

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia



Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2010; July vol. 67 (No. 7): pp. 519-608.



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 Војно здравство МО Србије

ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

проф. dr sc. pharm. **Мирјана Антуновић**
 проф. dr sc. med. **Бранко Глигић**, пук.
 проф. dr sc. med. **Мирјана Животић-Вановић**
 проф. dr sc. med. **Миодраг Јевтић**, генерал-мајор
 др **Младен Миливојевић**, пук.
 прим. др **Милорад Рабреновић**, пук.
 проф. dr sc. med. **Небојша Станковић**, пук.
 доц. др **Вељко Тодоровић**, бригадни генерал (председник)
 проф. dr sc. med. **Мирољуб Тркулић**, пук.
 проф. dr sc. med. **Никола Филиповић**, пук.

МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

Уредници:

проф. dr sc. med. **Бела Балит**
 проф. dr sc. stom. **Злата Бркић**
 проф. dr sc. med. **Славица Вучинић**
 проф. dr sc. med. **Александар Ђуровић**, пук.
 доц. dr sc. med. **Бранка Ђуровић**
 проф. dr sc. med. **Борисав Јанковић**
 доц. dr sc. med. **Лидија Кандолф-Секуловић**
 академик **Владимир Кањух**
 академик **Владимир Костић**
 проф. dr sc. med. **Звонко Магић**
 проф. dr sc. med. **Ђоко Максић**, пук.
 доц. dr sc. med. **Гордана Мандић-Гајић**
 проф. dr sc. med. **Драган Микић**, пук.
 проф. dr sc. med. **Дарко Мирковић**
 доц. dr sc. med. **Слободан Обрадовић**, мајор
 академик **Миодраг Остојић**
 академик **Сава Перовић**
 проф. dr sc. med. **Предраг Пешко**, FACS
 академик **Ђорђе Радак**
 проф. dr sc. med. **Ранко Ранчевић**, пук.
 проф. dr sc. med. **Предраг Ромић**, пук.
 проф. dr sc. med. **Војкан Станић**, пук.
 доц. dr sc. med. **Дара Стефановић**
 проф. dr sc. med. **Душан Стефановић**, пук.
 проф. dr sc. stom. **Љубомир Тодоровић**
 проф. dr sc. med. **Снежана Церовић**
 академик **Миодраг Чолић**, пук.
 академик **Радоје Чоловић**
 проф. dr sc. med. **Весна Шуљгагић**

Технички секретар уређивачког одбора

др Маја Марковић

РЕДАКЦИЈА

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

Технички уредник: Милан Перовановић

Редактор за српски и енглески језик:

Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Љиљана Николић

Компјутерско-графичка обрада:

Светлана Стајић, Весна Тотих, Јелена Васил



Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнотравска 17, поштански фах 33-55, 11040 Београд, Србија. Телефони: главни и одговорни уредник 3609 311, технички секретар 3608 943, редакција 3609 479 и 3609 179, претплата 3608 997. Факс 2669 689. E-mail: vmmainil@EUnet.rs (главни и одговорни уредник) и vmavsp@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. За претплату из иностранства обратити се служби претплате на тел. 3608 997. Годишња претплата: 4 000 динара за грађане Србије, 8 000 динара за установе из Србије и 150 € (у динарској противвредности на дан уплате) за претплатнике из иностранства. Копију уплатнице доставити на горњу адресу.

VOJNOSANITETSKI PREGLED

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

PUBLISHER

Military Health Department, Ministry of Defence, Serbia

PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

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

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

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

Editorial staff

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

Technical editor

Milan Perovanović

Proofreading

Ljiljana Nikolić

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



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

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

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



SADRŽAJ / CONTENTS

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

- Olga Dulović, Eleonora Gvozdrenović, Jelena Nikolić, Aleksandra Radovanović Spurnić, Nataša Katanić, Dragana Kovačević-Pavičević*
Komplikacije u toku varičele. Da li je vreme za vakcinu?
 Varicella complications: Is it time to consider a routine varicella vaccination? 523
- Gordana Nikolić, Ivan Tasić, Snežana Manojlović, Ljiljana Samardžić, Suzana Tošić, Zoran Ćirić*
Psihijatrijski sindromi udruženi sa atipičnim bolom u grudima
 Psychiatric syndromes associated with atypical chest pain..... 530
- Tatjana Ristić, Vidosava B. Djordjević, Marina Deljanin-Ilić, Vladan Ćosić, Slavica Kundalić*
Serum Fas/FasL levels in dependence on clinical presentations of coronary disease and their relationship with risk factors
 Koncentracije Fas/FasL u zavisnosti od kliničke prezentacije koronarne bolesti i njihov odnos sa faktorima rizika 537
- Milan Jovanović, Dragan Milić, Boris Djindjić, Jovica Jovanović, Goran Stanojević, Miroslav Stojanović*
Značaj D-dimera u ambulantnoj detekciji atipičnih i „nemih“ flebotromboza
 Importance of D-dimer testing in ambulatory detection of atypical and “silent” phlebothrombosis 543
- Gordana Dedić, Milivoj Panić*
Faktori rizika od samoubistva kod vojnika Vojske Srbije
 Soldiers suicides risk factors in the Serbian Army Forces 548
- Vladimir Bančević, Predrag Aleksić, Novak Milović, Branko Košević, Zoran Čampara, Dušica Stamenković*
Porast zapremine rezidualnog urina i kapaciteta u ortotopnoj ileumskoj neobešici – poređenje standardne i modifikovane tehnike
 Post-voiding residual urine and capacity increase in orthotopic urinary diversion – standard vs modified technique 558
- Olga Vasović, Danijela Trifunović, Dragoslav Milošević, Nebojša Despotović*
Hronična inflamacija, lipidski faktori rizika i mortalitet kod funkcijski nesamostalnih starih osoba
 Chronic low-grade inflammation, lipid risk factors and mortality in functionally dependent elderly 562
- Svetlana Spremović-Radjenović, Aleksandra Gudović, Gordana Lazović*
Rekombinantni luteinizirajući hormon kod bolesnica sa lošim odgovorom u toku postupka vantelesne oplodnje
 Exogenous luteinizing hormone for assisted reproduction techniques in poor response patients 569
- Aleksandar Jokić, Nikola Sremčević, Zeki Karagülle, Tatjana Pekmezović, Vukosava Davidović*
Oxidative stress, hemoglobin content, superoxide dismutase and catalase activity influenced by sulphur baths and mud packs in patients with osteoarthritis
 Uticaj sulfatnih kupki i pakovanja blata na oksidativni stres, sadržaj hemoglobina i aktivnost superoksid-dismutaze i katalaze kod bolesnika sa osteoartritisom..... 573

*Aleksandar Djurović, Dragan Marić, Zorica Brdareski, Ljubica Konstantinović,
Sašo Rafajlovski, Slobodan Obradović, Radoje Ilić, Zdravko Mijailović*

Sexual rehabilitation after myocardial infarction and coronary bypass surgery: Why do we not perform our job?

Seksualna rehabilitacija posle infarkta miokarda i bajpasa na koronarnim arterijama. Zašto ne obavljamo svoj posao? 579

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

Branislava Ivanović, Marijana Tadić, Dragan Dinčić

The effects of arterial hypertension on aortic valve stenosis

Uticaji arterijske hipertenzije na stenozu aortnog zaliska 588

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Ivan Ignjatović, Predrag Kovačević, Nina Medojević, Milan Potić, Vladimir Milić

Reconstruction of the penile skin loss due to “radical” circumcision with a full thickness skin graft

Rekonstrukcija gubitka kože penisa zbog radikalne cirkumcizije sa kožnim graftom pune debljine 593

Milan B. Jovanović, Ljiljana Čvorović, Rastislav Poljovka, Aleksandar Oroz, Ljubomir Pavićević

Retke lokalizacije ekstrakranijalnih švanoma glave i vrata

Rare extracranial localizations of the head and neck schwannomas 596

PRIKAZ KNJIGE / BOOK REVIEW 601

IN MEMORIAM 603

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 605



Dr Karlo Beloni (1806-1877), dugogodišnji načelnik sanitetske službe srpske vojske, zaslužan je za donošenje niza propisa zahvaljujući kojima je značajno unpređen rad vojnog saniteta tog vremena.

Ove godine, 30. jula, u sklopu proslave Dana sanitetske službe Vojske Srbije, biće obeležena 171 godina organizovanog razvoja vojnog saniteta.

Dr. Karlo Beloni (1806-1877), a Surgeon General of the Serbian Army Medical Services for many years, introduced many standards that significantly improved military medicine of that time.

This year, on July 30 – the Day of the Serbian Army Medical Services – 171st anniversary of organized development of the Army Medical Services will be celebrated.



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

Varicella complications: Is it time to consider a routine varicella vaccination?

Olga Dulović*, Eleonora Gvozdenović*, Jelena Nikolić*, Aleksandra Radovanović
Spurnić*, Nataša Katanić*, Dragana Kovačević-Pavićević†

Klinički centar Srbije, *Klinika za infektivne i tropske bolesti „Dr Kosta Todorović“,

†Klinika za očne bolesti, Beograd, Srbija,

Apstrakt

Uvod/Cilj. Varičela je česta osipna groznica, bolest dečijeg uzrasta. Najveći broj oboljenja kod dece protiče bez komplikacija, ali kod pojedinih bolesnika, čak i bez prethodnih faktora rizika mogu nastati teške, po život opasne komplikacije. Cilj rada bio je da se analizira broj i vrsta komplikacija kod obolelih od varičele svih uzrasta. **Metode.** Urađena je retrospektivna analiza medicinske dokumentacije bolesnika lečenih od varičele u Institutu za infektivne i tropske bolesti KC Srbije u Beogradu, u periodu 2001–2008. godina (4,85% ukupno registrovanih obolelih od varičele na teritoriji Beograda za ispitivan period). Među hospitalizovanim bolesnicima analizirane su demografske karakteristike: pol, starost, dužina hospitalizacije, preegzistetna oboljenja i imunosupresija, prisustvo i vrsta komplikacija i ishod. Poseban akcenat stavljen je na uzrasnu specifičnost pojave komplikacija, pri čemu su bolesnici klasifikovani prema pedijatrijskim standardima u grupu dece i mladih (starosti ≤ 15 godina) i odraslih (≥ 16 godina). Dijagnoza varičele postavljena je na osnovu kliničke slike, a kod starijih od 40 godina kod kojih je epidemiološki podatak o preležanoj varičeli bio nepoznat ili kod kojih je bila prisutna imunodefijencija, urađene su potvrđne serološke analize (ELISA VZV IgM/IgG BioRad®), kao i analiza aviditeta antitela IgG klase, u cilju isključivanja diseminovanog herpes zoster. **Rezultati.** U osmogodišnjem periodu praćenja lečena su 474 bolesnika. Starost bolesnika bila je u intervalu od 5 meseci do 75 godina (prosečno $22,4 \pm 16,1$, medijama 23,5 godina) njih 195 (41,1%) imalo je ≤ 15 godina, a 279 (58,9%) ≥ 16 godina. Komplikacije su nađene kod 321/474 (67,7%) bolesnika, i bile su: virusna varičelozna pneumonija (n = 198; 41,38%), bakterijske infekcije kože (n = 40; 8,4%), cerebelitis (n = 28; 5,9%), bakterijske respiratorne infekcije (n = 21;

4,4%), virusni meningitis (n = 10; 2,31%), encefalitis (n = 9; 1,9%), trombocitopenija (n = 2; 0,4%). Kod 11 bolesnika (2,3%) zabeleženo je više udruženih komplikacija. Među njima bili su i bolesnici sa teškim i retkim komplikacijama: dvoje sa sepsom, jedan sa mioperikarditisom i jedan sa retinalnim hemoragijama. Nije postojala statistički značajna razlika u incidenciji komplikacija između starosnih grupa. Međutim, zastupljenost različitih vrsta komplikacija značajno se razlikovala u zavisnosti od uzrasta ($p < 0,05$). Kod odraslih, najčešća od svih komplikacija bila je varičelozna pneumonija (62%), zatim infekcije kože (2,9%), udružene komplikacije (2,3%) i bakterijske respiratorne komplikacije (2,2%). Kod dece bile su najčešće bakterijske infekcije kože (16,4%), cerebelitis (13,3%), varičelozna pneumonija (12,8%), bakterijske respiratorne infekcije (7,7%), udružene komplikacije (4,1%) i encefalitis (3,6%). Odnos broja obolelih odraslih od varičelozne pneumonije u odnosu na decu bio je 7 : 1, dok je odnos obolele dece u odnosu na odrasle za infekcije kože bio 4 : 1, a neuroinfekcije 6 : 1. Hospitalizacije je trajala od 1 do 34 dana (prosečno $8,2 \pm 4,6$, medijana 7 dana). Zabeležena su dva smrtna ishoda (0,4%). **Zaključak.** Nije bilo razlike u incidenciji komplikacija varičele kod dece i odraslih, ali se vrsta komplikacija razlikovala: kod dece najčešće su bile bakterijske komplikacije kože i cerebelitis, a kod odraslih varičelozna pneumonija. Prikazani podaci predstavljaju osnovu za procenu vrste i učestalosti komplikacija varičele u našoj sredini i ukazuju na potrebu razmatranja uvođenja vakcine protiv varičele kod nas.

Ključne reči:

varičela; bolest, progresija; pneumonija, virusna; koža, bakterijske bolesti; centralni nervni sistem, bolesti; sepsa; vakcinacija.

Abstract

Background/Aim. Varicella is a common and benign disease of childhood. Complications are rare, but in some patients, even without risk factors, severe, life threatening complications could be seen. The aim of this study was to establish the type and frequency of varicella complications

among hospitalised patients over an 8-year period. **Methods.** This retrospective analysis included medical charts of the patients hospitalised in the Infectious Disease Clinic, Belgrade, Serbia, from 2001–2008 (4.85% of all registered patients with varicella in Belgrade, 2001–2008). Among hospitalised patients demographic characteristics were analysed: hospitalisation length, presence and type of complications,

presence of immunocompromising conditions and outcome of the disease. The diagnosis of varicella was made on clinical grounds, and in persons > 40 years, with negative epidemiological data of contacts, serological confirmation (ELISA VZV IgM/IgG BioRad®) and avidity of IgG antibodies were done to exclude the possibility of disseminated herpes zoster. **Results.** A total of 474 patient were hospitalised over an 8-year period. The age of patients was from 5 months to 75 years (mean 22.4 ± 16.1 , median 23.5 years). The majority of patients were adults ($n = 279$; 58.9%) and 195 (41.1%) patients were ≤ 15 years old. Complications were found in 321/474 (67.7%) patients. The registered complications were: varicella pneumonia ($n = 198$; 41.38%), bacterial skin infections ($n = 40$; 8.4%), cerebellitis ($n = 28$; 5.9%), bacterial respiratory infection ($n = 21$; 4.4%), viral meningitis ($n = 10$; 2.31%), encephalitis ($n = 9$; 1.9%), thrombocytopenia ($n = 2$; 0.4%); 11 (2.3%) patients had more than one complication, among them were sepsis, myopericarditis and retinal hemorrhages. When complications were analysed according to the age, there were no statistical significance, but when type of complication was analysed statistical significance was found ($p < 0.05$). In adults, pneumonia was the most common complication:

173/279 (62%), followed by skin infections (2.9%), bacterial respiratory infections (2.2%), and more than one complication (2.3%). Pneumonia was more common in adults than in children (7 : 1). In children skin infections were the most common complications (16.4%), followed by cerebellitis (13.3%), viral pneumonia (12.8%), bacterial respiratory infections (7.7%), encephalitis (3.6%), and more than one complication (4.1%). Neuroinfections were more common in children than in adults (6:1), as well as bacterial skin infections (4 : 1). Two patients died (0,4%). **Conclusion.** There was no difference in the incidence of varicella complication in children and adults, but the type of complication differed. In children the most common complications were skin and neurological infections, while in adults it was varicella pneumonia. These data provide a baseline for estimating the burden of varicella in Belgrade and support the inclusion of varicella vaccine in childhood immunisation program in Serbia.

Key words:
chickenpox; disease progression; pneumonia, viral; skin diseases, bacterial; central nervous system diseases; sepsis; vaccination.

Uvod

Varičela je najčešće blaga dečija bolest koja se manifestuje lako povišenom temperaturom i pojavom karakterističnog vezikuloznog osipa, bez značajnijeg poremećaja opšteg stanja. Komplikacije su retke i nastaju najčešće u osipnom stadijumu bolesti, a mogu biti izazvane samim uzročnikom – *Varicella-Zoster* virusom (VZV) ili sekundarnom bakterijskom infekcijom^{1,2}.

Najčešće komplikacije su na koži, respiratornom traktu i centralnom nervnom sistemu. Ostale komplikacije opisane kod varičele su trombocitopenijska purpura, nefritis, retinalna hemoragija, Guillain-Barre (GB) sindrom, hepatitis i miokarditis².

Na koži se najčešće viđa sekundarna infekcija vezikula koju izazvaju *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus*, zatim celulitis, a ređe flegmona i nekrotizirajući fasciitis. Kožne komplikacije najčešće nastaju kod dece².

Na respiratornom traktu najčešće su plućne komplikacije – pneumonije. Manifestuju se kao primarna varičelozna pneumonija (izazvana VZV), a ređe kao sekundarne, bakterijske pneumonije.

Komplikacije na centralnom nervnom sistemu (CNS) su raznovrsne: cerebelitis (cerebelarna ataksija), encefalitis i meningitis su najčešće, a ređe se vidaju transverzalni mijelitis i GB sindrom.

Iako se bolest može prevenirati primenom žive atenuirane vakcine (tzv. Oka soj), koja je napravljena još 1972. godine u Japanu³, njena šira primena u SAD⁴ i Evropi počela je 1995. Veliki broj evropskih zemalja uvrstio je ovu vakcinu u program vakcinacije^{4,5}.

U našoj zemlji vakcina se ne primenjuje. Cilj rada bio je da se analizira učestalost i vrsta komplikacija koje se javljaju u toku varičele u Beogradu i da se, tako, pomogne u određivanju buduće imunizacione politike u našoj sredini.

Metode

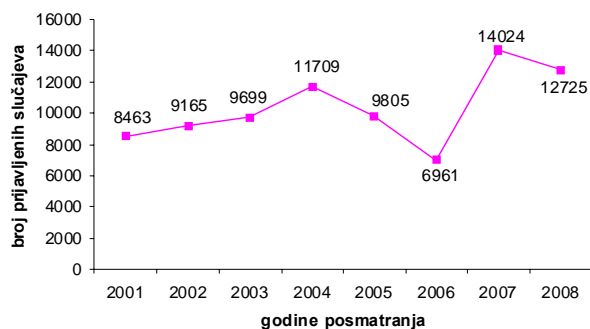
Ovom retrospektivnom studijom obuhvaćena je grupa od 474 hospitalizovana bolesnika lečena od varičele u Institutu za infektivne i tropske bolesti Kliničkog centra Srbije, u periodu od osam godina (od januara 2001. do decembra 2008. godine), od čega je 10 bolesnika hospitalizovano u Odeljenju intenzivne nege, a 464 u Odeljenju za respiratorne infekcije. Kako je ispitivan uzorak obuhvatio hospitalizovane u tercijernoj zdravstvenoj ustanovi i samo 4,85% od ukupno registrovanih obolelih od varičele na teritoriji Beograda za ispitivan period, korišćeni su i podaci Gradskog zavoda za javno zdravlje vezani za broj prijavi i incidenciju u populaciji Beograda, koji su dobijeni na osnovu pojedinačnih prijavi slučajeva zaraznih bolesti iz zdravstvenih ustanova na svim nivoima zdravstvene zaštite. Među hospitalizovanim bolesnicima analizirane su demografske karakteristike: pol, starost, dužina hospitalizacije, prisustvo imunosupresije, prisustvo i vrsta komplikacija, kao indirektan pokazatelj težine bolesti, i ishod. Poseban akcenat stavljen je na uzrasnu specifičnost pojave komplikacija, pri čemu su bolesnici klasifikovani prema pedijatrijskim standardima u grupu dece i mladih (≤ 15 godina) i odraslih (≥ 16 godina).

Dijagnoza varičele postavljena je na osnovu kliničke slike, a kod starijih od 40 godina, kod kojih je epidemiološki podatak o preležanoj varičeli bio nepoznat ili kod kojih je bila prisutna imunodeficijencija, urađene su potvrđne serološke analize (ELISA VZV IgM/IgG BioRad®), kao i analiza aviditeta antitela IgG klase, u cilju isključivanja diseminovanog herpes zostera.

U statističkoj obradi podataka, korišćene su deskriptivne (slike, tabele, aritmetička sredina sa standardnim devijacijama, medijana) i analitičke (χ^2 test, Kruskal-Wallis test) metode, za nivo značajnosti $p < 0,05$.

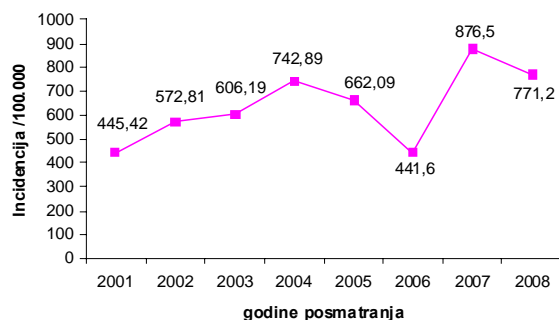
Rezultati

Podaci Gradskog zavoda za javno zdravlje u periodu 2001–2008. godine ukazali su na nezanemarljiv broj prijavljenih slučajeva varicele u Beogradu, od 8 216–14 024 godišnje (slika 1), uz prosečnu incidenciju ove bolesti 432–876 na 100 000 stanovnika, prosečno $639,8 \pm 154$ (slika 2). Najveći broj obolelih pripadao je dečjem uzrastu (slika 3).



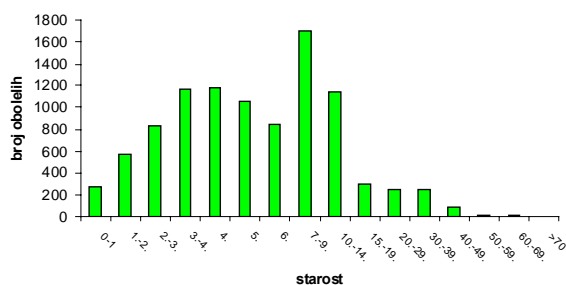
Sl. 1 – Broj prijavljenih bolesnika sa varicelom u Beogradu 2001–2008. god.

Podaci Gradskog zavoda za javno zdravlje – prosečno godišnje 10 319 \pm 2 339 prijavljenih bolesnika



Sl. 2 – Incidencija varicele na teritoriji Beograda 2001–2008. god.

