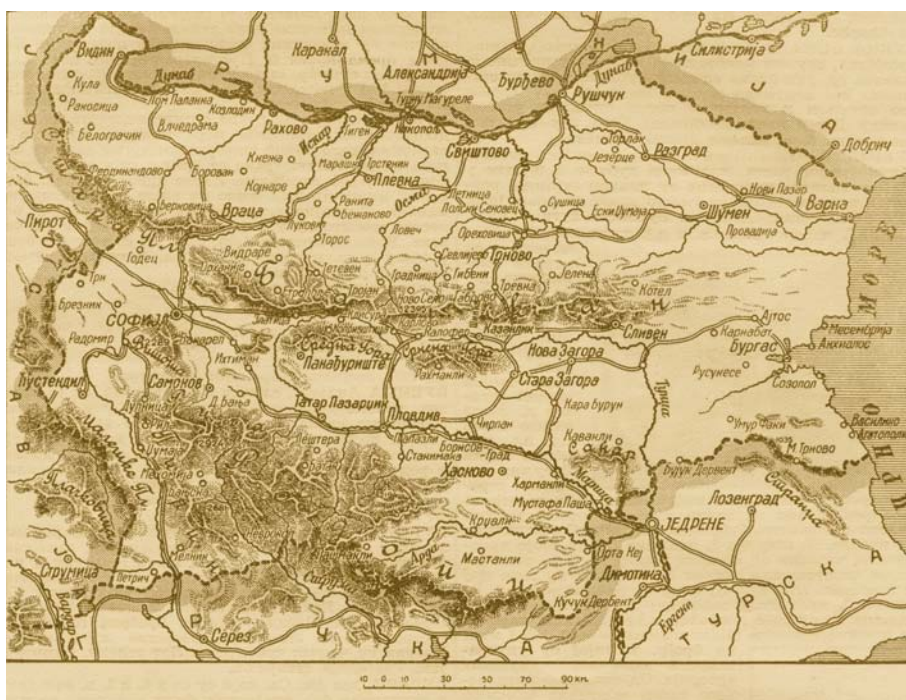


Fig. 1 – The Serbian-Bulgarian state border

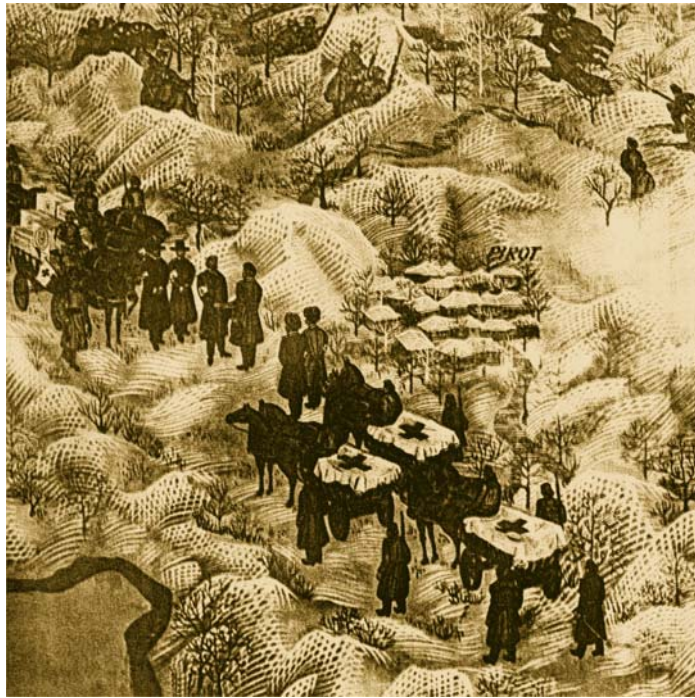


Fig. 2 – The meeting of the Serbian and Bulgarian Red Cross delegations near Pirot, Serbian-Bulgarian state border, January 26, 1885 (a painting found in the Russian Red Cross Organization, kept in the Serbian Red Cross Organization, and then presented to the Bulgarian Red Cross Organization)

This act of humanism did not pass unnoticed. Serbs won a commendation of the International Red Cross Organization in Geneva ², in which it was written: “Be humans to

your enemies as Serbs were in the Serbian-Bulgarian war in 1985” (Pavlović B, personal communication).

Slavica Žižić-Borjanović
Institute of Public Health of Serbia
“Dr Milan Jovanović Batut”, Belgrade

Ljiljana Vučković-Dekić
Institute for Oncology and Radiology of Serbia, Belgrade
(tel./fax.: +381 11 685 300; e-mail: ljvd@ncrc.ac.yu)

R E F E R E N C E S

1. *Karvounis N, Vučković-Dekić Lj.* Friendship. J BUON 2005; 10: 291–292.
2. *Stanojević V.* Notre expérience du service de sante pendant la guerre. Belgrade: Zlatibor; 1925. (French)
3. *Topuzov V.* The Bulgarian Red Cross and health service. Proceedings of the First congress on the history of health culture in the Danubian countries. Novi Sad: The Yugoslav scientific association for the History of health culture; 1975.
4. *Dorđević V.* Red Cross on white flag. Beograd: The State printing house; 1876. (Serbian).

UPUTSTVO AUTORIMA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Priprema rada

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

1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

2. Apstrakt i ključne reči

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

3. Tekst članka

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

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

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

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

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

Literatura

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

Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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

Tabele

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

Ilustracije

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

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

Skraćenice i simboli

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

Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji.

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

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

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

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

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

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

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

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>

Tables

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

Illustrations

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

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

Abbreviations and symbols

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



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

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

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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



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

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

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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