Podaci Gradskog zavoda za javno zdravlje – prosečna godišnja incidencija $639,8 \pm 154/100\ 000$

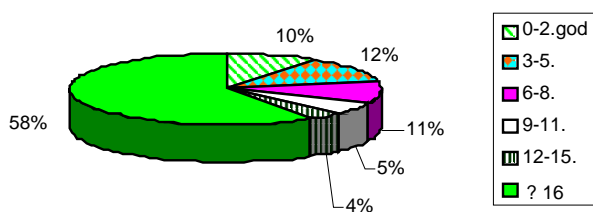


Sl. 3 – Uzrast obolelih od varicele u Beogradu (2003. god.)
Podaci Gradskog zavoda za javno zdravlje

U Institutu za infektivne i tropske bolesti tokom osam godina lečeno je 474 bolesnika sa varicelom, a najčešći razlog za hospitalizaciju bila je sumnja na komplikacije koje su dokazane kod 321 (67,7%) bolesnika, dok kod 153 (32%)

one nisu evidentirane, ali su bolesnici zadržani na bolničkom lečenju iz socioepidemioloških ili drugih razloga (osobe u kolektivu, učenici u studentskim domovima, imunosuprimirani ukućani koji nisu preležali varicele).

Ispitivani bolesnici bili su starosti od 5 meseci do 75 godina (prosečno $22,4 \pm 16,1$, medijana 23,5 godina), od kojih je 195 (41,1%) imalo ≤ 15 godina, a 279 (58,9%) ≥ 16 godina (slika 4). Nije bilo značajne razlike u polnoj distribuciji bolesnika, jer je 277 (58,4%) bilo muškog, 197 (41,6%) ženskog pola. Najveći broj bolesnika bile su prethodno zdrave osobe ($n = 458$, 96,6%), dok je 16 (3,4%) osoba bilo imunokompromitovano – devetoro dece i sedmero odraslih. Dužina hospitalizacije bila je od 1 do 34 dana (prosečno $8,2 \pm 4,6$, medijana 7 dana). Ukupan mortalitet u ispitivanom uzorku bio je 0,4% (2 bolesnika), dok se 472 (99,6%) kompletno oporavilo. Kod 5 (1,05%) bolesnika sa teškom variceloznom pneumonijom primenjena je veštačka ventilacija, zbog preteće respiratorne insuficijencije.

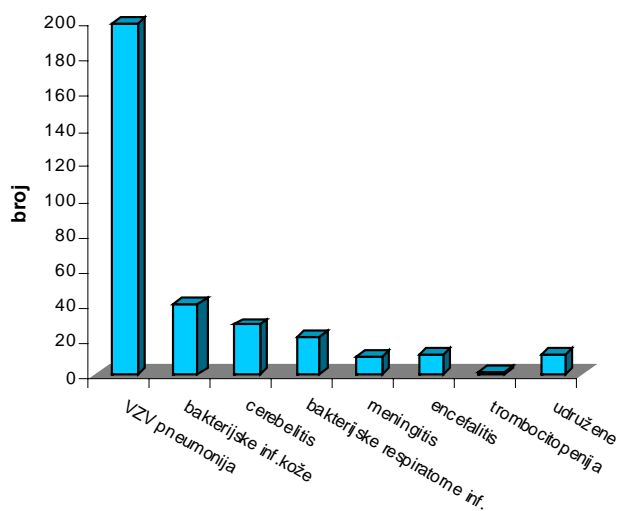


Sl. 4 – Uzrast hospitalizovanih bolesnika sa varicelom od 2001. do 2008. godine

Kao indirektan pokazatelj težine bolesti analizirane su komplikacije po organskim sistemima. Među bolesnicima sa komplikacijama ($n = 321$, 67,7%), bile su najčešće: virusna varicelozna (VZV) pneumonija kod 198 (61,8%), bakterijske infekcije kože kod 40 (12,5%), cerebelitis kod 28 (8,7%), bakterijske respiratorne infekcije kod 21 (6,5%), aseptični meningitis kod 10 (3,1%), encefalitis kod 9 (2,8%), trombocitopenija kod 2 (0,6%), dok je kod 11 osoba (3,4%) zabeleženo više udruženih komplikacija (slika 5).

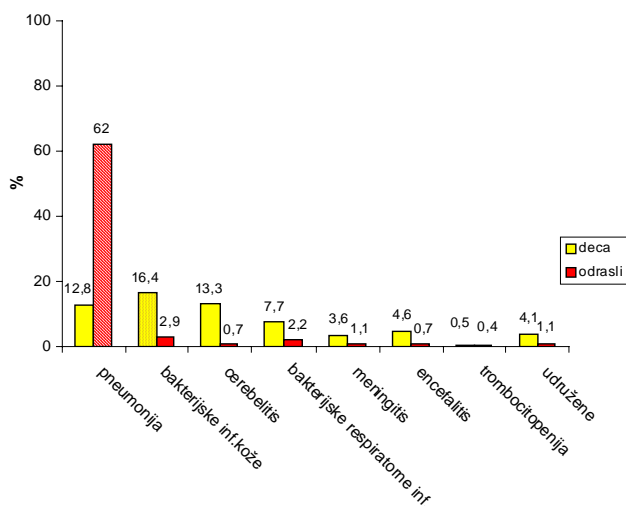
Među bolesnicima sa udruženim komplikacijama bilo je dvoje koji su imali sepsu: jedno dete streptokoknu i jedan imunokompromitovani odrasli bolesnik stafilokoknu; jedna devojčica stara 12 godina mioperikarditis, pneumoniju i celulitis grudnog koša i jedan odrasli bolesnik pneumoniju i retinalne hemoragije.

Nije dokazana statistički značajna razlika u učestalosti komplikacija u odnosu na starost bolesnika, jer su kod dece komplikacije bile prisutne kod 123 (63,1%), a kod odraslih kod 198 (71%) bolesnika ($p > 0,05$). Međutim, primećeno je da se vrsta komplikacija značajno razlikovala u odnosu na uzrast ($p < 0,05$). Kod odraslih osoba, najčešće komplikacije bile su: virusna varicelozna pneumonija (62%), infekcije kože (2,9%), istovremeno prisustvo više komplikacija (2,3%) i bakterijske respiratorne infekcije (2,2%). Deca su imala drugačiju zastupljenost komplikacija: najčešće evidentirane bile su bakterijske infekcije kože (16,4%), cerebelitis (13,3%), varicelozna pneumonija (12,8%), bakterijske respiratorne infekcije (7,7%), višestruke komplikacije (4,1%) i encefalitis



Sl. 5 – Komplikacije kod hospitalizovanih bolesnika sa varicelom

(3,6%) (slika 6). Kod osmero dece razvila se klinička slika šarlaha, kod četvero celulitisa. Flegmona, koja je u preantibiotskoj eri bila česta, a ponekad i fatalna komplikacija javila se kod sedam bolesnika.



Sl. 6 – Zastupljenost komplikacija kod dece i odraslih

Postoji statistički značajna razlika između broja odraslih i dece sa variceloznom pneumonijom ($\chi^2 = 114,1$, $DF = 1$, $p < 0,01$), bakterijskih infekcija kože ($\chi^2 = 27,2$, $DF = 1$, $p < 0,01$), infekcija centralnog nervnog sistema (cerebelitisa, encefalitisa i meningitisa) ($\chi^2 = 32,8$, $DF = 1$, $p < 0,01$), bakterijskih respiratornih infekcija ($\chi^2 = 8,3$, $DF = 1$, $p < 0,05$) i udruženih infekcija ($\chi^2 = 4,6$, $DF = 1$, $p < 0,05$).

Odnos broja obolelih odraslih od VZV pneumonije u odnosu na decu bio je 7 : 1, dok je odnos obolele dece u odnosu na odrasle za infekcije kože bio 4 : 1 i neuroinfekcije 6 : 1.

Diskusija

Varičela je najčešća osipna groznica kod nas, od kada su posle uvođenja vakcina morbili i rubela postali retke bole-

sti. U poslednjih osam godina, broj obolelih od varičele u Beogradu je prosečno godišnje $10\,319 \pm 2\,339$ i najveći broj obolelih su deca ispod 10 godina. U SAD, pre uvođenja vakcine, godišnje je obolevalo četiri miliona ljudi, 90% obolelih bila su deca ispod 13 godina, hospitalizovano je ~11 000 bolesnika, a ~100 bolesnika, najčešće prethodno zdravih, umiralo je od različitih komplikacija u toku bolesti ⁶.

Komplikacije kod varičele su retke. Prema podacima prve prospektivne nacionalne studije sprovedene u Nemačkoj 1997. godine one su se javljale kod 8,5/100 000 ⁷. U našoj zemlji nema zbirnih podataka.

Komplikacije kod obolelih od varičele najčešće se javljaju kod prethodno zdravih osoba ^{8,9}, kao što je bio slučaj i kod nas. Za razliku od njih, varičela kod imunokompromitovanih osoba svih uzrasta značajan je uzrok morbiditeta i mortaliteta. Period zaceljivanja kožnih lezija produžen je barem tri puta, ali najznačajniji problem je progresivno zahvatanje visceralnih organa (pluća, jetre i CNS) ¹⁰. Kod naših imunokompromitovanih bolesnika varičela je najčešće proticala bez komplikacija, sa manjim brojem najčešće hemoragičnih vezikula, ali je izbijanje osipa bilo produženo i do sedam dana, kao i sasušivanje osipa. Samo jedan bolesnik sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) imao je stafilokoknu sepsu i pneumoniju. Ovakvi bolesnici lečeni su od prvoga dana antivirnom i antibiotskom terapijom.

Smatra se da varičela kod odraslih ima teži tok, pa zahteva i češću hospitalizaciju: 18/1 000, a smrtni ishod zabeležen je kod 50/100 000 ¹¹.

Kada je u pitanju uticaj uzrasta na nastanak komplikacija zapazili smo da su se skoro podjednako često javljale kod dece (63,1%) i kod odraslih (71%), ali se vrsta komplikacija razlikovala.

Pneumonija je najčešća komplikacija kod odraslih bolesnika sa varicelom i javlja se češće nego kod dece ^{12,13}. Incidencija varicelozne pneumonije kod odraslih procenjuje se na 1/400 ¹². Kod dece podaci se dosta razlikuju: u Nemačkoj 0,8% dece imalo je pneumoniju ⁷, u Engleskoj 26,7% ¹⁴, Saudijskoj Arabiji 28% ¹⁵, kod nas 12,8%.

I među našim odraslim bolesnicima varicelozna pneumonija najčešća je komplikacija (62%). Naši bolesnici bili su mladi ljudi (prosečna starost 32,5 godine), pušači (95%). Ovako visok procenat odraslih bolesnika sa variceloznom pneumonijom kod nas može se povezati sa velikim brojem pušača među našim bolesnicima, što se i u literaturi navodi kao faktor rizika ¹⁶. Među ostalim faktorima rizika od nastanka pneumonije kod odraslih značajno je postojanje gustog osipa, postojanje hronične plućne bolesti ¹⁷, imunodeficijencije ^{18,19} i trudnoće. Trudnice u trećem trimestru sa varicelom imaju naročito veliki rizik da obole od teške pneumonije ^{17,20}, mada naše iskustvo nije takvo.

Pneumonija se javlja zajedno sa izbijanjem osipa i obično se dijagnostikuje od 3 do 5 dana bolesti. Prvi simptom je kašalj, mada ne mora biti prisutan, a tahipneje koja progredira u dispneju i cijanoza sreću se kod najtežih bolesnika. Na rendgenskom snimku pluća vide se nodularni infiltrati u plućnom parenhimu. Plućni funkcionalni testovi pokazuju smanjenu difuziju gasova, zbog čega kod najtežih bolesnika, sem

oksigenoterapije, postoji potreba i za veštačkom ventilacijom, koju smo i mi primenili. Blagovremena primena veštačke ventilacije pozitivno utiče na prognozu bolesti¹⁸.

U studiji sa 12 odraslih bolesnika sa varičeloznom pneumonijom koji su lečeni u jedinici intenzivne nege u Singapuru, devet bolesnika zahtevalo je mehaničku ventilaciju, a mortalitet je bio 25%²⁰. Slični rezultati dobijeni su i u Grčkoj, gde su bolesnici koji su se kasnije javili na lečenje imali lošiji ishod bolesti¹⁷.

Kod naših bolesnika dečjeg uzrasta najčešće su bile infekcije kože i mekog tkiva – 16,4%, što je manji procenat od onoga koji se navodi u literaturi: 34%¹⁵, 26%⁶, 23,2%⁷. Najčešće su se manifestovale kao superinfekcija osipa (impetiginozni osip). On je bio najčešći kod najmlađeg uzrasta i, po našem mišljenju, delimično je bio posledica „preporuka“ da se deca ne kupaju u toku boginja. Nekrotizirajući fasciitis koji se češće opisuje u novijoj literaturi^{14, 15}, nismo otkrili kod naših bolesnika.

U pojedinačnim slučajevima kod naših bolesnika sa impetiginoznim osipom izolovani su u brisu vezikule i uzročnici *Streptococcus pyogenes* i *Staphylococcus aureus*, kao što se i opisuje u literaturi⁶. Teške bakterijske infekcije kod prethodno zdrave dece – septikemija, izazvane *S. pyogenes*-om, sa fatalnim ishodom, opisane su u Engleskoj²¹. Radilo se o epidemiološki povezanim slučajevima, kod kojih je izolovan serotip M1T1 koji se i u literaturi navodi kao najčešći uzročnik superinfekcije kod varičele²².

Incidencija neuroloških komplikacija u toku varičele je 1–3/10 000 bolesnika, i javljaju se češće u dečjem uzrastu^{2, 13}. U literaturi se mogu naći različiti podaci o neurološkim komplikacijama: 61,3%⁷, 25,4%⁸, 23%²³, 7%¹⁵. Kod naših 47 bolesnika (7,1%) registrovane su neurološke komplikacije: najčešće cerebelitis (n = 28; 5,9%), aseptični meningitis (n = 10; 2,3%) i encefalitis (n = 9; 1,9%).

Cerebelitis je najčešća neurološka komplikacija i javlja se kod 1/4 000 varičela¹⁹. Cameron i sar.¹⁴ opisali su 25/112 bolesnika sa cerebelitisom, Ziebold i sar.⁷ 48/119. I kod naših bolesnika cerebelitis je bio najčešća neurološka komplikacija – dijagnostikovao je kod 28/474 bolesnika. Opisuje se gotovo isključivo kod dece kod koje simptomi cerebelitisa nastaju od 2. dana do 2 nedelje od početka varičele. Simptomi su povraćanje, glavobolja i letargija praćeni ataksijom. Bolest ima povoljnu prognozu, prolazi bez posledica.

Encefalitis je nešto reda komplikacija varičele i javlja se kod 1–2/10 000 bolesnika sa varičelom². Prema podacima iz literature encefalitis se javlja kod 22/119⁷, odnosno 26/112 bolesnika¹⁴. Najveći broj bolesnika registrovan je kod dece, ali je incidencija najveća kod odraslih (> 20 godina) i odojčadi²⁴. I među našim bolesnicima 9/474 (1,9%) imalo je encefalitis, a najveći broj (n = 7; 3,6%) bio je u dečjem uzrastu.

Temperatura, glavobolja, povraćanje i poremećaj svesti, uz konvulzije i neurološke ispade su simptomi koji prate encefalitis. Za razliku od cerebelitisa, gde nema promena u cerebrospinalnoj tečnosti (CST), u toku encefalitisa obično postoje znaci inflamacije u cerebrospinalnoj tečnosti, a i prognoza bolesti je lošija. Mortalitet je oko 10%²⁴.

Aseptični meningitis prati meningealna simptomatologija, bez poremećaja svesti i bez ataksije. Nađen je kod 10 (2,3%) bolesnika, različitog uzrasta (prosečna starost 16,2 godina).

Među retkim neurološkim komplikacijama u literaturi navodi se transverzalni mijelitis koji su opisali Schvoerer i sar.²⁵ u toku varičele kod imunokompetentne žene. Mi nismo imali priliku da vidimo ovu komplikaciju, kao ni drugu, veoma retku komplikaciju koja se opisuje kod dece – Rej-ov sindrom.

Smanjen broj trombocita čest je nalaz u toku varičele²⁶, ali pravu trombocitopeniju sa hemoragijskim manifestacijama imali smo kod dva bolesnika. Kod imunokompromitovanih bolesnika opisuju se teške hemoragične ili nekrotične kožne promene (*purpura fulminans* ili hemoragična varičela)¹⁴.

Od retkih komplikacija varičele registrovali smo miopeirikarditis, kod devojčice stare 12 godina, koja je imala i pleuropneumoniju i celulitis grudnog koša. I u literaturi se ova komplikacija retko opisuje, uglavnom kod dece i mladih ljudi²⁷.

Komplikacije na očima mogu biti na prednjem segmentu oka (konjunktivitis, iridociklitis) ili na očnom dnu – retinalni vaskulitis^{28, 29}. Među našim bolesnicima, jedan je imao retinalni vaskulitis sa obilnim retinalnim hemoragijama i gubitkom vida na istom oku. Radilo se o odraslom, HIV negativnom muškarcu sa teškim oblikom varičele i brojnim komplikacijama. Tek posle pet meseci došlo je do potpunog povlačenja hemoragija i oporavka vida.

U literaturi od komplikacija navode se i piogeni artritis, osteomijelitis, celulitis orbite⁷, toksični šok sindrom¹⁴ i gastrointestinalne komplikacije⁸. Nefritis i hepatitis u literaturi najčešće su opisani kod imunokompromitovanih osoba^{30, 31}.

Smrtnost kod varičele pre uvođenja vakcine u SAD bila je 2/100 000 dece ispod 14 godina, a 90% njih bilo je prethodno zdravo^{9, 24}. U Nemačkoj, smrtnost kod dece i adolescenata bila je 4/100 000³². Rizik od smrtnog ishoda veći je 25 puta kod odraslih nego kod dece, a u dečjem uzrastu četiri puta je veći kod novorođenčadi nego kod dece od 1 do 4 godine³³. Kod naših bolesnika bila su dva smrtna ishoda (0,4%). Umrlo je jedno dete staro pet meseci koje je imalo varičelu na terenu atopičnog dermatitisa i sepsu, što se i u literaturi opisuje kao značajan faktor rizika³⁴. Drugi smrtni ishod bio je kod bolesnika starog 17 godina koji je imao encefalitis.

Do značajnog smanjenja smrtnosti kod svih teških oblika varičele praćenih komplikacijama došlo je zbog primene aciklovira.

Vakcina protiv varičele (živa, atenuirana, tzv. Oka soj) napravljena je u Japanu još 1974. godine, a ubrzo zatim počela je da se primenjuje i tokom godina pokazala se veoma efikasnom u sprečavanju nastanka varičele kako kod zdrave, tako i kod imunokompromitovane dece³.

Iako mnogi lekari u početku nisu prepoznali potrebu da se vakcinom prevenira varičela, podaci o broju obolelih, komplikacijama, troškovima za njihovo lečenje³⁵ i mogućem nepovoljnom ishodu doveli su do uvođenja vakcine u mnoge zemlje. Od 1995. vakcina se primenjuje u SAD, Kanadi, Australiji, kao i u Evropi (Nemačka, Engleska). Vakcina efikas-

no prevenira bolest kod 85–90%, a tešku bolest kod 97%^{36–3}. Vakcina se pokazala veoma uspešnom i kod imunokompromitovanih bolesnika³⁹.

Vakcinacija u SAD do 2004. obuhvatala je skoro 90% dece od 12 do 18 meseci, kao i neimunih adolescenata i odraslih⁴⁰. Decenijsko iskustvo u primeni ove vakcine pokazalo je da postoji potreba da se uvede i druga doza vakcine, jer je bilo slučajeva pojave varicele kod vakcinisane populacije, ali se uvek radilo o veoma blagim slučajevima bolesti, koji su proticali bez komplikacija³⁹. Drugo važno pitanje koje se nameće je teoretska mogućnost povećane incidencije herpes zosteru kod starije populacije kod koje dolazi do slabljenja vakcinalnog imuniteta tokom godina. Dosadašnja is-

kustva to nisu pokazala⁴¹, ali ako bi se ukazala potreba može se primeniti nova vakcina protiv herpes zosteru⁴².

Zaključak

Po našem mišljenju vreme je za uvođenje vakcine protiv varicele, jer naše iskustvo, kao i podaci iz obimne stručne literature nesumnjivo pokazuju da varicela može biti teška, pa čak i fatalna bolest, čak i kod prethodno potpuno zdravih osoba svih uzrasta. Iako je ova studija ograničena na samo jedan centar, podaci o komplikacijama mogu pomoći u određivanju buduće selektivne ili univerzalne imunizacione politike u našoj sredini.

L I T E R A T U R A

1. *Gvozdenović E.* Varicella Zoster virus. In: *Gvozdenović E*, editor. Viral rashes. Belgrade: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2001. p. 110–32. (Serbian)
2. *Choo PW, Donabue JG, Manson JE, Platt R.* The epidemiology of varicella and its complications. *J Infect Dis* 1995; 172: 706–12.
3. *Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, Asano Y, Yazaki T, Isomura S*, et al. Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital. *Lancet* 1974; 2: 1288–90.
4. *Seward JF, Watson BM, Peterson CL, Mascola L, Pelosi JW, Zhang JX*, et al. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in United States 1995–2000. *JAMA* 2002; 287: 667–71.
5. *Vazquez M, LaRusa P, Gershon AA, Steinberg SP, Freidigman K, Shapiro E.* The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice. *N Engl J Med* 2001; 344: 955–60.
6. *Gershon AA.* Varicella-Zoster virus infections. *Pediatric Rev* 2008; 29: 5–11.
7. *Ziebold C, von Kries R, Lang R, Weigl J, Schmitt H.* Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics* 2001; 108(5): p. E79–E88.
8. *Liese JG, Grote V, Rosenfeld E, Fischer R, Belobradsky BH, Kries R.* ESPED Varicella Study Group. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(2): 119–24.
9. *Centers for Disease Control and Prevention.* Varicella-related deaths among children—United States, 1997. *MMWR* 1998; 47: 365–68.
10. *Feldman S, Hughes WT, Daniel CB.* Varicella in children with cancer: Seventy seven cases. *Pediatrics* 1975; 56: 388–97.
11. *Arbeter AM.* Clinical trials of varicella vaccine in healthy adolescents and adults. *Infect Dis North Am* 1996; 10: 609–15.
12. *Alanzi M.* Varicella pneumonia in adults: 13 years' experience with review of literature. *Ann Thorac Med* 2007; 2: 163–5.
13. *Guess HA.* Population-based studies of varicella complications. *Pediatrics* 1986; 78: 723–7.
14. *Cameron JC, Allan G, Johnston F, Finn A, Heath PT, Booy R.* Severe complications of chickenpox in hospitalised children in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2007; 92: 1062–6.
15. *Almunef M, Memish Z, Blakely HH, Alotaibi B, Helmy M.* Chickenpox complications in Saudi Arabia: is it time for routine vaccination? *Int J Infect Dis* 2006; 10: 156–61.
16. *Mohsen AH, Peck RJ, Mason Z, Mattock L, McKendrick.* Lung function tests and risk factors for pneumonia in adults with chickenpox. *Thorax* 2001; 56: 796–9.
17. *Gregorakos L, Myrianthefs P, Markou N*, et al. Severity of illness and outcome in adult patients with primary varicella pneumonia. *Respiration* 2002; 69: 330–4.
18. *Jones AM, Thomas N, Wilkins EGL.* Outcome of varicella pneumonitis in immunocompetent adults requiring treatment in a high dependency unit. *J Infect Dis* 2002; 43: 135–9.
19. *Broussard RC, Payne DK, George RB.* Treatment with acyclovir of varicella pneumonia in pregnancy. *Chest* 1991; 99: 1045–7.
20. *Ho BC, Tai DY.* Severe adult chickenpox infection requiring intensive care. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33: 84–8.
21. *Nyman AG, Wolfenden H, Roy P, Morris J.* First reported cluster of overwhelming group A streptococcal septicemia and associated chickenpox infection in UK. *BMJ Case Reports* 2009 (doi:10.1136/bcr.06.2008.0028)
22. *Doctor A, Harper MB, Fleischer GR.* Group A β -haemolytic bacteremia historic association with varicella. *Pediatrics* 1995; 96: 428–33.
23. *Jaeggi A, Zurbrugg RP, Aebi C.* Complications of varicella in a defined Central European population. *Arch Dis Child* 1998; 79: 472–7.
24. *Preblud SR.* Age-specific risk of varicella complications. *Pediatrics* 1981; 68(1): 14–7.
25. *Schoerer E, Frechin V, Warter A, Gasser B, Jouin H, Gut JP* et al. Persistent multiple pulmonary nodules in a nonimmunocompromised woman after varicella myelitis treated with acyclovir. *J Clin Microbiol* 2003; 41(10): 4904–5.
26. *Feusner JH, Slichter SJ, Harker LA.* Mechanisms of thrombocytopenia in varicella. *Am J Hematol* 1979; 7: 255–64.
27. *Abrams D, Derrick G, Penny DJ, Shinebourne EA, Redington AV.* Cardiac complications in children following infection with varicella zoster virus. *Cardiol Young* 2001; 11(6): 647–52.
28. *Wolf AH, Thurman SR, Kook D, Hartiglon C.* Ocular manifestations of primary VZV infection in a splenectomized patient. *Ocul Immunol Inflamm* 2008; 16(4): 199–201.
29. *Kuoya H, Yeung Y, Chen N.* Retinal vasculitis associated with chickenpox. *Am J Ophthalmol* 2001; 132(4): 584–5.
30. *Dass R, Singh S, Kumar V, Vaiphei K, Agrawal S, Saeed T*, et al. Varicella glomerulonephritis mimicking microscopic polyangiitis. *Rheumatol Int* 2004; 24(6): 362–4.
31. *Soriano V, Bru F, Gonzales-Laboz J.* Fatal varicella hepatitis in a patient with AIDS. *J Infect* 1992; 25: 107. [letter]
32. *Grote V, von Kries R, Springer W, Hammersen G, Kreith HW, Liese J.* Varicella related deaths in children and adolescents – Germany 2003–2004. *Acta Paediatrica* 2007; 97(2): 187–92.
33. *Meyer PA, Seward JF, Jumaan AO, Warton M.* Varicella mortality: trends before vaccine licensure in the United States, 1970–1994. *J Infect Dis* 2000; 182: 383–90.
34. *Kienast AK, Kreth HW, Hoyer PH.* Varicella vaccination in children with atopic eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5(10): 875–80.

35. *Law B, Fitzsimon C, Ford-Jones L, McCormik J, Riviere M.* Cost of chickenpox in Canada: Part II. Cost of complicated cases and total economic impact. *Pediatrics* 1999; 104: 7–14.
36. *Skull SA, Wang EEL.* Varicella vaccination – a critical review of the evidence. *Arch Dis Child* 2001; 85: 83–90.
37. *Marin M, Meissner HC, Seward JF.* Varicella prevention in United States: a review of successes and challenges. *Pediatrics* 2008; 122(3): 744–51.
38. *Rentier B, Garson AA.* Routine varicella vaccination for healthy children. 1998 The European Working Group on Varicella (EuroVar). *Pediatr Infect* 2004; 23(5): 379–89.
39. *Davis MM.* Successes and remaining challenges after 10 years of varicella vaccination in the USA. *Expert Rev Vaccines* 2006; 5(2): 295–302.
40. *Vazquez M.* Varicella infections and varicella vaccine in the 21st century. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(9): 871–2.
41. *Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, Civen R, Guris D, Mascola L, et al.* Loss of vaccine induced immunity to varicella over time. *N Engl J Med* 2007; 356: 1121–9.
42. *Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR, Schmader KE, Straus SE, Gelb LD, et al.* A vaccine to prevent herpes zoster in older adults. *N Engl J Med* 2005; 352(22): 2271–85.

Primljen 8. IV 2009.
Revidiran 28.V 2009.
Prihvaćen 29. VI 2009.



Psihijatrijski sindromi udruženi sa atipičnim bolom u grudima

Psychiatric syndromes associated with atypical chest pain

Gordana Nikolić*, Ivan Tasić†, Snežana Manojlović‡, Ljiljana Samardžić*,
Suzana Tošić‡, Zoran Ćirić§

*Klinički centar Niš, Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, Niš, Srbija; †Institut za lečenje
i rehabilitaciju „Niška Banja“, Niš, Srbija; ‡Klinika za psihijatriju Gornja Toponica,
Gornja Toponica, Srbija; §Univerzitet u Nišu, Pravni fakultet, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Pacijenti sa bolom u grudima u 25% slučajeva nemaju objektivni nalaz za srčanu ishemiju, ali se kardiološka ispitivanja ponavljaju mesecima. Ukoliko nema drugih organskih uzroka, postoji mogućnost da je bol simptom psihičkih poremećaja. Cilj ovog rada bio je da se odrede prisustvo psihijatrijskih sindroma, somatizacije, anksioznosti, izloženost stresnim događajima i osobine ekspresije bola, kod osoba sa atipičnim bolom i razlike u odnosu na koronarne bolesnike, kao i da se uoče prediktivni parametri za atipični bol u grudima. **Metode.** Upoređivano je 30 bolesnika sa atipičnim bolom u grudima (E grupa) sa 30 koronarnih bolesnika (K grupa) nakon kardiološke i psihijatrijske procene. Primenjeni su: mini internacionalni psihijatrijski intervju (MINI), The Symptom Checklist 90-R (SCL-90 R), Beck Anxiety Inventory (BAI), Holms-Rahe (H-R) skala životnih događaja, upitnik za bol „Pain-O-Meter“ (POM). Određene su razlike između grupa i prediktivna vrednost parametara za atipični bol u grudima, a vrednosti na nivou $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim. **Rezultati.** Ispitanici E grupe bili su mlađi u odnosu na one iz K grupe ($33,4 \pm 5,4 : 48,3 \pm 6,4$ god, $p < 0,001$). Umerena anksioznost ($20,4 \pm 11,9 : 9,6 \pm 3,8$, $p < 0,001$), somatoformni i panični poremećaji bili su prisutni kod polovine pripadnika E grupe, kao i izražena somatizacija ($SOM \geq 63 - 50% : 10%$, $p < 0,01$). Ispitanici E grupe imali su viši skor skale H-R ($102 \pm 52,2 : 46,5 \pm 55$, $p < 0,001$), njihov bol bio je blagog intenziteta i praćen panikom. Polovina osoba E grupe imala je somatoformni i panični poremećaj. **Zaključak.** Somatoformni i panični poremećaji najčešće su udruženi sa atipičnim bolom u grudima. Ekspresija bola je blagog intenziteta, praćena panikom, a prediktivnu vrednost za atipični bol imaju: starost ispod 40 godina, umeren nivo anksioznosti, somatizacija ≥ 63 , prisustvo paničnog i somatoformnog poremećaja, skor H-R > 102 i odsustvo dijagnostičkih pokazatelja koronarne bolesti. Definisane ovih parametara može biti od pomoći za ranije psihijatrijsko sagledavanje osoba sa atipičnim bolom u grudima.

Ključne reči:
psihički poremećaji; bol u grudima; komorbiditet.

Abstract

Background/Aim. Chest pain often indicates coronary disease, but in 25% of patients there is no evidence of ischemic heart disease using standard diagnostic tests. Beside that, cardiologic examinations are repeated several times for months. If other medical causes could not be found, there is a possibility that chest pain is a symptom of psychiatric disorder. The aim of this study was to determine the presence of psychiatric syndromes, increased somatization, anxiety, stress life events exposure and characteristic of chest pain expression in persons with atypical chest pain and coronary patients, as well as to define predictive parameters for atypical chest pain. **Method.** We compared 30 patients with atypical chest pain (E group) to 30 coronary patients (K group), after cardiologic and psychiatric evaluation. We have applied: Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI), The Symptom Checklist 90-R (SCL-90 R), Beck Anxiety Inventory (BAI), Holms-Rahe Scale of stress life events (H-R), Questionnaire for pain expression Pain-O-Meter (POM). Significant differences between groups and predictive value of the parameters for atypical chest pain were determined. **Results.** The E group participants compared to the group K were younger ($33.4 \pm 5.4 : 48.3 \pm 6.4$ years, $p < 0.001$), had a moderate anxiety level ($20.4 \pm 11.9 : 9.6 \pm 3.8$, $p < 0.001$), panic and somatoform disorders were present in the half of the E group, as well as elevated somatization score ($SOM \geq 63 - 50% : 10%$, $p < 0.01$) and a higher H-R score level ($102.0 \pm 52.2 : 46.5 \pm 55.0$, $p < 0.001$). Pain was mild, accompanied with panic. The half of the E group subjects had somatoform and panic disorders. **Conclusion.** Somatoform and panic disorders are associated with atypical chest pain. Pain expression is mild, accompanied with panic. Predictive factors for atypical chest pain are: age under 40, anxiety level > 20 , somatization ≥ 63 , presence of panic and somatoform disorders, H-R score > 102 , and a lack of positive diagnostic test of coronary disease. Defining of these parameters could be useful for early psychiatric evaluation of persons with atypical chest pain.

Key words:
mental disorders; chest pain; comorbidity.

Uvod

Bol u grudima vezuje se za koronarnu bolest, ali kod 25% bolesnika kardiološkim dijagnostičkim postupkom ne može se dijagnosticirati srčana ishemija, niti drugi organski uzroci¹. Savremena istraživanja atipičnog bola dovela su do različitih zaključaka. Husser i sar.² utvrdili su 2006. da 50% osoba sa nesrčanim bolom ima neprepoznat psihički poremećaj koji ima ulogu u izmenjenoj samopercepciji telesnih signala iz predela grudnog koša. Istraživanje koje je izvršio Cayley³ 2005. ukazuje da je atipični bol u grudima psihofiziološka prethodnica koronarne bolesti (sindrom x) i da ga prvenstveno tako treba tretirati. Dosadašnja istraživanja nisu definisala simptome koji su karakteristično udruženi sa atipičnim bolom u grudima i koji mogu biti korisni u razlikovanju bolesnika sa atipičnim bolom od onih sa ishemijskim srčanim bolom.

Iskustvo u konsultativnom psihijatrijskom radu ukazuje da je atipični bol u grudima praćen strahom od infarkta miokarda kod osoba čiji je član porodice ili bliska osoba obolela ili umrla od srčane bolesti. Istraživanjem smo želeli da utvrdimo udruženost psihijatrijskih poremećaja, anksioznih reakcija i sklonosti ka somatizaciji osoba sa bolom u grudima bez dijagnoze koronarne bolesti i razliku u odnosu na koronarne bolesnike. Evidentirali smo razlike u psihološkim parametrima: izloženosti neželjenim životnim događajima u godini pre pojave bola, nivoima anksioznosti, somatizaciji, razlike u subjektivnoj ekspresiji bola, kao i prediktivnu vrednost ovih parametara za atipični bol u grudima. Rano prepoznavanje psihijatrijskih sindroma i psiholoških faktora u subjektivnoj ekspresiji atipičnog bola značajno je za blagovremeno psihijatrijsko lečenje⁴.

Metode

Istraživanje je obavljeno u toku 2008. u Klinici za zaštitu mentalnog zdravlja u Nišu. Grupu sa atipičnim bolom u grudima (E grupa = 30) činile su osobe oba pola, starosti 18–60 godina, koje je psihijatru uputio kardiolog nakon sprovedenog standardnog dijagnostičkog postupka u vanbolničkim uslovima i sa negativnim rezultatima na srčanu ishemiju (fizikalni pregled, elektrokardiogram, ehokardiogram, test fizičkog opterećenja i biohemijski pokazatelji miokardne ishemije u krvi). Kontrolnu grupu (K grupa = 30) činili su koronarni bolesnici oba pola, prvi put dijagnosticirani u vanbolničkim uslovima, sa dijagnozom angine pectoris Killip klasa I koji su lečeni antihipertenzivima, koronarnim vazodilatatorima, antiagregacionim lekovima, beta blokatorima i anksioliticima.

Ispitanici obe grupe odabrani su po metodi konsektivnog prijema u vremenskom periodu od šest meseci.

Kriterijum isključivanja bio je prisustvo drugih organskih razloga za bol u grudima: ezofagitis, dijafragmalna hernija, čir na želucu ili dvanaestopalačnom crevu, zadebljanja pleure, spondiloza vratnog dela kičme.

Upoređivane su njihove sociodemografske karakteristike, subjektivna ekspresija bola, nivoi anksioznosti, izraženost somatizacije, prisustvo psihijatrijskih poremećaja i izloženost neželjenim događajima. Svi ispitanici su obavešteni o

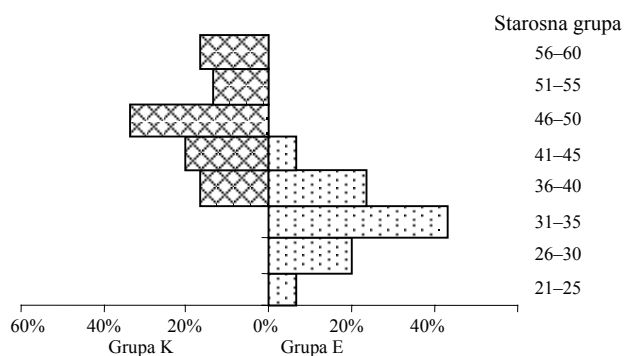
načinu i cilju istraživanja i pismeno su potvrdili svoje učešće. Primenjeni su mini internacionalni neuropsihijatrijski intervju (MINI), strukturisani intervju za dijagnozu psihičkog poremećaja⁵. Procenu su vršila dva psihijatra nezavisno kod svakog ispitanika, dijagnoza je potvrđivana upoređivanjem sa kriterijumima iz ICD-10 klasifikacije. *The Symptom Check list-90R* (SCL-90 R) je upitnik samoprocene kojim je merena izraženost devet psiholoških dimenzija i tri opšta indeksa: indeks težine poremećaja (GSI), broj pozitivnih simptoma (PST), stepen subjektivnog osećanja bolesti (PSDI). Prilikom ocenjivanja supskale za somatizaciju izostavljen je 12. činilac koji se odnosi na bol u grudima, zbog mogućih lažno pozitivnih rezultata⁵. Prisustvo i intenzitet anksioznosti određen je upitnikom samoprocene *Back Anxiety Inventory* (BAI), a izloženost neželjenim životnim događajima u godini pre pojave simptoma upitnikom Holms-Rahe (H-R). Intenzitet i karakteristike subjektivne ekspresije bola merene su upitnikom samoprocene *Pain-O-Meter* (POM) koji sadrži vizuelnu analognu skalu intenziteta bola od 1–10, crtež ljudske figure za određivanje mesta bola, 11 ponuđenih prideva za afektivni i 12 za senzorni kvalitet bola i dodatna pitanja za dužinu trajanja bola, šta izaziva bol, na šta bol prestaje i vremenski period od pojave bola⁶.

Za statističku obradu podataka korišćen je program *Excel* iz *Microsoft Office* 2003, proračuni su vršeni korišćenjem SPSS programa u verziji 10,0 i Statističkog programa iz EPI-INFO u verziji 6. Prikazivani su: aritmetička sredina (Xsr), standardna devijacija (SD), indeks strukture (%) i 95% interval poverenja (95% IP).

Razlika između parametara izračunata je Studentovim *t*-testom i χ^2 -testom; vrednosti za $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim. Univarijantnom logističkom regresijom izračunate su prediktivne vrednosti parametara za atipični bol u grudima.

Rezultati

Nije bilo razlika u sociodemografskim parametrima, polu, bračnom statusu, zaposlenosti, nivou obrazovanja, mestu življenja, osim što su ispitanici E grupe bili statistički značajno mlađi od onih iz K grupe: $33,4 \pm 5,4$; $48,3 \pm 6,4$ godine; $p < 0,001$ (slika 1). Ispitanici E grupe u odnosu na K grupu



Sl. 1 - Struktura ispitanika po starosti (godine života) grupa K – koronarni bolesnici; grupa E – bolesnici sa atipičnim bolom u grudima

imali su bol duže od godinu dana pre aktuelnog psihijatrijskog pregleda (43,3% : 3,3%, $\chi^2 = 13,19$). Intenzitet bola bio je blag i umeren (80% : 20%, $\chi^2 = 21,24$) i javljao se spontano (20% : 0%, Fisher *exact* test). Afekt paničnog straha bio je udružen sa bolom (43% : 13%, $\chi^2 = 6,65$). Bol kod ispitanika E grupe češće je prestajao uzimanjem sedativa, pri fizičkoj aktivnosti ili spontano, a ređe se javljao u predelu sternuma, ali je granica verovatnoće ovakvih zaključaka iz ispitivanja 90%, odnosno greška procene prevazilazila je granicu statističke značajnosti od 5% i nalazila se u intervalu 0–10% ($p < 0,1$).

U K grupi u odnosu na grupu E, bol je trajao nekoliko do 20 minuta (100% : 50%, $\chi^2 = 19,67$), javljao se pri naporu (90% : 23%, $\chi^2 = 26,70$), prestajao na nitroglicerinu (97% : 0%); i na odmor (57% : 20%, $\chi^2 = 8,53$), po kvalitetu je bio oštar i u vidu stezanja (27% : 6%, $\chi^2 = 4,32$), i širio se u levo rame (20% : 0%), (tabela 1).

Tabela 1
Poređenje karakteristika bola ispitanika po grupama prema Pain-O-Metar (POM) upitniku

Karakteristike bola u grudima	Grupa		<i>p</i>
	E (n = 30) n (%)	K (n = 30) n (%)	
Javlja se duže od 1 god.	29 (96,7)	17 (56,7)	< 0,001
Slab i umeren intenzitet	24 (80,0)	6 (20,0)	< 0,001
Trajanje do 20 minuta	15 (50,0)	30 (100,0)	< 0,001
Pojava pri naporu	7 (23,3)	27 (90,0)	< 0,001
Pojava bez razloga	6 (20,0)	–	< 0,05
Prestaje na nitroglicerinu	–	29 (96,7)	< 0,001
Prestaje pri odmoru	6 (20,0)	17 (56,7)	< 0,01
Prestaje na sedativu	25 (83,3)	19 (63,3)	0,08
Prestaje pri fizičkoj aktivnosti	5 (16,7)	–	0,05
Prestaje spontano	5 (16,7)	–	0,05
Osećaj oštrog bola	2 (6,7)	8 (26,7)	< 0,05
Osećaj u vidu stezanja	1 (3,3)	8 (26,7)	< 0,05
Panika prati bol	13 (43,3)	4 (13,3)	< 0,05
Bol u predelu sternuma	16 (53,3)	23 (76,7)	0,06
Bol u levom ramenu	–	6 (20,0)	< 0,05

Grupa E – bolesnici sa atipičnim bolom u grudima; Grupa K – koronarni bolesnici

Na osnovu upitnika MINI, u E grupi bili su znatno više prisutni panični i somatoformni poremećaji koji u K grupi nisu registrovani (23% : 0%). Bili su prisutni i drugi poreme-

ćaji ali bez značajne razlike među grupama: distimični, socijalna fobija, anksiozni poremećaj i agorafobija. U K grupi bilo je više bolesnika bez psihičkih poremećaja u odnosu na E grupu (73% : 27%, $\chi^2 = 9,48$) (tabela 2).

Tabela 2
Razlika u zastupljenosti psihijatrijskog poremećaja između grupa prema upitniku Mini internacionalni neuropsihijatrijski intervju (MINI)

Dijagnoza psihičkog poremećaja	Grupa		<i>p</i>
	E (n = 30) n (%)	K (n = 30) n (%)	
Bez dijagnoze	8 (26,7)	22 (73,33)	< 0,01
Distimija	1 (3,3)	1 (3,3)	0,99
Panični poremećaj	7 (23,3)	–	< 0,01
Socijalna fobija	2 (6,7)	–	0,49
Anksiozni poremećaj	3 (10,0)	7 (23,3)	0,17
Somatoformni poremećaj	7 (23,3)	–	< 0,01
Agorafobija	2 (6,7)	–	0,99

Grupa E – bolesnici sa atipičnim bolom u grudima; Grupa K – koronarni bolesnici

Na upitniku SCL-90 R vrednosti supskale somatizacije (SOM ≥ 63) bile su više zastupljene kod ispitanika E grupe nego K grupe (50% : 10%, $\chi^2 = 11,43$). U učestalosti vrednosti preko 63 kod ostalih psiholoških dimenzija nisu potvrđene značajne razlike između grupa (tabela 3). Prosečna vrednost GSI bila je značajno veća kod bolesnika iz E grupe nego K grupe ($41,3 \pm 7,7$: $29,3 \pm 5,6$, $t = 6,87$), kao i prosečna vrednost PSDI ($21 \pm 20,9$: $0,2 \pm 0,6$, $z = 3,74$). Rezultat ukazuje na veći broj pozitivnih simptoma SCL-90 R skale i distresnu reakciju osoba sa atipičnim bolom u grudima.

Prosečni skorovi BAI skale za anksioznost bili su statistički značajno viši u E grupi nego u K grupi ($20,4 \pm 11,9$: $9,6 \pm 3,8$, $z = 4,21$), kao i vrednosti H-R skora: ($102 \pm 52,2$: $46,5 \pm 55,0$; Mann-Whitney *U* test, $z = 3,71$). Osobe iz grupe E imale su veću izloženost neželjenim događajima u prethodnoj godini, smrt člana porodice doživelo je skoro polovina ispitanika, a ostali su imali raskid emotivne veze i finansijske teškoće; 70% ispitanika imalo je 2–4 značajna događaja tokom prethodne godine. U grupi K skoro

Tabela 3
Razlike u zastupljenosti izraženih psiholoških dimenzija na The Symptom Checklist 90R (SCL-90R) testu

Skor psihičkih dimenzija	Grupa		<i>p</i>
	E (n = 30) n (%)	K (n = 30) n (%)	
Somatizacija ≥ 63	15 (50,0)	3 (10,0)	< 0,01
Opsesije ≥ 63	4 (13,3)	–	0,11
Interpersonalna senzitivnost ≥ 63	2 (6,7)	–	0,49
Depresivnost ≥ 63	1 (3,3)	2 (6,7)	0,99
Anksioznost ≥ 63	16 (53,3)	9 (30,0)	0,07
Hostilnost ≥ 63	2 (6,7)	3 (10,0)	0,99
Fobičnost ≥ 63	6 (20,0)	4 (13,3)	0,49
Paranoidnost ≥ 63	1 (3,3)	–	0,99
Psihotičnost ≥ 63	3 (10,0)	–	0,24
GSI ($\bar{x} \pm SD$)	$41,37 \pm 7,70$	$29,37 \pm 5,67$	< 0,001
PSDI ($\bar{x} \pm SD$)	$21,03 \pm 20,92$	$0,20 \pm 0,61$	< 0,001
PST ($\bar{x} \pm SD$)	$43,47 \pm 25,51$	$43,97 \pm 13,34$	0,52

Vrednosti su prikazane kao broj (procenat) ili kao srednja vrednost \pm standardna devijacija, GSI – indeks težine poremećaja, PSDI – stepen subjektivnog osećanja bolesti, PST – broj pozitivnih simptoma
Grupa E – bolesnici sa atipičnim bolom u grudima; Grupa K – koronarni bolesnici

polovina nije navela značajne događaje u prethodnoj godini, smrt bliske osobe, finansijski problemi i svađe u porodici bili su prisutni kod 10% ispitanika. Dva značajna događaja imala je petina ispitanika (tabela 4).

Diskusija

U kliničkoj praksi uočili smo problem neprepoznavanja psihijatrijskih sindroma udruženih sa atipičnim bolom u gru-

Tabela 4
Poređenje nivoa anksioznosti Back Anxiety Inventory (BAI) upitnikom i stresnih događaja upitnikom Holms-Rahe (H-R)

Parametri	Grupa		p
	E (n = 30) n (%)	K (n = 30) n (%)	
Smrt/bliske osobe	12 (40)	3 (10,0)	< 0,01
Raskid emotivne veze	5 (16,6)	–	0,05
Finansijske teškoće/gubitak posla	6 (20,0)	4 (13,3)	0,49
Svađe u porodici	2 (6,6)	3 (10,0)	0,99
Skor anksioznosti ($\bar{x} \pm SD$)	20,47 \pm 11,93	9,63 \pm 3,86	< 0,001
Skor stresnih događaja ($\bar{x} \pm SD$)	102,03 \pm 52,22	46,5 \pm 55,08	< 0,001

Vrednosti su prikazane kao broj (procenat) ili kao srednja vrednost \pm standardna devijacija
Grupa E – bolesnici sa atipičnim bolom u grudima; Grupa K – koronarni bolesnici

Univarijantna logistička regresiona analiza pokazala je da su godine starosti prediktor atipičnog bola u grudima (OR = 0,5, 95% IP : 0,4–0,8 i $p < 0,01$). Bolesnici sa vrednostima SCL-90R (SOM \geq 63) imali su 9 puta veću verovatnoću da pripadaju grupi E (OR = 8,9; 95% IP : 2,2–36,1). Ispitanici sa vrednostima indeksa GSI $>$ 41 i sa skorom BAI skale $>$ 20 imali su statistički značajno veću verovatnoću da je bol u grudima atipičan (OR = 0,7; 95% IP : 0,6–0,8); svako povećanje vrednosti Bekove skale za anksioznost od 1, uzrokuje statistički značajno povećanje verovatnoće za 25% da pripadaju grupi sa atipičnim bolom (OR = 1,2; 95% IP : 1,1–1,4). Skor skale životnih događaja H-R $>$ 102 sa porastom vrednosti za 1 uzrokuje značajno povećanje verovatnoće od 2% da bolesnik pripada grupi E (OR = 1,02; 95% IP : 1,01–1,03). Ispitanici kod kojih su prisutni panični ili somatoforni poremećaji imali su 8 puta veću verovatnoću da pripadaju E grupi, a ne K grupi (OR = 8,0; 95% IP : 1,0–60,0 i $p < 0,05$). Bolesnici kod kojih je intenzitet bola slab ili umeren imali su statistički značajno veću verovatnoću da pripadaju E grupi, a ne kontrolnoj grupi (OR = 16,0; 95% IP : 3,9–71,7, $p < 0,001$), kao i ispitanici sa afektom panike koja prati bol (OR = 4,9; 95% IP : 1,38–17,8, $p < 0,05$) (tabela 5).

dima. Uporne žalbe bolesnika i bojazan lekara da ne previdi koronarnu bolest doprinose ponavljanju dijagnostičkih procedura i pored negativnih rezultata na srčanu ishemiju. Naši ispitanici grupe E imali su kardiološku terapiju: antiagregaciona, beta blokatori u maloj dozi, anksiolitici. Oni su bili stari oko 30 godina, mlađi od koronarnih bolesnika, što se poklapalo sa podacima iz literature da su telesni simptomi bez organskog uzroka prisutni kod mladih osoba sklonih distresnom reagovanju na psihosocijalne stresore⁷. Rezultat ukazuje da su naši ispitanici u tridesetim godinama skloni da telesnim simptomom ispoljavaju emotivnu tenziju, dok starije osobe, pedesetih godina, obolevaju od koronarne bolesti. Uz uvažavanje mogućnosti komorbidnog psihijatrijskog i koronarnog sindroma, otvara se pitanje u kojoj meri je somatizacija u smislu bola bez organskog uzroka, uvod u organske promene, tj. koronarnu bolest. Ukoliko bi se u narednom višegodišnjem periodu kod osoba eksperimentalne grupe razvila koronarna bolest, ovo bi značilo indirektnu potvrdu psihofiziološkog mehanizma u genezi srčane ishemije.

Nagomilavanje neželjenih događaja u toku godine indirektno ukazuje na moguće hronično distresno reagovanje, koje se može ispoljiti bolnim sindromom bez organskog uzroka. Psihološki distres je osnovni pokretač vegetativnog

Tabela 5
Prediktivni faktori za atipični bol u grudima

Faktori	OR	Granice 95% IP za OR		p
		Donja	Gornja	
Starost $<$ 40 god	0,58	0,42	0,80	<0,01
Somatizacija \geq 63	8,99	2,23	36,16	<0,01
Indeks težine poremećaja $>$ 41	0,76	0,66	0,87	<0,001
Skor anksioznosti $>$ 20	1,25	1,10	1,41	<0,01
Skor životnih događaja $>$ 102	1,02	1,01	1,03	<0,01
Bez dijagnoze	0,18	0,05	0,63	<0,01
Panični poremećaj	8,00	1,07	60,09	<0,05
Somatoforni poremećaji	8,00	1,07	60,09	<0,05
Slab i umeren intenzitet bola	16,00	3,90	71,75	<0,001
Afekt panike prati bol	4,97	1,38	17,81	<0,05

OR – aproksimativni relativni rizik; IP – interval poverenja.

razdraženja u organizmu, a somatizacija je način ispoljavanja emotivnih tegoba u obliku telesnih simptoma⁸. Uočili smo da je infarkt bliske osobe identifikacioni model za bolno ponašanje i preokupaciju telom, a višemesečno ponavljano kardiološko ispitivanje način kratkoročnog i neuspešnog savladavanja straha. Poznato je da psihosocijalni stres može da izazove anginozne krize koronarnih bolesnika (mehanizmom vazospazama) i da pogorša ishemiju miokarda. Istraživanje koje su izvršili Asbury i Collin⁹ 2005. potvrdilo je da su nagomilavanje negativnih događaja i nedostatak socijalne podrške povezani sa nesrčanim bolom, a da su relaksacione tehnike, fizička aktivnost i grupna podrška značajni u terapiji. Ovo potvrđuju istraživanja na većem uzorku u kojima su mereni distresni fiziološki kardiovaskularni odgovor i prateće psihološke reakcije¹⁰⁻¹².

Subjektivna ekspresija bola nije se razlikovala između dve grupe osim u intenzitetu koji je bio blag u grupi E, nije ometao aktivnost i trajao je nekoliko sekundi ili više sati (dana). Bol se javljao nakon emotivnog distresa i bez povoda, a smirivao na fizičke vežbe, kretanje ili sedativ (bromazepam, diazepam). Epizodičan tok hroničnog bola asocira na tok hronične, somatizovane anksioznosti, a efekat fizičkih vežbi bi odgovarao mišićnom rasterećenju emotivne tenzije. Ispitanici iz grupe E imali su lokalizaciju bola u prednjem delu grudni, što odgovara predstavi i pretpostavci o srčanim simptomima, dok je širenje bola iz predela sternuma u levo rame, karakteristično za ishemijski bol ispitanika iz grupe K. Afektivne i senzorne komponente ekspresije bola bile su raznolike kod obe grupe ispitanika, ali su oštar i stezajući bol bili više prisutni u grupi K. Doživljaj panike koja prati bol bio je karakterističan za grupu E u kojoj je bio prisutan nesklad između intenzivne emotivne reakcije i blagog/umerenog intenziteta bola. Afektivna komponenta više je pokazatelj psihičkog stanja ispitanika nego intenziteta bola i težine simptoma¹³. Naše zapažanje je u skladu sa nalazima Pedersena i Middelba¹⁴ da viši skorovi na skali distresa i anksioznosti imaju uticaja na žalbe na simptome bola kod nekardiološke populacije (pseudoangina), a da kod koronarnih dovodi do simptoma vitalne iscrpljenosti. Anksiolitici pomažu umirenju senzacija bola u obe grupe, što nam govori o opravdanosti primene sedativa u terapiji koronarnih sindroma, ali je prestanak bola uzimanjem nitroglicerina prisutan samo u grupi koronarnih bolesnika. Podaci iz literature nam ukazuju na različitost opisa senzorne i afektivne komponente nesrčanog i ishemijskog bola. Istraživanje koje su izvršili Jerlock i sar.¹⁵ 2007. sprovedeno je na 206 ispitanika sa bolom u grudima i dijagnozama infarkta, angine pektoris i neobjašnjeg bola u grudima. Evidentiranje bola POM uputnikom pokazalo je da nekoronarni bolesnici imaju jači i kontinuirani bol na prednjoj strani grudni, kao i veći broj reči kojima opisuju senzornu i afektivnu komponentu bola u odnosu na koronarne bolesnike. Naš nalaz govori da bolesnici bez dijagnoze koronarne bolesti imaju blag i umeren bol, iste lokalizacije kao i koronarni bolesnici u predelu sternuma. Opis bola je raznolik u obe ispitivane grupe. Osećaj stezanja je više prisutan u kontrolnoj, a doživljaj panike u grupi sa atipičnim bolom, što ukazuje da je procena prirode bola nepouzdana na osnovu opisa koji daje bolesnik¹⁵. Sličnost subjektivne eks-

presije bola govori u prilog pretpostavkama da su u doživljaju senzorne komponente aktivirani isti delovi centralnog nervnog sistema bez obzira da li ima perifernog nadražaja zbog oštećenja tkiva ili ne^{16,17} i da možemo pretpostaviti da ovakav bol ima centralno/psihogeno poreklo.

Psihološka dimenzija somatizacije i indeks distresa bili su viši u grupi E, što znači da nekoronarni bolesnici imaju više pozitivnih psiholoških simptoma i opšti nivo opaženog distresa na SCL-90 R skali za razliku od grupe K. Naš rezultat je u skladu sa nalazima Serlie i sar.¹⁸ Oni su utvrdili da nesrčani bolesnici sa bolom imaju porast dimenzija hostilnosti, anksioznosti i somatizacije na SCL-90 R skali u odnosu na koronarne bolesnike i da se u narednih 16 meseci bol održava ili pojačava kod 70% bolesnika sa normalnim koronarogramom¹⁸. Naši koronarni bolesnici imali su niži indeks distresa i pored objektivno prisutne zdravstvene/životne pretnje. Izraženost psiholoških dimenzija nije dostigla klinički značaj (skor ≥ 63). Negirali su strah od infarkta i nisu imali finansijskih problema. Pomeranje straha od smrti na spoljašnju situaciju je način održavanja psihološke ravnoteže i sigurnosti¹⁹.

Anksioznost osoba iz grupe E bila je viša od nivoa u grupi K. Umereni nivo anksioznosti, i pored prisustva paničnog poremećaja kod 23% ispitanika grupe E, protumačili smo činjenicom da je nivo anksioznosti između ataka nizak ili blag. Polovina ispitanika iz grupe E imala je skor > 10 na BAI skali. U istraživanju Demiryogurana i sar.¹ iz 2006. od 163 osobe sa nesrčanim bolom 31% imalo je anksioznost > 10 na *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) i kod polovine je dijagnostikovao anksiozni poremećaj sa izraženim telesnim simptomima: osećajem palpitacija, kratkim dahom, omaglicom i strahom od smrti. U grupi K, nivo anksioznosti bio je blag/graničan i poklapao se sa podacima iz literature, koji ukazuju da je ona posledica negativne anticipacije budućeg života i ograničenja koja donosi koronarna bolest. Somatska komponenta anksioznog stanja, ispoljena u oblasti kardiovaskularnog sistema u osnovi je neprijatnih senzacija iz grudni koje se doživljavaju kao bol, pritisak, probod, što bolesnik istovremeno tumači kao dokaz srčane bolesti. Preokupacija telesnim simptomima prema našem zapažanju je izbegavanje suočavanja sa uzrokom distresa. Usmeravanje pažnje na senzacije iz grudni i negativno iščekivanje doprinosi perceptivnoj distorziji, tj. pojačanom opažanju normalnih fizioloških varijacija²⁰.

Podaci iz literature govore o udruženosti anksioznih afektivnih poremećaja, bolesti zavisnosti i poremećaja ličnosti sa atipičnim bolom u grudima i depresije sa koronarnom bolešću²¹. Panični poremećaj (sa i bez agorafobije) i grupa somatoformnih poremećaja bili su prisutni kod skoro polovine ispitanika iz eksperimentalne grupe. Četvrtina je imala poremećaje iz grupe anksioznih, a ostali nisu ispunjavali kriterijume za psihički poremećaj. U grupi koronarnih bolesnika četvrtina je imala anksiozne poremećaje, ostali su bili bez dijagnoze. Podaci su u skladu sa podacima iz literature, da je panični poremećaj češći kod osoba sa bolom u grudima bez koronarne bolesti, nego kod koronarnih bolesnika i da dugo ostaje neprepoznat i nelečen²². Naše iskustvo je u skladu sa nalazima Dammena i sar.²³ iz 2006. gde je od 199 ne-

srčanih bolesnika sa bolom u grudima, četvrtina imala panični poremećaj prema SCID upitniku, i kod 78% se poremećaj održavao još godinu dana, dok je samo 6% paničnih bolesnika bilo adekvatno psihijatrijski tretirano u tom periodu.

Naši rezultati govore o neprepoznavanju atipičnog bola u grudima kao simptoma psihijatrijskih poremećaja: paničnog i somatoformnog. Anksiozne reakcije bolesnika smatraju se očekivanim u odnosu na prisutne žalbe na bol, a nesigurnost lekara da isključe postojanje koronarne bolesti doprinosi održavanju straha i upornim žalbama bolesnika. Podatak da deo ispitanika iz grupe E nema psihijatrijski poremećaj niti izraženu anksioznost ukazuje na mogućnost mikroishemijskih promena ili drugog nedijagnostikovanog organskog uzroka bola i obavezuju na dalje internističko praćenje bolesnika. Koronarni bolesnici skloni su distimičnim i hroničnim anksioznim stanjima koja 4 puta povećavaju rizik od infarkta i utiču na učestalost anginoznih kriza^{24,25}. Psihosocijalne intervencije smanjuju učestalost bolova⁷ i rizik progresije koronarne bolesti.

Metodom logističke regresije utvrđene su prediktivne vrednosti svih parametara za atipični bol u grudima. Diskriminativnu vrednost imaju pokazatelji koji ukazuju na verovatnoću da osobe pripadaju grupi sa atipičnim bolom, a ne grupi koronarnih bolesnika. Naši rezultati ukazuju da su prediktori atipičnog bola u grudima: starost ispod 40 godina, blagumeren intenzitet bola, povišen indeks distresa, iskustvo neželjenih događaja (bolest ili smrt bliske osobe od infarkta) u prethodnoj godini, sklonost somatizaciji, umereno povišena anksioznost, i prisutni somatoformni ili panični poremećaj. Rezultati su u skladu sa istraživanjima koja se odnose na koronarni i nekoronarni bol²⁶ i pokazuju da bolesnici sa nesrčanim bolom imaju višu anksioznost i hiperventilaciju nego srčani bolesnici. Husser i sar.² utvrdili su da je atipični bol u grudima uzrokovan organskim poremećajima (muskuloskeletalni i gastroezofagealni refluks) kod 43% i psihijatrijskim kod 53% bolesnika bez dijagnoze srčane bolesti. Bol je bio udružen sa anksioznodepresivnim sindromom, paničnim po-

remećajem i somatizacijom, a nelečeni bolesnici imali su patološke strategije prilagodavanja koje su uticale na kvalitet njihovog života.

Prediktivne karakteristike mogu biti od pomoći za rano prepoznavanje psiholoških faktora i psihijatrijskih komorbidnih stanja uz primenu psihijatrijskih instrumenata (MINI, SCL-90R, BAI) nakon kardiološke dijagnostičke procene.

Nedostatak našeg istraživanja je relativno mali uzorak ispitanika tako da bi istraživanje na većem uzorku i prospektivno psihijatrijsko i kardiološko praćenje bolesnika sa atipičnim bolom, bilo značajno za proveru zaključaka. U budućim istraživanjima, redukcija ili prestanak atipičnog bola u grudima tokom psihijatrijskog tretmana, uz kontrolu drugih parametara, mogli bi da ukažu na ulogu psihičkih faktora u nastanku atipičnog bola u grudima.

Zaključak

Atipični bol u grudima bez dijagnostičkih pokazatelja ishemične srčane bolesti i drugih medicinskih stanja, najčešće je udružen sa somatoformnim i paničnim poremećajem. Mlađe osobe sklone somatizaciji, izložene neželjenim događajima u prethodnoj godini (bolest ili smrt bliske osobe od infarkta), mogu razviti atipični bol u grudima koji je blagog intenziteta, praćen panikom, ali je po kvalitetu sličan ishemijskom bolu. Prediktivnu vrednost za atipični bol, u odsustvu pokazatelja koronarne bolesti, imaju: starost ispod 40 godina, umeren nivo anksioznosti (vrednosti > 8 na BAI su značajne), somatizacija ≥ 63 (vrednosti > 63 imaju klinički značaj na SCL-90R), prisustvo paničnog i somatoformnog poremećaja, skor H-R > 102 (vrednosti > 100 predisponiraju anksiozno reagovanje). Definisane prediktivne parametara za atipični bol u grudima može biti korisno za rano psihijatrijsko sagledavanje i lečenje ovih bolesnika. Mogućnost komorbiditeta koronarne bolesti i psihijatrijskih sindroma zahteva i kardiološko ispitivanje i praćenje.

L I T E R A T U R A

- Demiryoguran NS, Karcioglu O, Topacoglu H, Khyan S, Ozbay D, Onur E, et al. Anxiety disorder in patients with non-specific chest pain in emergency setting. *Emerg Med J* 2006; 23: 99–102.
- Husser D, Bollman A, Kubne C, Molling J, Helmut U. Evaluation of noncardiac chest pain: dignostic approach, coping strategies and quality of life. *Euro J Pain* 2006; 10: 51–5.
- Cayley WE JR. Diagnosing the cause of chest pain. *Am Fam Physician* 2005; 72 (10): 2012–32.
- Burton C. Beyond somatisation: a review of the understanding and treatment of medically unexplained physical symptoms (MUPS). *Br J Gen Pract* 2003; 53: 231–9.
- Timotijević I, Paunović V. Instruments of clinical assessment in psychiatry. Belgrade: Institute of Mental Health; 2003. (Serbian)
- Merck Manual Professional. Introduction: Pain. [on line 2007 April]. Available from: <http://www.merck.com/mmpc/sec16/ch209/ch209a.html>
- Keterer MW, Fitzgerald F, Keteyan S, Thayer B, Jordon M, McGowan C, et al. Chest pain and the treatment of psychosocial/emotional distress in CAD patients. *J Behav Med* 2000; (23)5: 437–50.
- Silver RL, Wortman CB. Coping with undesirable life events. New York: Academic Press; 1981.
- Asbury AE, Collin P. Psychosocial factors associated with non-cardiac chest pain and cardiac syndrome X. *Herz* 2005; 30(1): 55–60.
- Burton C. Beyond somatisation: a review of the understanding and treatment of medically unexplained physical symptoms (MUPS). *Br J Gen Pract* 2003; 53: 231–9.
- Williams RB, Marchuk DA, Gadde KM, Barefoot JC, Griebnik K, Helms MJ, et al. Central nervous system serotonin function and cardiovascular responses to stress. *Psychosom Med* 2001; 63(2): 300–5.
- Krantz DS, Helmers HF, Bairey CN, Nebel LE, Hedges SM, Rozanski A. Cardiovascular reactivity and mental stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Psychosom Med* 1991; 53: 1–12.
- Bass CB, Mayou R. ABC of psychological medicine: chest pain. *BMJ* 2002; 325: 588–91.

14. *Pedersen SS, Middeld B.* Increased vital exhaustion among type-D patients with ischemic heart disease. *J Psychosom Res* 2001; 51(2): 443–9.
15. *Jerlock M, Welin C, Rosengren A, Johanson GF.* Pain characteristics in patients with unexplained chest pain and patients with ischemic heart disease. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2007; 6(2): 130–6.
16. *Leo JR.* Clinical manual of pain management in psychiatry. Washington: American Psychiatric Publishing Inc; 2007.
17. *Price JS, Gardner R, Erikson M.* Can depression, anxiety and somatization be understood as appeasement displays? *J Affect Disord* 2004; 79: 1–11.
18. *Serlie AW, Duivenvoorden HJ, Passchier J, Ten Cate FJ, Deckers JW, Erdman RAM.* Empirical psychological modeling of chest pain: a comparative study. *J Psychosom Res* 1996; 40: 625–35.
19. *Huffman JC, Pollack MH.* Predicting panic disorder among patients with chest pain: an analysis of literature. *Psychosom* 2003; 44: 222–36.
20. *Zachariae R, Melchiorsen HR, Frobert O, Bjerring P, Bagger PJ.* Experimental pain and psychologic status of patients with chest pain with normal coronary arteries or ischemic heart disease. *Am Heart J* 2001; 142(1): 63–71.
21. *Nikolić G.* Acute myocardial infarction and angina pectoris outcome related to coronary and psychological risk factors [thesis]. Niš: School of Medicine; 2004 (Serbian)
22. *Dammen T, Arnesen H, Ekberg O, Svein F.* Psychological factors, pain attribution and medical morbidity in chest pain patients with and without coronary artery disease. *Gen Hosp Psychiatry* 2004; 26(6): 463–69.
23. *Dammen T, Bringager CB, Arnesen H, Ekeberg O, Friis S.* A 1-year follow-up study of chest pain patients with and without panic disorder. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28(6): 516–24.
24. *Pots SG, Bass CM.* Psychological morbidity in patients with chest pain and normal or near-normal coronary arteries: a long term follow up study. *Psychol Med* 1995; 25: 339–47.
25. *Bush DE, Ziegelstein RC, Tayback M, Richter D, Stevens S, Zabalski H, et al.* Even minimal symptoms of depression increase mortality risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2001; 88: 337–41.
26. *Kisely SR, Creed FH, Cotter L.* The course of psychiatric disorder associated with non-specific chest pain. *J Psychosom Res* 1992; 36: 329–35.

Primljen 9. IV 2009.
Revidiran 30. IV 2009.
Prihvaćen 22.05.2009.



Serum Fas/FasL levels in dependence on clinical presentations of coronary disease and their relationship with risk factors

Koncentracije Fas/FasL u zavisnosti od kliničke prezentacije koronarne bolesti i njihov odnos sa faktorima rizika

Tatjana Ristić*, Vidosava B. Djordjević†, Marina Deljanin-Ilić‡, Vladan Čosić*, Slavica Kundalić*

*Clinical Center Niš, Center for Medical Biochemistry, Niš, Serbia; †School of Medicine, Institute of Biochemistry, Niš, Serbia; ‡Institute for Cardiovascular and Rheumatic Diseases, Niška Banja, Serbia

Abstract

Background/Aim. Ischemic heart disease is mostly a consequence of atherosclerosis. Besides the inflammation, the Fas/Fas ligand (FasL)/caspase death pathway is documented to be activated in atherosclerotic lesions. The aim of this study was to compare the values of soluble forms of Fas and FasL in patients with different presentations of coronary disease and to correlate Fas/FasL with risk factors. **Methods.** We studied 30 patients with chronic stable angina pectoris (SAP), 27 with non-stable angina pectoris (NSAP), and 39 with acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and 27 age-matched healthy volunteers (the control group). Serum Fas/APO1 and FasL concentrations were determined using a commercially available enzyme-linked immunoassays (ELISA). **Results.** Fas/APO-1 levels in the STEMI patients (6.981 ± 2.689 ng/mL) were significantly higher than Fas levels in the controls (5.092 ± 1.252 ng/mL, $p < 0.01$), but not significantly higher than Fas values in the SAP (5.952 ± 2.069 ng/mL) and the USAP patients (5.627 ± 2.270 ng/mL). Levels of FasL did not show any significant difference among the studied groups. In the SAP patients Fas/APO1 showed a significant positive correlation with high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ($p < 0.05$) and a negative correlation with high-density lipo-

protein cholesterol (HDL-C) ($p < 0.05$), while FasL showed a significant positive correlation with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($p < 0.05$). Fas levels between the patients having cholesterol within normal range and those whose cholesterol was above the normal range showed a significant difference ($p < 0.05$) only in the NSAP patients. Fas and FasL levels between the patients with hsCRP lower than 3.0 mg/L and those with hsCRP higher than 3.0 mg/L of the SAP group showed a significant differences ($p < 0.001$, $p < 0.05$, respectively). Strong correlation between Fas concentration and diabetes mellitus ($p < 0.05$) and FasL concentrations and both cholesterol ($p < 0.01$) and triglycerides ($p < 0.01$) in the NSAP patients was observed. The patients in the SAP group showed no strong correlation between Fas and FasL concentration and risk factors. **Conclusions.** The obtained results showed that apoptotic process is dysregulated in the patients with ischemic heart disease. Interdependence between Fas and FasL and inflammatory and lipid markers as well as with cardiovascular risk factors was established.

Key words:

myocardial ischemia; fas ligand protein; antigens, CD95; inflammation mediators; atherosclerosis; risk factors; cholesterol, LDL; cholesterol, HDL.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Ishemijska bolest srca je najčešće posledica ateroskleroze. Pored inflamacije, u aterogenezi je dokazana aktivnost spoljašnjeg puta apoptoze (Fas/FasL/kaspaza puta). Cilj ove studije bio je poređenje nivoa Fas i FasL kod bolesnika sa različitim prezentacijom koronarne bolesti i korelisanje Fas/FasL s faktorima rizika. **Metode.** Ispitano je 30 bolesnika sa stabilnom anginom pectoris (SAP), 27 sa nestabilnom anginom pectoris (NSAP), 39 sa

akutnim infarktomiokarda (AIM) i 27 zdravih osoba. Koncentracije Fas i FasL u serumu određivane su komercijalnim ELISA testovima. **Rezultati.** Koncentracije Fas kod bolesnika sa AIM ($6,981 \pm 2,689$ ng/mL) bile su statistički značajno više od koncentracija Fas ispitanika kontrolne grupe ($5,092 \pm 1,252$ ng/mL, $p < 0,01$) i statistički neznajno više od Fas nivoa u SAP i NSAP grupi. Kod ispitivanih grupa nije bilo statistički značajne razlike u vrednostima FasL. Kod bolesnika sa SAP postojala je značajna pozitivna korelacija Fas i visoko senzitivnog C-

reaktivnog proteina (hsCRP) ($p < 0,05$), negativna korelacija Fas i lipoproteina velike gustine (HDL-C) ($p < 0,05$) i pozitivna korelacija FasL sa lipoproteinima niske gustine (LDL-C) ($p < 0,05$). Koncentracije Fas kod bolesnika sa normalnim i povišenim vrednostima holesterola značajno su se razlikovale ($p < 0,05$) kod grupe NSAP. Vrednosti Fas i FasL kod bolesnika sa vrednostima hsCRP ispod 3,0 mg/L i onih sa hsCRP iznad 3,0 mg/L značajno su se razlikovale u grupi SAP ($p < 0,001$, odnosno $p < 0,05$). Postojala je jaka korelacija koncentracije Fas i dijabetesa ($p < 0,05$) i koncentracije FasL i holesterola ($p < 0,01$) i

triglicerida ($p < 0,01$) u grupi NSAP. U grupi SAP nije postojala značajna korelacija koncentracija Fas i FasL i faktora rizika. **Zaključak.** U ishemijskoj bolesti srca postoji međuzavisnost Fas/FasL i inflamatornih i lipidnih markera, kao i faktora rizika od koronarne bolesti.

Ključne reči:

miokard, ishemija; fas ligand protein; antigeni, CD95; zapaljenje, medijatori; arterioskleroza; faktori rizika; lipoproteini, LDL holesterol; lipoproteini, HDL holesterol.

Introduction

Ishemic heart disease is mostly a consequence of atherosclerosis. Atherosclerosis represents a chronic inflammatory state which leads to the evolution of an uncomplicated atheromatous plaque into complex and vulnerable atheroma. A flared plaque inflammation is considered to be the source of intimal erosion and rupture and therefore of acute ischemia¹. Besides the inflammation, the Fas/Fas ligand (FasL)/caspase death pathway, involved in extrinsic apoptotic pathway, is documented to be activated in atherosclerotic lesions. Dysregulation of apoptosis within a vessel wall and upregulation of the Fas/FasL system contribute to the development of atherosclerosis². The effects of apoptosis during atherogenesis depend on the stage of the plaque, localization and the cell types involved³. Both macrophages and smooth muscle cells as well as endothelial and blood borne cells, undergo apoptosis in atherosclerotic plaque⁴.

The Fas ligand (FasL; CD95 or APO-1 ligand) is a cytokine that mediates apoptosis by binding to its receptor, Fas (CD95 or APO-1), leading to the activation of executor caspases⁵. Fas is expressed almost ubiquitously in a variety of cells, including cardiomyocytes, whereas FasL is mainly expressed in natural killer cells, activated T cells and macrophages as well as in immune-privileged tissues of the eye and testes⁶. Proteins secreted by cells implicated in atherosclerotic lesions, including soluble Fas (sFas) and soluble Fas ligand (sFasL), circulate in small, but detectable amounts.

Soluble Fas is generated by alternative messenger RNA splicing capable of encoding a soluble Fas molecule lacking the transmembrane domain⁷, while sFasL is released in the serum from membrane-bound FasL processed by a metalloproteinase⁸. It has been demonstrated that Fas and FasL are expressed in atherosclerotic lesions and the Fas/FasL system is related to the apoptotic and inflammatory responses present in atherosclerotic plaques⁹. Measurement of circulating markers of inflammation may provide some insight into this process.

The first aim of this study was to compare the values of soluble forms of Fas and FasL in patients with different presentations of coronary disease and to correlate Fas/FasL with risk factors. The second aim of this study was to evaluate the diagnostic values of soluble forms of Fas and FasL in patients with stable angina pectoris (SAP), non-stable angina pectoris (NSAP) and acute myocardial infarction (AMI).

Methods

The study involved 96 patients with angina chest pain admitted to the Institute for Cardiovascular and Rheumatic Diseases "Niška Banja". Among them, 30 patients (11 females and 19 males, aged 60.17 ± 11.78 years) had chronic SAP, 27 (15 females and 12 males aged 68.33 ± 8.75 years) had NSAP, and 39 (12 females and 27 males, aged 64.87 ± 9.03 years) had acute ST-elevation myocardial infarction (STEMI). Furthermore SAP was defined as a typical exertional chest pain lasting from 1 to 15 minutes relieved by glyceryl trinitrate, electrocardiogram (ECG) changes (depression or elevation of ST-segment) in angina attack or with positive responses to exercise ECG and/or positive stress echocardiography testing. None of the patients from this group had a previous myocardial infarction in their history, as well as a cardiomyopathy, malignant arrhythmias or cardiac valve disease. All NSAP patients had angina chest pain at rest within the past 48 hours (class IIIB)¹⁰, typical changes in ECG (ST-segment changes, T-wave changes), negative cardiac enzymes and negative troponin I. Diagnosis of AMI was based on the ischemic symptoms (chest pain persisting longer than 30 minutes) and typical changes on the ECG at the admission and elevated troponin I levels. All of these patients had STEMI, which was defined as significant ST-elevation according to the current Guidelines of the European Society of Cardiology (new ST-segment elevation at J point with the cut-off points ≥ 0.2 mV in V1 through V3 and > 0.1 mV in other leads)¹¹.

All patients gave the data about age, sex, risk factors: hypertension, diabetes mellitus, smoking, obesity (an obese person is every person with body mass index higher than 25 kg/m²), family history (family history are data about fathers' or mothers' appearance of AIM before 60 years of age), physical inactivity (physical inactive persons are ones who have way of life without any physical activity in their free time), cholesterol and triacylglycerol levels, and current therapy just after admission.

Venous blood samples from patients were taken within 24 hours after admission and standard analyses were performed on the same day. Sera for Fas and FasL were collected and stored in aliquots at -20 °C until analysis.

We also tested 27 healthy volunteers (the control group). The controls were recruited from the Department for Blood Transfusion from blood bank donors. The volunteers did not have any history of hypertension, diabetes or ischemic heart

disease. The patients and volunteers gave written informed consent before the study entry and the study was approved by the local Ethic Committee. All the patients were followed up for 1 year. Major clinical events during the follow-up were class III NSAP, non-fatal myocardial infarction and cardiac death.

Serum Fas/APO1 concentrations were determined using a commercially available immunoassay (ELISA kit, BioSource, Nivelles, Belgium) with sensitivity < 20 pg/mL.

Serum FasL concentrations were determined using a commercially available immunoassay (ELISA kit, BioSource, Nivelles, Belgium) with sensitivity < 0.1 pg/mL.

All other biochemical markers were estimated by an analyzer Olympus AU 400 (Olympus, Tokyo, Japan) and troponin I concentration by AxSYM analyzer (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA).

Statistical analysis was performed to identify the differences in serum concentrations of apoptotic markers, as well as to correlate their levels with standard biochemical markers and risk factors. The obtained data were tested out using analysis

of descriptive (average, standard deviation) and analytical (Dunnett' test-for multiple comparisons; Student's non-paired *t* test) statistics. Linear regression analysis was used to assess the relationships between the studied apoptotic markers and risk factors. Statistical analysis was performed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 computer program (SPCC Inc, Chicago, IL, USA).

Results

Baseline characteristics of patients and coronary risk factors are shown in Table 1. The NSAP patients had the highest prevalence of physical inactivity (100%) and hypertension (81.48%), higher than the SAP and STEMI patients. The SAP patients had a higher prevalence of smoking habits (50%) and the most STEMI patients had familiar history of coronary heart disease (51.28%).

Serum concentrations of apoptotic markers Fas and FasL are given in Figures 1 and 2. Fas levels in the STEMI

Table 1

Baseline characteristics and coronary risk factors in patients with ischemic heart disease

Parameters	STEMI patients (n = 39)	NSAP patients (n = 27)	SAP patients (n = 30)	Controls (n = 27)
Age (years), $\bar{x} \pm SD$	64.87 \pm 9.03*	68.33 \pm 8.75‡	60.17 \pm 11.78	58.52 \pm 5.60
Sex (male/female), n	27/12	12/15	19/11	12/15
Coronary risk factors				
hypertension (%)	76.62†	81.48‡	66.67§	0
diabetes mellitus (%)	30.77†	18.52	26.67	0
smoking (%)	41.03	29.63	50.00	25.6
obesity (%)	17.95*	3.70¶	26.67	0
family history (%)	51.28*	48.15	26.67	22
physical inactivity (%)	92.31*	100.00‡	96.67§	39.5

**p* < 0.05 STEMI vs controls; †*p* < 0.001 STEMI vs controls; ‡*p* < 0.001 NSAP vs controls; §*p* < 0.001 SAP vs controls; ||*p* < 0.05 SAP vs controls; ¶*p* < 0.05 NSAP vs SAP
STEMI – ST elevation myocardial infarction; NSAP – non-stable angina pectoris; SAP – stable angina pectoris

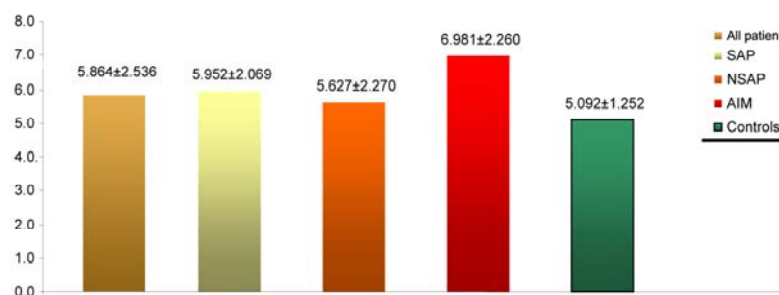


Fig. 1 – Serum Fas/APO-1 (ng/mL) values in patients with ischemic heart disease
SAP – stable angina pectoris; NSAP – non-stable angina pectoris; AIM – acute myocardial infarction

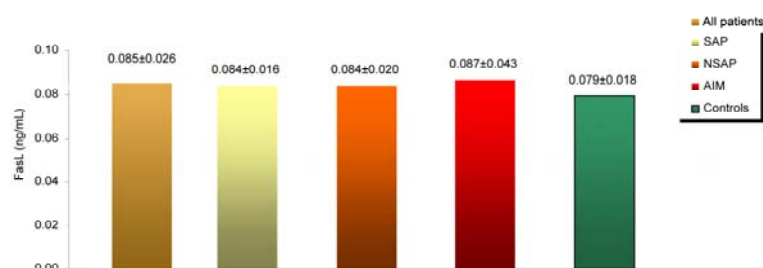


Fig. 2 – Serum FasL (ng/mL) values in patients with ischemic heart disease
SAP – stable angina pectoris; NSAP – non-stable angina pectoris; AIM – acute myocardial infarction

patients (6.981 ± 2.689 ng/mL) were significantly higher than Fas levels in the controls (5.092 ± 1.252 ng/mL, $p < 0.01$), but not significantly higher than Fas values in the SAP (5.952 ± 2.069 ng/mL) and NSAP patients (5.627 ± 2.270 ng/mL). Levels of FasL did not show any significant difference among the studied groups.

The correlation between apoptotic markers, Fas/Apo1 and FasL, and inflammatory and lipid markers was studied for each patient group. The significant correlation was observed only in the SAP patients. Fas/APO1 showed a significant positive correlation with the high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) ($p < 0.05$) (Figure 3) and a negative correlation with high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ($p < 0.05$) (Figure 4), while FasL showed a significant positive correlation with low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) ($p < 0.05$) (Figure 5).

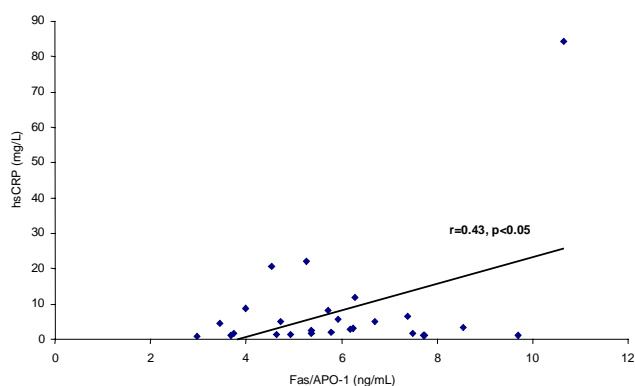


Fig. 3 – Correlation between Fas/APO-1 and high sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in stable angina pectoris patients

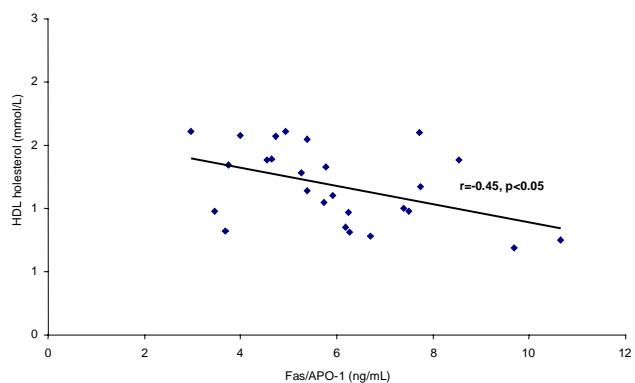


Fig. 4 – Correlation between Fas/APO-1 and high-density lipoprotein cholesterol (HDC-cholesterol) in stable angina pectoris group

All patient groups were divided into two subgroups by cholesterol levels (cholesterol levels in reference ranges 3.5–5.5 mmol/L (Cholesterol -) and cholesterol levels higher than reference values (Cholesterol +). Fas levels between these subgroups showed a significant difference ($p < 0.05$) only in

NSAP patients (Table 2). In this group 51.85% of patients had hypercholesterolemia.

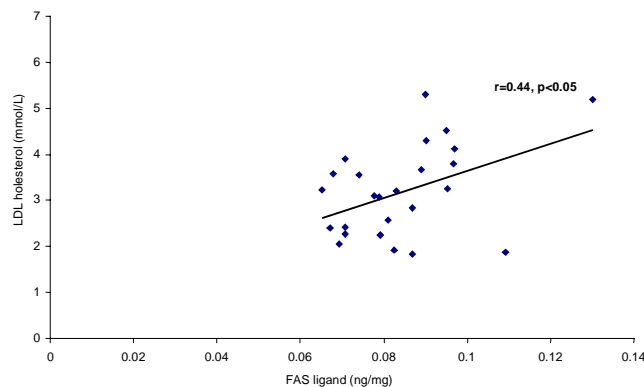


Fig. 5 – Correlation between FasL and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-cholesterol) in stable angina pectoris group

Table 2
Cholesterol levels and Fas levels in non-stable angina pectoris (NSAP) patients

NSAP patients	Fas (ng/mL)	<i>p</i>
Cholesterol +	4.793 ± 1.449	< 0.05
Cholesterol -	7.243 ± 2.780	

Cholesterol + – patients with cholesterol levels above 5.5 mmol/L; cholesterol - – patients with cholesterol levels between 3.5 and 5.5 mmol/L

There are two subgroups in the SAP patient group according to hsCRP levels (hsCRP levels lower than 3.0 mg/L (hsCRP -), and hsCRP levels higher than 3.0 mg/L (hsCRP+). Fas and FasL levels between these subgroups showed a significant difference ($p < 0.001$, $p < 0.05$, respectively) (Table 3).

Table 3
High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) levels and Fas/FasL levels in stable angina pectoris (SAP) patients

SAP patients	Fas/FasL (ng/mL)	<i>p</i>
hsCRP +	Fas -5.74 ± 2.16	< 0.001
hsCRP -	Fas -5.71 ± 2.04	
hsCRP +	FasL -0.075 ± 0.001	< 0.05
hsCRP -	FasL -0.089 ± 0.017	

hsCRP+ – patients with hsCRP levels higher than 3.0 ng/mL; hsCRP- – patients with hsCRP levels lower than 3.0 ng/mL

A strong correlations between Fas concentration and diabetes mellitus ($p < 0.05$), and FasL concentrations and both cholesterol ($p < 0.01$) and triglycerides ($p < 0.01$) in NSAP patients were observed. The SAP patients showed no strong correlation between Fas and FasL concentration and risk factors (Table 4).

Table 4

Risk factor	Non-stable angina pectoris				Stable angina pectoris			
	Fas	<i>p</i>	FasL	<i>p</i>	Fas	<i>p</i>	FasL	<i>p</i>
Cholesterol -	6.18 ± 1.39		0.10 ± 0.01		7.70 ± 3.41		0.08 ± 0.01	
Cholesterol +	5.26 ± 2.53		0.07 ± 0.01	< 0.01	6.21 ± 1.48		0.07 ± 0.01	
TG -	6.18 ± 1.39		0.10 ± 0.01		7.70 ± 3.42		0.08 ± 0.01	
TG +	5.26 ± 2.53		0.07 ± 0.01	< 0.01	6.21 ± 1.48		0.07 ± 0.01	
DM -	6.08 ± 1.95	< 0.05	0.09 ± 0.02		7.50 ± 2.99		0.08 ± 0.01	
DM +	3.55 ± 0.23		0.06 ± 0.01		5.97 ± 2.01		0.07 ± 0.01	
Smoking -	5.83 ± 2.14		0.08 ± 0.02		7.68 ± 3.42		0.07 ± 0.01	
Smoking +	5.06 ± 1.31		0.08 ± 0.02		6.24 ± 1.52		0.08 ± 0.02	
Family history -	5.66 ± 2.29		0.08 ± 0.02		8.81 ± 1.63		0.08 ± 0.01	
Family history +	5.81 ± 1.81		0.09 ± 0.02		4.74 ± 1.86		0.08 ± 0.01	
Obesity -	5.72 ± 2.02		0.08 ± 0.02		6.72 ± 3.42		0.08 ± 0.01	
Obesity +	–		–		7.32 ± 2.53		0.07 ± 0.01	

TG – triglycerides; DM – diabetes mellitus

Discussion

This study shows that sFas levels are significantly increased only in STEMI patients compared to the controls while sFas levels in other patient groups are not significantly changed. Furthermore, sFasL levels were not significantly different among the studied groups. The results obtained from other studies in ischemic heart disease showed that sFas levels are increased and sFasL levels are decreased in subjects at high cardiovascular risk compared to healthy subjects. Several single-center studies demonstrated that sFas was elevated in patients with myocarditis, chronic congestive heart failure and coronary artery disease, suggesting that the Fas/FasL system may contribute to the pathogenesis of cardiovascular disease¹²⁻¹⁴.

The Fas antigen is expressed on T and B cells, granulocytes, monocytes, and natural killer cells, particularly on activated cells. The Fas is cleaved by proteolytic enzymes produced by inflammatory cells and sFas is generated by alternative mRNA splicing¹⁵. The supernatants containing sFas can inhibit auto-Fas-antibody induced apoptosis, hence indicating that sFas may block signal transduction and apoptosis. Overexpression of sFas protects the integrity of the vessel wall from immune injury and attenuates transplant arteriosclerosis. The Fas is a novel and independent predictor of active atherosclerotic disease in patients with end-stage renal disease². Our results showed a significant increase in serum sFas only in STEMI patients. This findings may be explained by sFas proteolytic release from necrotic cardiomyocytes. Serum Fas concentration increases in direct relation to the severity of hemodynamic impairment in 17 patients with AMI, but independently of the size of infarction¹⁴. However, that study did not examine whether the increase in circulating sFas was a result of its releasing from cardiac tissue. Another study showed that the sFas concentration in the coronary sinus was higher than in peripheral blood in the acute phase of myocardial infarction, indicating that sFas found in serum is secreted primarily from the heart in patients with AIM¹⁶.

FasL is expressed on activated T cells, natural killer cells and vascular endothelial cells. Since FasL is cleaved from the cell membrane by a metalloproteinase-like en-

zyme¹⁷ sFasL may be detected in the serum and considered to be a marker of atherosclerosis. Data from a large-population study showed that subjects at high cardiovascular risk have markedly lower sFasL concentration than healthy subjects and sFasL may be a novel marker of vascular injury possibly related to endothelial function. For the first time, sFasL levels in the circulation were elevated in the early phase in patients with AMI and NSAP compared to the control subjects. The mechanism by which plasma sFasL levels are elevated in these patients is not clear at present. The finding that sFasL levels were significantly higher in the coronary sinus than in the peripheral vein suggests that sFasL may play role as a local cytokine in culprit lesions and sFasL can induce a proinflammatory effect. Hypoxia can stimulate the release of sFasL from mononuclear cells accumulated in unstable plaque which may serve as a source of sFasL in patients with AMI¹⁸. Contrary to these findings, we did not observe any significant difference in sFasL levels in any patient group. Similar results were shown in patients with AMI on admission¹⁴.

Inflammation plays a role in all stages of atherogenesis and some inflammatory markers, such as hsCRP, have been shown to be independent predictors of coronary heart disease. It is well known that CRP is a marker of systemic inflammation and may contribute actively to the development of the atherosclerotic lesions. Accumulation of CRP in early atherosclerotic lesions may precede the appearance of monocytes and native LDL co-incubated with CRP are taken up by macrophages. Likewise, CRP induces adhesion molecule expression (ICAM-1, VCAM-1, E-selectin) by human umbilical vein and coronary artery endothelial cells and can induce the production of the chemokine MCP-1, too. Statins can mediate this effect by inhibiting chemokine expression and reducing CRP plasma levels¹⁹.

In our study sFas levels showed a positive correlation with hsCRP levels and a negative correlation with HDL-C levels in SAP patients. A positive correlation between FasL levels and LDL-C levels was also observed. Contrary to these findings, other authors showed that circulating sFas concentrations did not correlate with any lipid parameter analyzed at baseline, and the reduction observed in lipid values after atorvastatin treatment was not related to the change in sFas concentrations²⁰.

There is evidence that Fas/FasL interactions may be related to augmented proliferation and inflammatory response. In this sense, signals initiated by regulated Fas-associated death domain protein overexpression induce expression of monocyte-chemoattractant protein-1 and interleukin 8, and cause massive migration of macrophages *in vivo*, indicating that Fas and FasL act also as proinflammatory proteins. Univariate analyses demonstrated that circulating sFas levels are increased in patients with hypertension, diabetes or the metabolic syndrome compared with patients without these pathologies²⁰. Cigarette smoke is an important source of oxidants, including H₂O₂, and is thought to be a significant risk factor for chronic endothelial damage leading to atherosclerosis²¹. Patients with familiar combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis have decreased serum sFasL levels suggesting endothelial dysfunction that may allow leukocyte infiltration of the vessel wall and lead to atherosclerotic plaque formation²².

Our findings could be of pathophysiological importance, showing that there is an interdependence between inflammation and apoptosis in atherosclerotic blood vessels. Expression of FasL itself by endothelial cells is related to negative regulation of inflammation. It is possible that endothelial dysfunction leads to reduced FasL synthesis and its release into the blood. In our study plasma sFasL levels are higher, but not significantly, in STEMI patients compared to the other groups.

Conclusion

Our results showed that apoptotic process is disregulated in patients with ischemic heart disease. There are Fas and FasL interdependence with inflammatory and lipid markers as well as with cardiovascular risk factors.

R E F E R E N C E S

1. Woods A, Brull DJ, Humphries SE, Montgomery HE. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6. *Eur Heart J* 2000; 21: 1574–83.
2. Troyanov S, Hebert MJ, Masse M, Vigneault N, Sirois I, Madore F. Soluble Fas: a novel predictor of atherosclerosis in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003; 41(5): 1043–51.
3. Kockx MM, Knaapen MWM. The role of apoptosis in vascular disease. *J Pathol* 2000; 190(3): 267–80.
4. Cai W, Devaux B, Schaper W, Schaper J. The role of Fas/Apo1 and apoptosis in the development of human atherosclerotic lesions. *Atherosclerosis* 1997; 131: 177–86.
5. Nagata S. Apoptosis by death factor. *Cell* 1997; 88: 355–65.
6. Griffith TS, Brunner T, Fletcher SM, Green DR, Ferguson TA. Fas ligand-induced apoptosis as a mechanism of immune privilege. *Science* 1995; 270: 1189–92.
7. Cheng J, Zhou T, Liu C, Shapiro JP, Brauer MJ, Kiefer MC, et al. Protection from Fas-mediated apoptosis by a soluble form of the Fas molecule. *Science* 1994; 263: 1759–62.
8. Tanaka M, Suda T, Hazé K, Nakamura N, Sato K, Kimura F, et al. Fas ligand in human serum. *Nat Med* 1996; 2(3): 317–22.
9. Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, Muszynski M, Libby P. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2200–8.
10. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118–22.
11. 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: 28–66.
12. Toyozaki T, Hiroe M, Saito T, Iijima Y, Takano H, Hiroshima K, et al. Levels of soluble Fas in patients with myocarditis, heart failure of unknown origin, and healthy volunteers. *Am J Cardiol* 1998; 81: 798–800.
13. Nishigaki K, Minatoguchi S, Seishima M, Asano K, Noda T, Yasuda N, et al. Plasma Fas ligand, an inducer of apoptosis, and plasma soluble Fas, an inhibitor of apoptosis, in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1214–20.
14. Ohtsuka T, Hamada M, Sasaki O, Suzuki M, Hara Y, Shigematsu Y, et al. Clinical implications of circulating soluble Fas and Fas ligand in patients with acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 1999; 10: 221–5.
15. Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of disease. *Science* 1995; 267: 1456–62.
16. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, Sakabe K, Onose Y, Fukuda N. Relation between circulating soluble Fas ligand and subsequent ventricular remodeling following myocardial infarction. *Heart* 2003; 89: 339–41.
17. Saraste A, Pulkki K, Kallajoki M, Henriksen K, Parvinen M, et al. Apoptosis in human acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 320–3.
18. Shimizu M, Fukuo K, Nagata S, Suhara T, Okuro M, Fujii K, et al. Increased plasma levels of the soluble form of Fas ligand in patients with acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 585–90.
19. Rattazzi M, Pnato M, Faggini E, Bertipaglia B, Grego F, Pauletto P. New markers of accelerated atherosclerosis in end-stage renal disease. *J Nephrol* 2003; 16(1): 11–20.
20. Blanco-Colio ML, Martin-Ventura LJ, de Teresa E, Farsang C, Gav A, Gensini GF et al. Increased soluble fas plasma levels in subjects at high cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 168–85.
21. Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke: radicals, hydrogen peroxide, peroxynitrate, and peroxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993; 686: 12–28.
22. Blanco-Colio ML, Martin-Ventura LJ, Sol MJ, Diaz C, Hernandez G, Egido J. Decreased circulating Fas ligand in patients with familiar combined hyperlipidemia or carotid atherosclerosis. Normalization by atorvastatin. *J Am Coll Card* 2004; 43: 1188–94.

Recived on April 21, 2009.

Revised on May 26, 2009.

Accepted on Jun 23, 2009.



Značaj D-dimera u ambulantnoj detekciji atipičnih i „nemih“ flebotromboza

Importance of D-dimer testing in ambulatory detection of atypical and “silent” phlebothrombosis

Milan Jovanović*, Dragan Milić*, Boris Djindjić‡, Jovica Jovanović‡,
Goran Stanojević†, Miroslav Stojanović†

Klinički centar Niš, *Klinika za vaskularnu hirurgiju,

†Klinika za opštu hirurgiju, Niš, Srbija; ‡Medicinski fakultet, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Ugroženost bolesnika sa trombozom dubokih vena (TDV) apostrofira značaj pravovremene dijagnostike, posebno njenih „nemih“ i atipičnih formi. Cilj istraživanja bio je procena pouzdanosti dijagnostičkog modela rane detekcije TDV kod ambulatnih bolesnika koji koristi kliničku procenu verovatnoće TDV i D-dimer (DD) testiranja, a kod selektovanih bolesnika i ultrazvučnu (UZ) evaluaciju. **Metode.** Ambulantni bolesnici sa sumnjom na simptomatsku ili asimptomatsku TDV, Wellsovim modelom razvrstani su na malo verovatne i verovatne TDV. Bolesnici su bili podeljeni u kontrolnu i DD grupu. Kod kontrolne grupe (629 bolesnika) izvođen je samo UZ pregled vena donjih ekstremiteta. U DD grupi (643 bolesnika), sa „malo verovatnom“ TDV, rađen je DD, čiji je pozitivan nalaz indikovao i UZ. Kod „verovatno obolelih“ najpre je rađen UZ, čiji je negativan nalaz indikovao DD testiranje. Kod pozitivnog DD nakon sedam dana izvođen je UZ. Bolesnici sa početno isključenom TDV praćeni su tri meseca. **Rezultati.** Od 1 272 ispitanika, 117 (9,19%) imalo je verifikovan venski tromboembolizam (VTE) i to 62 (9,64%) u DD i 55 (8,74%) u kontrolnoj grupi. Tokom perioda praćenja u DD grupi (sa 582 početno isključene TDV) registrovan je samo 1 (0,17%) bolesnik sa VTE, što je značajno manje ($p < 0,05$) u poređenju sa kontrolom, u kojoj je registrovano 7 (1,1%) slučajeva VTE (u odnosu na 581 početno isključenu TDV). Primenjena DD strategija je snizila za 70,7% ($p < 0,001$) potrebu za UZ u dijagnostici TDV. **Zaključak.** D-dimer testiranje značajno snižava mogućnost dijagnostičke „greške“, a sama dijagnostika se pojednostavljuje i ubrzava uz sniženje troškova. S obzirom na veću preciznost i pouzdanost, DD dijagnostički model treba da zameni model serijske ultrasonografije kod bolesnika sa suspektom TDV.

Ključne reči:

tromboflebitis; potkolenica; dijagnostika; ultrasonografija; fibrinoliza; osetljivost i specifičnost.

Abstract

Background/Aim. Deep venous thrombosis (DVT) is a life-threatening condition, which could be manifested with discrete symptoms (silent DVT). High mortality and disability of patients with DVT indicate the importance of early diagnosis, especially of “silent” DVT. The aim of this paper was to evaluate of reliability of early detection model for diagnosing DVT in ambulatory patients by using clinical probability of DVT presence, D-dimer test (DD) and ultrasound evaluation (US). **Methods.** Ambulatory patients with suspected DVT were classified as “unlikely” and “likely” DVT by the Wells clinical model. The patients were randomly divided into the control and DD group. In the control group (629 patients) only US examination of lower limbs deep vein was done. All patients in the DD group (643 patients), with “unlikely” TDV, had DD, and in the positive patients US examination was done. In the “likely” patients US examination was done and negative US finding indicated DD test. Positive DD test was an indication for US examination after 7 days. The patients with initially excluded DVT were evaluated during 3 months. **Results.** A total number of 1 272 patients were examined; 117 (9.19%) patients were with DVT – 62 (9.64%) in the DD and 55 (8.74%) in the control group. During the follow-up periods in the DD group (with 582 initially excluded DVT) we registered DVT in only one patient (0.17%). It was significantly lower ($p < 0.05$) compared to the control group where we registered 7 (1.1%) DVT (a group with 581 initially excluded DVT). The applied DD diagnostic strategy for 70.7% ($p < 0.001$) reduced the need for US examination. **Conclusion.** The applied DD strategy in the diagnostic of DVT reduces the need for US examinations and reduces frequency of false negative results, with direct impact on cost and efficacy of procedures. DD diagnostic model should replace serial US examination in patients with suspect DVT.

Key words:

trombophlebitis; lower extremity; diagnostic techniques and procedures; ultrasonography; fibrinolysis; sensitivity and specificity.

Uvod

Iako neki autori navode učestalost tromboze dubokih vena (TDV) 2–3% u odnosu na celokupnu populaciju, precizno definisanje njene prave incidencije je komplikovano činjenicom da mnogi slučajevi prolaze neotkriveni^{1,2}. Prema podacima kojima raspolaže *National Health Research Committee*, godišnja incidencija TDV iznosi 159 obolelih na 100 000 osoba^{1,3,4}. Plućna embolija (PE), kao njena najteža komplikacija, detektuje se kod oko 1,6% svih obolelih od TDV, pri čemu se njene fatalne forme sreću kod 0,87% pomenutih bolesnika^{2,5}.

Većina bolesnika (55–65%) sa TDV je bez simptoma ili sa diskretnim i nespecifičnim kliničkim znacima^{3,6,7}. Životna ugroženost bolesnika sa flebotrombozom koja se ne veri-

test pokazao se kao korisna i jeftina neinvazivna metoda koju karakteriše visoka senzitivnost i umerena specifičnost u dijagnostici TDV. Negativna prediktivna vrednost DD testa iznosi 100%, u klinički malo verovatnim slučajevima TDV, 94% kod umereno verovatnih, dok kod veoma verovatnih bolesnika ona dostiže 87%^{16–18}. Pojedini autori, međutim, sa nešto više opreza prihvataju dijagnostički značaj DD testa, smatrajući da dijagnoza TDV ne može biti bazirana samo na ovom parametru, već zahteva i kliničko i UZ ispitivanje^{10,12,18–21}.

Revidiran Wellsov klinički model, koji uvažava 10 kliničkih karakteristika, omogućava jednostavnu stratifikaciju nivoa kliničkih izgleda za „malo verovatnu“ i „verovatnu“ TDV, pružajući mogućnost selektivne primene dijagnostičkog UZ (tabela 1)¹⁸.

Tabela 1

Revidiran Wellsov klinički model za procenu kliničke verovatnoće tromboze dubokih vena (TDV)

Kliničke karakteristike	Broj bodova
Aktivni karcinom (palijativni tretman u toku ili je realizovan tokom prethodnih 6 meseci)	1
Paraliza, pareza ili nedavna gipsana imobilizacija donjih ekstremiteta	1
Skorašnja trodnevna (ili duža) vezanost za postelju, ili velika operacija tokom poslednja 3 meseca, (mesec dana) u regionalnoj ili opštoj anesteziji	1
Lokalizovana osetljivost u distribuciji sistema dubokih vena	1
Otok cele noge	1
Otečenost lista (≥ 3 cm u odnosu na asimptomatski ekstremitet), mereno 10 cm ispod <i>tuberositas tibiae</i>	1
Unilateralni testast edem simptomatskog ekstremiteta	1
Dilatirane (nevarikozne) površne vene simptomatskog ekstremiteta	1
Prethodno dokumentovana TDV	1
Alternativne dijagnoze (čija je verovatnoća jednaka ili veća u odnosu na TDV)	-2

fikuje i ne leči blagovremeno, kao i visok invaliditet, nimalo retkih slučajeva posttrombotičnog sindroma, apostrofiraju značaj pravovremene dijagnostike, pogotovo važne u slučajevima „nemih“ TDV^{3,8}.

Iako ascendentna flebografija predstavlja „zlatni dijagnostički standard“, u detekciji TDV znatno češće se koriste neinvazivne procedure. Razlozi za to su tehničke zahtevnosti i moguće komplikacije invazivnih pristupa, kao i bolji rezultati i preciznost ultrazvučne (UZ) dijagnostike koja je od posebnog značaja kod bolesnika sa klinički suspektom TDV, kao i u slučajevima asimptomatskih visokorizičnih bolesnika^{8–12}. Nedavne studije potvrđuju visok nivo senzitivnosti (88–98%) i specifičnosti (86–95%) UZ detekcije TDV^{9–11}, zahvaljujući čemu je dupleks-sonografija postala dijagnostička metoda izbora u inicijalnom ispitivanju TDV^{13,14}.

Značajan napredak u kliničkoj praksi ostvaren je poslednjih godina izvođenjem D-dimer (DD) testa, koji predstavlja izvanredan početni skrining test za isključenje VTE^{15–17}. Kako je DD raspadni produkt stabilnog fibrina, on predstavlja pouzdan pokazatelj endogene fibrinolize, kojoj je prethodila trombotična aktivnost. Drugim rečima, DD može poslužiti kao indikator *in vivo* formiranja tromba. S obzirom na to da se DD oslobađa u cirkulaciju nakon degradacije ukrštenog fibrina pod dejstvom plazmina, bolesnici sa VTE obično imaju povišen nivo DD. Iz ovih razloga, u slučajevima suspektne TDV, kada je bolest klinički malo verovatna, normalan rezultat DD, tj. njegovo odsustvo, isključuje prisustvo intravaskularnog tromba, odnosno dijagnoze TDV^{16,17}. Ovaj

Ranom i blagovremenom detekcijom „nemih“ i atipičnih formi TDV (primenom senzitivnih testova), koje su najčešće odgovorne za njene (neretko fatalne) komplikacije, kao i adekvatnim lečenjem, ublažile bi se posledice ove nimalo bezazlene bolesti. Ovo istraživanje imalo je za cilj da proceni preciznost i pouzdanost dijagnostičkog modela rane detekcije TDV kod ambulantnih bolesnika koji koristi kliničku procenu verovatnoće za postojanje TDV i DD testiranja kao i UZ evaluaciju.

Metode

Prospektivno ispitivanje obuhvatilo je sve bolesnike koji su pregledani u ambulanti Klinike za vaskularnu hiruriju u periodu 2006–2008. godine, kod kojih je postojala sumnja na simptomatsku ili asimptomatsku TDV. Studija nije obuhvatala bolesnike koji su ispunjavali neki od kriterijuma isključivanja: očekivani životni vek < 3 meseca; starost < 18 godina; otežano praćenje bolesnika; prethodno dijagnostikovana TDV ipsilateralne noge; suspektna TDV sa klinički suspektom konkomitantnom PE; trudnoća; tretman anti-koagulantnom terapijom više od 48 h u prethodnih mesec dana; unilateralna amputacija donjeg ekstremiteta; očigledan alternativni uzrok simptoma sa kliničkim karakteristikama koje ne odgovaraju TDV; iščezavanje simptoma pre više od 72 h; odbijanje ili nemogućnost davanja pristanka za ispitivanje i praćenje; naprasna smrt, cerebrovaskularni insult (CVI) ili, pak, masivni infarkt miokarda u periodu praćenja.

Nakon dobijanja pisanog pristanka odgovarajući bolesnici podvrgavani su kliničkoj proceni verovatnoće TDV, uz korišćenje revidiranog Wellsovog kliničkog modela, pri čemu su bolesnici sa bodovnim skorom < 2 svrstavani u kategoriju „malo verovatne“ (*unlikely*) TDV, a oni sa skorom ≥ 2 u kategoriju „verovatno“ obolelih od TDV (*likely*) TDV (tabela 1). Metodom slučajnog izbora, svi „odgovarajući“ ambulantni bolesnici u pomenutom periodu naizmenično su svrstavani u kontrolnu i DD grupu. Bolesnicima kontrolne grupe izvođen je samo UZ pregled magistralnih vena donjih ekstremiteta. „Malo verovatno“ obolelim bolesnicima ove grupe, TDV je isključivana u slučaju negativnog UZ, a onima sa „verovatnom“ TDV izvođen je kontrolni UZ sedam dana nakon prvobitno negativnog UZ nalaza. Bolesnici DD grupe podvrgavani su kombinovanoj DD i UZ dijagnostici, prema algoritmu prikazanom na šemi 1 i 2. Svim bolesnicima DD grupe, svrstanim u podgrupu „malo verovatne“ TDV, izvođen je DD test, nakon kojeg je, u slučajevima pozitivnog nalaza, izvođen i UZ. Kod bolesnika DD grupe, svrstanih u podgrupu „verovatno obolelih“, najpre je rađen UZ, pri čemu je, u slučajevima negativnog nalaza, izvođen DD test, čiji je negativan rezultat isključivao TDV, dok je pozitivan nalaz indikovao odloženo (nakon sedam dana) izvođenje kontrolnog UZ pregleda.

Venska krv za DD analizu uzimana je venepunkcijom vakutaner sistemom sa 3,8% Na-citratom i potom centrifugirana na 2 000 G, tokom 15 minuta. D-dimer određivan je na koagulacionom IL analizatoru ACLTM6000, upotrebom komercijalnog kompleta (Nycomed), pri čemu su vrednosti izražavane u miligramima po litru (mg/L). Normalnim DD vrednostima smatrane su koncentracije $< 0,3$ mg/L, dok su veće koncentracije interpretirane kao pozitivan rezultat DD testa. Tromboza dubokih vena isključivana je kod bolesnika sa malom kliničkom verovatnoćom i negativnim DD nalazom, kao i kod „verovatno obolelih“ bolesnika koji su imali negativne rezultate UZ i DD testa (slike 1 i 2). Bolesnicima

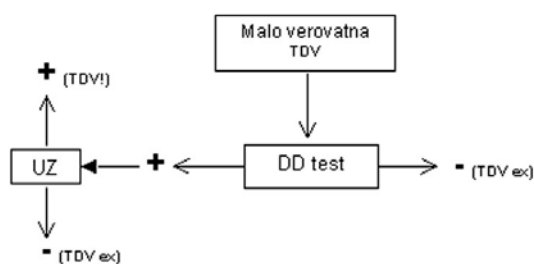
sa „malo verovatnom“ TDV i negativnim DD testom, nije izvođen UZ pregled, dok je svima ostalima izvođen. Kontrolni UZ izvođen je kod „verovatno obolelih“ čiji je početni UZ bio negativan, a DD test pozitivan, dok je u grupi „malo verovatne“ TDV izvođen samo kod slučajevima nejasnog nalaza „prvog“ ultrazvuka.

U cilju procene preciznosti primenjenih dijagnostičkih strategija, tj. detekcije neprepoznatih (previđenih) slučajeva TDV, bolesnici sa početno isključenom TDV praćeni su tri meseca, uz savet da dođu u vaskularnu ambulantu ili telefonom kontaktiraju svog lekara, ukoliko dobiju simptome koji odgovaraju VTE. Bolesnici i njihova rodbina, detaljno su informisani, o pomenutoj komplikaciji, pri čemu im je uručivano i štampano uputstvo. Stanje bolesnika procenjivano je nakon 7, 30 i 90 dana u cilju registrovanja eventualnog VTE, koji je mogao biti previđen nakon početne promene, pri čemu su svi sumnjivi događaji ocenjeni na već opisan način.

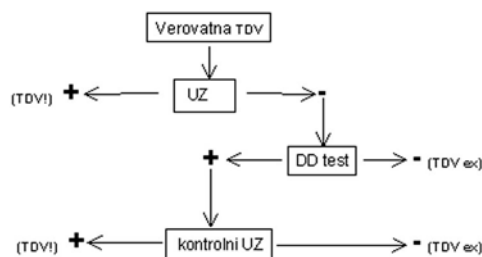
Rezultati

Od polaznih 1 418 ambulantnih bolesnika sa suspektom TDV, isključen je 121 bolesnik, pri čemu je planiranim modelom istraživanja analizirana grupa od 1 297 bolesnika. Od pomenutog broja, 644 ispitanika svrstano je u kontrolnu grupu, a 653 u DD grupu. Petnaest ispitanika kontrolne grupe i 10 iz DD grupe je odbilo dalje ispitivanje i praćenje, te je statistička analiza obuhvatila ukupno 1 272 ispitanika. Od 1 272 ispitanika, 117 (9,19%) imalo je verifikovan VTE, od kojih 62 (9,64%; 95% CI = 7,12–9,29) u DD grupi i 55 (8,74%; 95% CI = 8,12–9,96) u kontrolnoj grupi (tabele 2 i 3).

Distribucija VTE u kontrolnoj grupi, s aspekta kliničke verovatnoće TDV prikazana je u tabeli 2. Sedam bolesnika doživelo je VTE tokom tromesečnog perioda praćenja (1,11% od ukupnog broja analiziranih ispitanika ove grupe; 95% CI = 0,16–0,62%). Razlika u prevalenciji TDV između ispitanika sa „vrlo“ i „malo verovatnom“ TDV od 19,76%



Sl. 1 – Dijagnostički algoritam u D-dimer (DD) grupi bolesnika sa malo verovatnom trombozom dubokih vena (TDV)



Sl. 2 – Dijagnostički algoritam u D-dimer (DD) grupi bolesnika verovatno obolelih od tromboze dubokih vena (TDV)

Tabela 2

Distribucija venskog tromboembolizma (VTE) u kontrolnoj grupi s aspekta kliničke verovatnoće za trombozu dubokih vena (TDV)

Verovatnoća za TDV	Kontrolna grupa n (%)	VTE u grupi prema riziku [n (%)]			Ukupno n (%)
		na dan pregleda	kontrolni ultrazvuk	period praćenja	
Malo verovatna TDV	472 (75)	15 (3,12)	0	3 (0,63)	18 (3,81)
Verovatna TDV	157 (25)	32 (20,38)*	1 (0,64)	4 (2,55)	37 (23,57)*
Ukupno	629 (100,0)	47 (7,47)	1 (0,16)	7 (1,11)	55 (8,74)

* $p < 0,0001$ prema malo verovatna TDV

(95% CI = 16,90–24,79%) bila je statistički visokoznačajna ($\chi^2 = 57,61, p < 0,0001$).

Distribucija VTE u D-dimer grupi, s aspekta nivoa kliničke verovatnoće i mogućnosti detekcije prikazana je u tabeli 3. Među svim bolesnicima podvrgnutim DD testiranju, kod jednog bolesnika (0,16% ukupnog broja analiziranih iz ove grupe) verifikovan je VTE tokom perioda praćenja. U DD grupi, nađena razlika od 22,42%, (95% CI = 10,6–18,1%) u prevalenciji VTE između ispitanika sa „verovatnom“ i „malo verovatnom“ TDV bila je statistički visoko-

Primenom aktuelne dijagnostičke strategije tokom čitave studije urađeno je 1 117 UZ pregleda, uz evidentno manji broj u DD grupi u odnosu na kontrolnu (30,4% vs 69,5%; $p < 0,01$). Broj UZ pregleda po bolesniku u DD grupi iznosio je 0,52 u odnosu na kontrolnu grupu u kojoj je on bio 1,23 (tabela 4). Da je primenjena dijagnostička strategija kontrolne grupe (UZ strategija) u DD grupi, bilo bi urađeno ukupno 794 UZ pregleda. Primenjena DD strategija smanjila je za 70,7% (123,5–52,8%) potrebu za UZ u dijagnostici TDV (tabela 4).

Tabela 3

Distribucija venskog tromboembolizma (VTE) u D-dimer grupi s aspekta kliničke verovatnoće za trombozu dubokih vena (TDV)

Verovatnoća za TDV	Kontrolna grupa n (%)	VTE u grupi prema riziku [n (%)]			Ukupno n (%)
		na dan pregleda	kontrolni ultrazvuk	period praćenja	
Malo verovatna TDV	480 (74,65)	18 (3,75)	0	1 (0,21)	19 (3,96)
Verovatna TDV	163 (25,35)	42 (25,77)*	1 (0,61)	0	43 (26,38)*
Ukupno	643 (100,0)	60 (9,33)	1 (0,16)	1 (0,16)	62 (9,64)

* $p < 0,0001$ prema malo verovatna TDV

Tabela 4

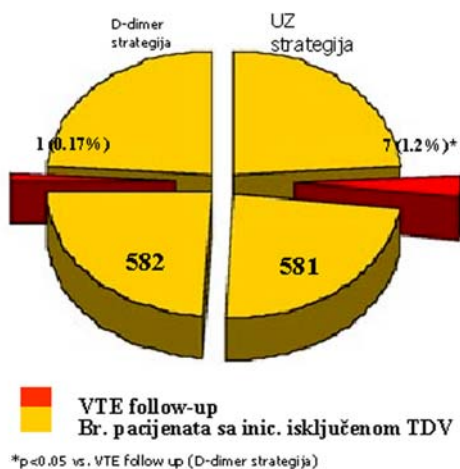
Broj urađenih ultrazvučnih (UZ) pregleda po grupama u odnosu na broj bolesnika

Parametri	D-dimer grupa n (%)	Kontrolna grupa n (%)	Ukupno n (%)
Broj bolesnika	643 (50,55)	629 (49,45)	1 272 (100)
Broj UZ pregleda	340 (30,44)	777 (69,56)*	1 117 (100)
Broj UZ pregleda po bolesniku	0,52	1,23	0,87

* $p < 0,001$ naspram D-dimer grupe

„malo verovatnom“ TDV bila je statistički visokoznačajna ($\chi^2 = 70,21; p < 0,0001$).

Tokom perioda praćenja registrovano je sedam (1,2%; 95% CI = 0,21–0,72%) bolesnika sa VTE, od 581 inicijalno isključene TDV (u kontrolnoj grupi), tj. jedan (0,17%; 95% CI = 0,0–0,3%) od 582 inicijalno isključene TDV u DD grupi. Između DD i kontrolne grupe dokazano je postojanje statistički značajne razlike u visini stopa različitih VTE manifestacija tokom *follow-up* perioda (Fisher 0,038; $p < 0,05$) (slika 3), pri čemu 95% CI za razliku od 1,03% iznosi 0,02–0,68%.



Sl. 3 – Učestalost venskog tromboembolizma (VTE) u periodu praćenja u odnosu na broj bolesnika sa početno isključenom trombozom dubokih vena (TDV)

Diskusija

Zahvaljujući dijagnostičkim mogućnostima UZ i iskustvu radiologa koji se bave dopler ehosonografijom, danas se TDV sa lakoćom može potvrditi ili isključiti jednokratnom ili serijskom UZ procenom, čiju pouzdanost potvrđuje činjenica da se nakon normalnog početnog UZ, TDV može registrovati samo kod 0,9% bolesnika^{12–14}. Rezultati dveju nedavnih studija, sa periodom praćenja od 3 i 6 meseci, pokazuju još nižu stopu tromboembolijskih komplikacija koje su evidentirane samo kod 0,6%, tj. 0,7% bolesnika sa suspektnom TDV, kod kojih je nalaz serijskog UZ bio normalan^{9,13,14}.

Strategija serijskog UZ testiranja je, međutim, skupa metoda čije izvođenje i interpretacija zahteva dosta vremena. Rutinsko izvođenje ove metode pokazalo se i neracionalnim zato što samo 17–24% bolesnika sa suspektnom TDV zaista ima to oboljenje^{18–20}. Upravo je ovo bio povod za uvođenje nekog novog, bržeg, jeftinijeg, visokosenzitivnog i jednostavnog testa koji bi se koristio u početnom skriningu u cilju odbacivanja TDV kod znatnog broja bolesnika sa klinički suspektnom bolešću^{15–18}.

Najnovija, pojednostavljena, Wellsova kategorizacija kliničke verovatnoće, koja je primenjena u ovom istraživanju, potvrdila je svoju vrednost očiglednom i visokoznačajnom razlikom od 19,76%, tj. 22,42% u prevalenciji VTE između ispitanika kontrolne grupe, tj. DD grupe sa „verovatnom“ i „malo verovatnom“ TDV, što ukazuje na značaj i svrsishodnost primenjene kategorizacije bolesnika.

Ovim istraživanjem u kontrolnoj grupi, tokom perioda praćenja, verifikovana je učestalost VTE od 1,2% koja se

približava ranije referisanim vrednostima (0,6%), ukazujući na pouzdanost i kvalitet primenjenog modela UZ strategije. Pomenuta učestalost, međutim, bila je značajno niža u grupi u kojoj je primenjena DD strategija i iznosila je svega 0,17% (u odnosu na ukupan broj bolesnika ove grupe, u kojih je TDV isključena na početku) (slika 1), pri čemu je razlika učestalosti VTE tokom perioda praćenja, između kontrolne i DD grupe bila statistički značajna (F-test; $p = 0,038$; $p < 0,05$).

Kako je 59% bolesnika DD grupe imalo nizak nivo verovatnoće TDV (skor < 2) i negativan DD rezultat (382/643), koji se očitava za samo par minuta, ovo je bio brz i efikasan metod za promptno isključenje TDV, tj. postavljanje definitivne dijagnoze kod više od polovine ispitanika podvrgnutih DD strategiji, uz veoma nisku incidenciju VTE, tokom perioda praćenja, od 0,26% (1/382). Aktualna DD strategija omogućila je brzo postavljanje definitivne dijagnoze (na dan pregleda), tj. isključenje TDV kod 46% bolesnika sa „verovatnom“ TDV, koji su imali negativan nalaz prvog UZ i DD testa, čime je limitirana potreba za ponavljanjem UZ pregledima, bez ijednog slučaja VTE tokom perioda praćenja.

Primenjena DD strategija statistički je značajno (za 70%) snizila potrebu za UZ pregledima. Ova studija potvrdila je da DD strategija pojednostavljuje i ubrzava dijagnostičku proceduru, značajno smanjujući potrebu za prvim i ponovljenim UZ pregledima, čime značajno snižava troškove kao i opterećenje bolesnika, osoblja i radiologije.

Zaključak

Primenjena DD strategija značajno (70%) snižava potrebu za UZ pregledima čime se dijagnostička procedura pojednostavljuje i ubrzava, a troškovi snižavaju.

Stopa neuspeha od 0,17%, u grupi bolesnika kod kojih je primenjena DD strategija, značajno je niža nego stopa neuspeha (procenat previđenih slučajeva VTE) od 1,2% u grupi bolesnika u kojoj je primenjivana strategija serijske UZ dijagnostike, kao i u odnosu na rezultate prethodno referisanih studija. Stoga, zaključujemo da DD dijagnostički model, kao precizniji i pouzdaniji treba da zameni model serijske ultrasonografije kod bolesnika sa suspektnom TDV.

L I T E R A T U R A

- Bulger CM, Jacobs C, Patel NH. Epidemiology of acute deep vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2004; 7(2): 50–4.
- Tovey C, Wyatt S. Diagnosis, investigation, and management of deep vein thrombosis. *BMJ* 2003; 326(7400): 1180–4.
- Maksimović Ž. Vascular diseases. Belgrade: Medicinski fakultet – CIBIF, 1998. (Serbian)
- Carter D, Olchovskiy D, Hagit Y, Langevitz P, Ezra D. Simultaneous deep vein thrombosis and transverse myelitis with negative serology as a first sign of antiphospholipid syndrome: a case report and review of the literature. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 756–8.
- Shebel ND, Whalen CC. Diagnosis and management of iliac vein compression syndrome. *J Vasc Nurs* 2005; 23(1): 10–7.
- Padberg F. Suprainguinal deep venous thrombosis and pulmonary embolism—Common but often silent. *J Vasc Surg* 2003; 37(5): 1129–30.
- Katz DS, Hon M. Current DVT imaging. *Tech Vasc Interv Radiol* 2004; 7(2): 55–62.
- Theodoro D, Blainas M, Duggal S, Snyder G, Lucas M. Real-time B-mode ultrasound in the ED saves time in the diagnosis of deep vein thrombosis (DVT). *Am J Emerg Med* 2004; 22(3): 197–200.
- Brown C, Back M. Factors influencing the yield of duplex testing for lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Nurs* 2004; 22(2): 60.
- Blättler W, Martínez I, Blättler IK. Diagnosis of deep venous thrombosis and alternative diseases in symptomatic outpatients. *Eur J Intern Med* 2004; 15(5): 305–11.
- Puma JA, Haq SA, Sacchi TJ. Acute up per extremity arterial occlusion: A novel role for the use of rheolytic thrombectomy and intravascular ultrasound. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 66(2): 291–6.
- Zlogar DF, Price D, Frazee B. Ultrasonography use in the emergency department: six-month prospective analysis. *Ann Emerg Med* 2004; 44(4): S113.
- Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovello F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998; 316: 17–20.
- Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George JN, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 1–7.
- Bates SM, Grand'Maison A, Johnston M. A latex D-dimer reliably excludes venous thromboembolism. *Arch Intern Med* 2001; 161: 447–53.
- Kearon C, Ginsberg JS, Douketis J. Management of suspected deep venous thrombosis in outpatients by using clinical assessment and D-dimer testing. *Ann Intern Med* 2001; 135: 108–11.
- Dempfle CE, Zips S, Ergul H. The fibrin assay comparison trial (FACT): evaluation of 23 quantitative D-dimer assays as basis for the development of D-dimer calibrators. FACT Study Group. *Thromb Haemost* 2001; 85: 671–8.
- Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-Dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003; 349(13): 1227–35.
- Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 1326–30.
- Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795–8.
- Kelly J, Hunt BJ. The utility of pretest probability assessment in patients with clinically suspected venous thromboembolism. *Thromb Haemostas* 2003; 1(9):1888–96.

Primljen 21. IV 2009.
Revidiran 10. IX 2009.
Prihvaćen 26. II 2010.



Faktori rizika od samoubistva kod vojnika Vojske Srbije

Soldiers suicides risk factors in the Serbian Army Forces

Gordana Dedić, Milivoj Panić

Vojnomedicinska akademija, Klinika za psihijatriju, Odeljenje za mentalno zdravlje i vojnu psihologiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Poznavanje faktora rizika od samoubistva daje mogućnost preduzimanja odgovarajućih preventivnih mera u okviru Programa prevencije suicida uvedenog 2003. godine u Vojski Srbije (VS). Cilj rada bio je identifikacija najznačajnijih faktora rizika od samoubistva vojnika VS u periodu od 1998. do 2007. godine. **Metode.** Istraživanje je sprovedeno na osnovu podataka dobijenih psihološkom autopsijom suicida. Kontrolnu grupu činili su adaptirani vojnici VS ujednačeni sa suicidantima po sociodemografskim karakteristikama. U radu je korištena deskriptivna statistika dok je značajnost razlika između grupa utvrđena *t*-testom i Pearsonovim χ^2 -testom. **Rezultati.** Samoubistvo je izvršilo 35 vojnika prosečne starosti $21,76 \pm 1,76$ godina. Pri tom, 2/3 suicida izvršeno je u kasarni, 1/3 van kasarne. Više od polovine vojnika izvršilo je samoubistvo nakon završene vojničke obuke. Suicidanti su poticali iz nekompletne, disfunkcionalne porodice ($p < 0,05$). Pre dolaska na odsluženje vojnog roka karakterisali su ih niža socijalabilnost ($p < 0,001$) i sociopatski obrasci ponašanja ($p < 0,05$). Tokom služenja vojnog roka ređe su konzumirali alkohol ($p < 0,05$), ispoljavali separacione probleme ($p < 0,05$) i manje bili nagrađivani ($p < 0,001$) u odnosu na adaptirane vojnike kontrolne grupe. Vojnika koji je izvršio samoubistvo najčešće su karakterisale crte emocionalne i socijalne nezrelosti. Najčešći motivi samoubistva bili su: iscrpljenost adaptacionih kapaciteta za služenje vojnog roka, akutne psihičke smetnje, prekid emotivne veze, strah od osude okoline, aktuelni porodični problemi, a kod petine suicida motivi su ostali neprepoznati. **Zaključak.** Faktori rizika od samoubistva kod vojnika nalaze se prvenstveno u strukturi ličnosti (emocionalno i socijalno nezrela ličnost) i njenom odnosu sa faktorima porodične i vojne sredine koji u sadejstvu sa aktuelnim životnim događajem imaju za posledicu izvršenje samoubistva. Program prevencije samoubistva vojnika VS treba da bude usmeren na prevenciju višestrukih faktora rizika od samoubistva.

Ključne reči:

kadar, vojni; samoubistvo; faktori rizika.

Abstract

Background/Aim. Analyses of suicide risk factors enable to undertake appropriate preventive measures within the Suicide Prevention Program in Military Environment, which was fully applied in 2003 in the Serbian Army Forces. The aim of our study was to identify the most important suicide risk factors in soldiers within the period from 1998 to 2007. **Methods.** Analysis of suicide risk factors was carried out on the basis of data obtained by psychological suicide autopsy. The control group was matched with adapted soldiers by socio-demographic factors. A descriptive statistical analysis was used. Comparison of groups of soldiers was done by the *t*-test and Pearson's χ^2 -test. **Results.** A total of 35 soldiers aged 22–49 years (21.76 ± 1.76 years on average) committed suicide within the period 1999–2007, the 2/3 within, and 1/3 out of a military compound. More than one half soldiers committed suicide after transferring to a different post. Soldiers who committed suicide had come from uncompleted, dysfunctional families ($p < 0.05$). In comparison with the adapted soldiers, in premilitary period they had more interpersonal problems with their comrades ($p < 0.001$) and problems with law ($p < 0.05$). During military service, alcohol consumption was less presented; they used to have fewer separation problems ($p < 0.05$) and to be rarely awarded ($p < 0.001$) in comparison with the adapted soldiers. A soldier who committed suicide was emotionally and socially immature persons. The commonest motives for suicide were: decreased capacity of adaptation to military service, actual psychic disturbance, emotional interruption, fear of environment judgment, actual family problems, but in the one fifth, motive stayed unrecognized. **Conclusion.** Suicide risk factors in soldiers are primary in their immature personality organization, its relation with family and military environment factors which, in coexistence with actual life accidents, result in suicide as a consequence. A suicide prevention program in Serbian Army Forces should be designed to prevent multiple suicide risk factors.

Key words:

military personnel; suicide; risk factors.

Uvod

Suicid u vojnoj sredini je predmet izučavanja i praćenja više od 60 godina, najpre u Jugoslovenskoj narodnoj armiji, kasnije u Vojsci Jugoslavije, odnosno u Vojsci Srbije i Crne Gore i može se podeliti na tri perioda. Iskustva iz prvog perioda (od 1945. do 1998. godine) dobijena praćenjem različitih oblika neprilagođenog ponašanja vojnika, uključujući i suicid, inkorporisana su u metodologiju regrutacije i selekcije, što podrazumeva upućivanje u vojsku samo fizički i psihički zdravih i sposobnih regruta i njihovo dalje praćenje u vojnoj sredini od strane primarnih mentalno higijenskih timova (lekar garnizonske ambulante, trupni psiholog i starešina). Drugi period počinje 1998. godine kada u Odeljenju za mentalno zdravlje i vojnu psihologiju VMA počinje da se radi psihološko-psihijatrijska autopsija svakog suicida pripadnika vojne sredine. Treću fazu karakteriše uvođenje Programa prevencije suicida u vojnu sredinu 2003. godine, koji je usmeren na preduzimanje odgovarajućih preventivnih mera tokom regrutacije i selekcije kandidata za profesionalnu vojnu službu i školovanje, kao i u sistemu podrške vojne sredine, kada se uoče vojnospecifični faktori od samoubistva^{1,2}.

Suicidno ponašanje je rezultat postojanja više različitih faktora (konstelacija) koji postoje istovremeno i variraju od osobe do osobe. Faktor rizika od samoubistva je karakteristika – varijabla koja povećava verovatnoću razvoja negativnog ishoda suicidnog ponašanja. U faktore rizika od samoubistva spadaju godine života, pol, biološka krizna razdoblja, zloupotreba alkohola i psihoaktivnih supstanci, različite vrste stresa i kriznih stanja, depresija, organske bolesti infaustne prognoze, prethodni pokušaji samoubistva, direktne ili indirektno pretnje suicidom, suicid kod članova porodice ili suicid u bližem socijalnom okruženju, stil života koji karakteriše gubitak obaveza i smisla života, usamljenost, te pripadnost etničkim i supkulturnim grupama i dr.³⁻⁵

Faktori rizika od samoubistva mogu se klasifikovati na distalne i proksimalne. Distalni faktori rizika od samoubistva predstavljaju osnovu na kojoj se gradi suicidno ponašanje. Predstavljaju prag koji povećava individualni rizik od pojave proksimalnih faktora rizika od samoubistva. Distalni faktori rizika od samoubistva nisu ograničeni samo na suicid, jer mogu proizvesti i druge nepovoljne fizičke i mentalne probleme. Njihov odnos prema suicidu je fundamentalan, ali indirektan. Smatra se da su oni neophodni, ali ipak nedovoljni da bi se dogodio suicid. Proksimalni faktori rizika od samoubistva su, sa druge strane, mnogo više vremenski povezani sa suicidnim događajem i mogu mu prethoditi. Tek kombinacijom moćnih distalnih faktora sa proksimalnim događajima i karakteristikama, mogu se stvoriti potrebni uslovi da se dogodi samoubistvo^{5,6}.

Poznavanje proksimalnih i distalnih faktora rizika od samoubistva ima značaja u planiranju Programa prevencije suicida vojnika Vojske Srbije (VS), obzirom na strategiju delovanja i njen potencijalni efekat, što omogućuje da se napravi razlika u delovanju, zavisno od prirode ciljnih faktora rizika od samoubistva. S druge strane, kompleksna priroda suicida sugeruje da je potrebno formulisati kompleksni plan aktivnosti koji je neophodan za prevenciju što daje moguć-

nost da se interveniše još tokom regrutacije i eliminišu regruti za služenje vojnog roka kada se uoče vojnospecifični faktori rizika od samoubistva^{1,2}.

Cilj našeg rada bio je identifikacija najznačajnijih faktora rizika od samoubistva kod vojnika VS.

Metode

U istraživanju smo koristili nalaze psiholoških autopsija suicida vojnika VS koji su u periodu od 1998. do 2007. godine izvršili samoubistvo. Nakon svakog samoubistva vojnika VS, ekspertni tim Odeljenja za mentalno zdravlje i vojnu psihologiju Vojnomedicinske akademije, u sastavu psihijatar i psiholog, 2 do 3 dana nakon izvršenog samoubistva odlazio je u jedinicu u kojoj je vojnik služio vojni rok, a zatim i u njegovu porodicu, sa ciljem utvrđivanja motiva koji su doveli do samoubistva. Takođe, koristili smo medicinsku i personalnu dokumentaciju o svakom vojniku koji je izvršio samoubistvo, kao i heteroanamnestičke podatke dobijene od pretpostavljenih starešina i drugova iz jedinice, kao i od roditelja i članova porodice.

Kontrolnu grupu činilo je 35 slučajno odabranih vojnika VS koji su se nalazili na odsluženju vojnog roka u periodu 1998–2007. godine i nisu ispoljavali probleme u adaptaciji na vojnu sredinu.

Vojnici obe grupe bili su ujednačeni po godinama života, obrazovanju, bračnom stanju i mestu življenja pre dolaska na odsluženje vojnog roka.

Za istraživanje korišten je Upitnik suicida vojnika koji je konstruisan za potrebe našeg istraživanja. Upitnik se sastoji od 50 pitanja podeljenih u pet grupa: sociodemografski podaci, lična i porodična anamneza, adaptacija na vojnu sredinu, podaci o izvršenom samoubistvu. Za vojnike koji su izvršili samoubistvo upitnik je popunio ispitivač na osnovu podataka dobijenih iz nalaza psihološkopsihijatrijske autopsije suicida, dok su ispitanici kontrolne grupe sami popunjavali Upitnik.

Obrada podataka izvršena je u statističkom paketu programa *Statistical Package for the Social Science version 10 for age Windows* (SPSS Inc.2000).

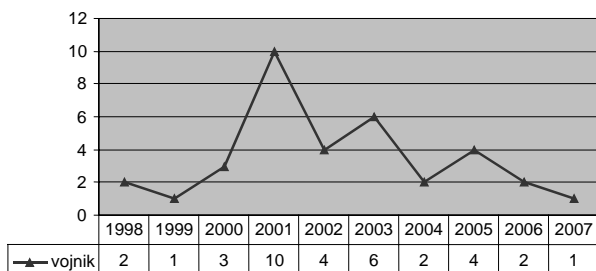
Za statističku obradu podataka korištena je deskriptivna statistička metoda: srednja vrednost (X), standardna devijacija (SD), frekvencije (f). Značajnost razlika između grupa ispitanika utvrđena je t -testom i Pearsonovim χ^2 -testom, za nivo značajnosti $p < 0,05$.

Rezultati

U periodu od 1998. do 2007. godine 35 vojnika Vojske Srbije izvršilo je samoubistvo, od toga 20% vojnika martovske, 25,7% junske, 31,4% septembarske i 22,9% decembar-ske klase vojnika.

Na slici 1 prikazana je učestalost suicida vojnika u periodu od 1998. do 2007. godine.

U tabela 1 prikazane su sociodemografske karakteristike vojnika koji su izvršili samoubistvo u posmatranom periodu.



Sl. 1 – Učestalost suicida kod vojnika Vojske Srbije u periodu od 1998. do 2007. godine

U tabeli 2 prikazani su podaci iz lične i porodične anamneze vojnika. Prikazani su faktori porodične sredine, odnos prema široj socijalnoj zajednici i zdravstvene smetnje suicidanata i vojnika kontrolne grupe pre odlaska na odsluženje vojnog roka.

U posmatranoj grupi suicidanata, 28,6% odrastali su u nekompletnim porodicama i to 14,3% van roditeljskog doma. Vojnici koji su izvršili samoubistvo najčešće su bili drugorođeno dete u porodici, a 17,1% suicidanata bili su jedinci. Loš odnos sa ocem imalo je 37,1% suicidanata, a loš odnos sa

Sociodemografske karakteristike vojnika

Sociodemografske karakteristike	suicidanti		kontrolna grupa		t-test p
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
Godine života	21,76	1,76	20,46	1,75	0,819
Godine školovanja	10,29	3,13	10,31	2,54	0,162

Tabela 1

Tabela 2
Faktori porodične sredine, odnos prema široj socijalnoj sredini i zdravstveni problemi vojnika pre odlaska na odsluženje vojnog roka

Faktori porodične sredine	Suicidanti		Kontrolna grupa		Pearsonov χ^2 test	p
	n	%	n	%		
Mesto stanovanja porodice					1,034	0,596
selo	20	57,1	15	42,9		
Struktura porodice (nekompletna)	10	28,6	2	5,7	6,437	0,011
Odrastanje van roditeljskog doma	5	14,3	3	8,6		
Red rođenja					2,848	0,416
prvo dete	15	42,9	20	57,1		
drugo dete	16	45,7	14	40,0		
treće dete	3	8,6	1	2,9		
četvrto dete	1	2,9	0	-		
Loš odnos sa ocem	13	37,1	7	20,0	2,520	0,112
Loš odnos sa majkom	5	14,3	2	5,7	1,429	0,232
Svađe između roditelja	10	28,6	3	8,6	4,629	0,031
Teška materijalna situacija u porodici	17	48,6	22	62,9	1,447	0,229
Somatske bolesti roditelja	10	28,6	12	34,3	0,265	0,607
Psihotična oboljenja bliskih rođaka	3	8,6	1	2,9	1,061	0,303
Alkoholizam oca	6	17,1	5	14,3	0,108	0,743
Odnosi sa širom socijalnom sredinom						
Problemi uklapanja u društvo vršnjaka	7	20,0	4	11,4	54,133	0,001
Nikada nije ostvario emotivnu vezu	13	37,1	14	40,0	3,660	0,056
Ponavljao u školi	4	11,4	9	25,7	2,362	0,124
Problemi sa zakonom						
Privođenje	14	40,0	8	22,9	2,386	0,122
Uslovno kažnjavanje	10	28,6	2	5,7	6,437	0,011
Pritvor (do 2 dana)	2	5,7	0	0	2,059	0,151
Zdravstveni problemi						
Somatske bolesti	7	20,0	3	8,6	1,867	0,172
Povreda glave u detinjstvu	6	17,1	5	14,3	0,108	0,743
Konzumiranje alkohola	16	45,7	11	31,4	1,507	0,220

Prosečna starost vojnika koji su izvršili samoubistvo iznosila je $21,76 \pm 1,76$ godine, od toga je najviše (42,9%) suicidanata bilo starosti 21 godinu života (prema Zakonu o Vojski Srbije vojnici se pozivaju na služenje vojnog roka u godini kada navršavaju 21 godinu života). Vojnici koji su izvršili samoubistvo imali su prosečno $10,29 \pm 3,13$ godina škole. Najviše suicidanata imalo je završenu srednju školu (45,7%), zatim osnovnu školu (34,3%), a najmanje višu školu ili fakultet (20,0%). Više od polovine suicidanata (57,1%) živelo je na selu pre dolaska u vojsku. Nijedan suicidant nije bio oženjen.

majkom 14,3% suicidanata. Svađe među roditeljima bile su prisutne kod 28,6% suicidanata. Približno polovina suicidanata (48,6%) živela je u teškoj materijalnoj situaciji u porodici, pre dolaska na odsluženje vojnog roka. Kod 28,6% suicidanata bio je oboleo član porodice, a kod četvrtine (25,7%) dogodio se smrtni slučaj bliskog člana porodice u detinjstvu. Psihotična oboljenja bliskih rođaka bila su prisutna kod 8,6% suicidanata, 17,1% suicidanata imalo je oca alkoholičara, a 11,4% bliskog člana porodice koji je izvršio samoubistvo.

U odnosu na vojnike kontrolne grupe, vojnici koji su izvršili samoubistvo pokazali su visoko statistički značajne razlike u strukturi porodice i svade među roditeljima ($p < 0,05$).

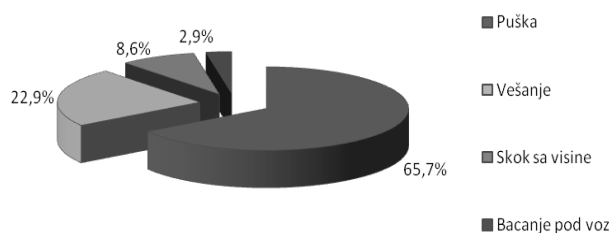
Probleme uspostavljanja interpersonalnih odnosa sa vršnjacima imala je petina suicidanata, što daje statistički značajnu razliku u odnosu na kontrolnu grupu vojnika ($p < 0,001$). Više od trećine (37,1%) suicidanata i vojnika kontrolne grupe nikada nisu imali devojku. U školi je ponavljalo 11,4% suicidanata.

Probleme sa zakonom imalo je 40,0% suicidanata koji su privođeni zbog tuče ili krađe, uslovno je kažnjeno 28,6% suicidanata, a u pritvoru (do 2 dana) bilo je 5,7% suicidanata. Statistički značajna razlika između suicidanata i vojnika kontrolne grupe postojala je u uslovnom kažnjavanju ($p < 0,05$).

Pre odlaska na odsluženje vojnog roka 20,0% suicidanata je bolovalo od različitih somatskih bolesti. Povredu glave u detinjstvu imalo je 17,1% suicidanata. Pre vojske skoro polovina suicidanata (45,7%) konzumirala je alkohol. Između grupa vojnika nisu uočene statistički značajne razlike u posmatranim varijablama.

U tabeli 3 prikazana je adaptacija na vojnu sredinu suicidanata i vojnika kontrolne grupe.

Na slici 2 prikazan je način izvršenja samoubistava vojnika u periodu od 1998. do 2007. godine. Vojnici su najčešće izvršavali samoubistvo vatrenim oružjem (65,7%), ređe vešanjem (22,9%) i skakanjem sa visine (8,6%), najređe bacanjem pod voz (2,9%).



Sl. 2 – Način izvršenja samoubistva kod vojnika Vojske Srbije u periodu od 1998. do 2007. godine

U tabeli 4 prikazane su karakteristike izvršenog samoubistva.

Oko 2/3 suicidanata (62,9%) izvršilo je samoubistvo u krugu kasarne, a trećina van kasarne (37,1%).

Najčešće, samoubistvo je izvršeno između 3–6. meseca služenja vojnog roka, a zatim u prva tri meseca i između 6–12.

Tabela 3

Adaptacija vojnika na vojnu sredinu

Oblici neprilagođenog ponašanja	Suicidanti		Kontrolna grupa		Pearsonov χ^2 test	P
	n	%	n	%		
Problemi sa spavanjem	8	22,9	8	22,9	0,000	1,000
Problemi sa apetitom	5	14,3	8	22,9	0,850	0,356
Konzumiranje alkohola u vojsci	5	14,3	13	37,1	4,786	0,029
Samovoljno napuštanje jedinice	3	8,6	4	11,4	0,159	0,690
Procena uspešnosti služenja vojnog roka						
objektivna						
nagrađivanje	13	37,1	32	91,4	22,462	0,001
subjektivna						
teškoće u adaptaciji na vojnu sredinu	11	31,4	14	20,0	1,197	0,274
teškoće zbog odvajanja od kuće	3	8,6	11	31,4	5,714	0,017

Probleme sa apetitom ispoljavalo je 14,3% suicidanata, a 8,6% suicidanata samovoljno je napustilo jedinicu, što je manje u odnosu na vojnike kontrolne grupe. Probleme sa spavanjem imalo je 22,9% suicidanata, kao i vojnika kontrolne grupe. Alkohol je konzumiralo 14,3% suicidanata, 2,5 puta manje u odnosu na vojnike kontrolne grupe, što daje statistički značajnu razliku među grupama u konzumiranju alkohola u vojsci ($p < 0,05$).

Teškoće u adaptaciji na vojnu sredinu, po sopstvenoj proceni, imalo je 31,4% suicidanata. Za vreme služenja vojnog roka 8,6% suicidanata nikada se nisu odvajali od kuće pre odlaska na odsluženje vojnog roka, što je skoro 4 puta manje u odnosu na vojnike kontrolne grupe i čini statistički značajnu razliku među grupama vojnika ($p < 0,05$).

Od ukupnog broja suicidanata 37,1% bilo je nagrađeno, što je trostruko manje u odnosu na vojnike kontrolne grupe i čini visoko statistički značajnu razliku među grupama u nagrađivanju u vojsci ($p < 0,001$).

meseci služenja vojnog roka, a najređe između 9–12. meseca služenja vojnog roka.

Najčešće, samoubistvo je izvršeno u decembru (17,1%), januaru i junu (14,3%), a najređe u maju (2,9%) i julu (5,7%). Najčešće doba dana izvršenja samoubistva bilo je između ponoći i 6 sati ujutro (37,1%).

U prva tri dana nakon povratka sa redovnog odsustva izvršeno je 11,5% samoubistava i to petina prvog, a 14,3% poslednjeg dana stražarske dužnosti. Povezanost datuma izvršenja samoubistva sa značajnim životnim događajima bila je prisutna kod 17,1% suicidanata.

Najčešća lokalizacija ulazne rane od metka bila je predeo glave (48,6%).

Presuicidni sindrom bio je prisutan kod više od polovine suicidanata (54,3%), a tzv. „minimalne zdravstvene smetnje“ kod 42,9% suicidanata, dok je oprostajno pismo ostavilo 14,3% vojnika koji su izvršili samoubistvo.

Karakteristike izvršenog samoubistva

Tabela 4

Karakteristike izvršenog samoubistva	n	%
Mesto izvršenja samoubistva		
kasarna	22	62,9
van kasarne	13	37,1
Dužina služenja vojnog roka u vreme izvršenog samoubistva (meseći)		
1	3	8,6
2	4	11,4
3	1	2,9
4	10	28,6
5	6	17,1
6	2	5,7
7	4	11,5
8	2	5,7
10	1	2,9
12	2	5,7
Mesec izvršenog samoubistva		
decembar	6	17,1
januar, juni	5	14,3
septembar	4	11,4
februar, april, avgust, oktobar	3	8,6
juli	2	5,7
maj	1	2,9
Vreme izvršenog samoubistva		
0 do 6 časova	13	37,1
6 do 12	8	22,9
12 do 18	7	20,0
18 do 24	7	20,0
Vreme od povratka sa redovnog odsustva do izvršenog samoubistva do 3 dana	4	11,4
Dan straže		
1.	5	20,0
2.	0	0,0
3, 4, 5, 6.	1	2,9
7.	5	14,3
Povezanost datuma samoubistva sa značajnim životnim događajem	6	17,1
Lokalizacija ulazne rane od metka		
glava	17	48,6
Pisutan presuicidni sindrom	19	54,3
“Minimalne zdravstvene smetnje”	15	42,9
Ostavljeno oproštajno pismo	5	14,3
Motiv samoubistva		
iscrpljenost adaptacionih kapaciteta za služenje vojnog roka	10	40,0
akutne psihičke smetnje	5	20,0
prekid emotivne veze	6	17,1
strah od osude okoline	4	11,4
aktuelni porodični problemi (svađe i sl)	2	5,7
nejasni motivi	8	22,9

Najčešći motivi za izvršenje samoubistva kod vojnika bili su: iscrpljenost adaptacionih kapaciteta za služenje vojnog roka (40%), akutne psihičke smetnje (20%), prekid emotivne veze (17,1%), strah od osude okoline (11,4%), aktuelni porodični problem (5,7%), a kod 22,9% motivi su ostali neprepoznati.

Diskusija

Stopa suicida u Vojski Srbije za period do 1998. godine iznosila je 16 na 100 000, a od 2003. godine, nakon uvođenja Programa prevencije suicida u Vojski Srbije, iznosi 13 na 100 000¹.

Istraživanja u stranim armijama pokazuju da je stopa suicida u vojnoj sredini do 20% niža nego u civilnoj muškoj

populaciji⁶⁻¹². Istovremeno, Američka armija beleži trend povećanja stope suicida zadnje četiri godine^{13,14}.

Poređenjem stope suicida u Vojski Srbije u periodu od 1998. do 2007. godine sa stopom suicida muške populacije Beograda, na osnovu podataka Instituta za informatiku i statistiku u Beogradu koji se za period od 1997. do 2004. godine kretao od 9,1 (2004. godine) do 19,7 (2000. godine), uočene razlike mogu se objasniti razlikom u starosnim skupinama suicidanata, koja u civilnoj populaciji obuhvata sve uzraste muške populacije, dok u vojnoj samo muškarce uzrasta od 20 do 49 godina (vojnici i profesionalna vojna lica)¹⁵⁻¹⁷.

S obzirom na to da je suicid u vojnoj sredini redak događaj, te da je veoma teško prikazati statističke podatke retkih događaja, u našem radu istraživanje suicida vojnika prikazujemo kao apsolutne brojeve.

U periodu od 1998. do 2007. godine, godišnje 1–10 vojnika izvršilo je samoubistvo. Najveći broj samoubistava izvršen je 2001. godine, godinu dana nakon transformacije države i vojske i početka socijalnoekonomskih promena. Uočen je pad u apsolutnom broju samoubistava kod vojnika za vreme NATO bombardovanja 1999. godine, što je u saglasnosti sa nalazima dobijenim i u drugim državama zahvaćenih ratom, dok je blagi porast broja samoubistava zabeležen nakon tog perioda². Naglašavamo da 2003. godine, nakon uvođenja Programa prevencije suicida u Vojsci Srbije, dolazi do naglog pada apsolutnog broja samoubistava kod vojnika, kao i do tendencije sniženja broja samoubistava vojnika u prva tri meseca služenja vojnog roka. Niži broj samoubistava kod vojnika u vojnoj sredini, u odnosu na opštu populaciju kao i snižen broj samoubistava u periodu adaptacije na vojnu sredinu u prva tri meseca služenja vojnog roka mogao bi biti rezultat primene mera koje su se odnosile na organizaciju mentalno higijenske službe i propisivanje metoda i metodologije koje se sprovode pri regrutaciji u toku selekcije i popune jedinica fizički i psihički zdravim vojnicima, kao i u samoj vojnoj sredini praćenjem adaptacije vojnika i očuvanjem njihovog psihičkog zdravlja.

Oko 2/3 vojnika izvršilo je samoubistvo u krugu kasarne. Najčešći način izvršenja samoubistva vojnika u kasarni bio je vatrenim oružjem (puškom), za vreme obavljanja stražarske dužnosti, što je takođe u skladu sa istraživanjima u stranim armijama¹⁸. Skoro polovina samoubistava izvršena je pucanjem u glavu. Više od 10% vojnika izvršilo je samoubistvo tokom prva tri dana od povratka sa redovnog odsustva i preuzimanja stražarske dužnosti, i to najčešće prvog, a zatim poslednjeg dana obavljanja stražarske dužnosti. Ovako dobijen nalaz može se objasniti problemom adaptacije vojnika na vojnu sredinu nakon povratka sa odsustva, s obzirom na razliku u načinu života u civilnoj i vojnoj sredini, što je još više potencirano neposrednim upućivanjem na stražarsku dužnost, često već prvog dana po povratku sa odsustva u jedinicu.

Oko 1/3 samoubistava izvršena je van kruga kasarne, a najčešći način bio je vešanjem. Samoubistvu često je prethodilo samovoljno produženje odsustva, što ukazuje na iscrpljene kapacitete za prilagođavanje, smanjenu motivaciju za povratak u vojni kolektiv, uz vrlo često prisutan negativan stav vojnika prema služenju vojnog roka.

S obzirom na to da je samoubistvo vojnika analizirano u 10-godišnjem periodu, kada su vojnici služili vojni rok 12 meseci, odnosno 9, a od 2005. godine 6 meseci, distribuciju suicida po mesecima, treba uzeti sa rezervom, pošto je prikazana za celu grupu suicidanata čije je trajanje vojnog roka bilo različite dužine.

Međutim, ono što je zajedničko za sve vojnike, bez obzira na dužinu služenja vojnog roka, jeste da je više od polovine izvršilo samoubistvo nakon završene vojničke obuke, u prekomandi, što prate problemi adaptacije na novu sredinu.

Postoje dva pika u odnosu na mesec izvršenja samoubistva, „zimski“, decembar-januar, kada je trećina vojnika izvršila samoubistvo, i drugi tzv. „letnji“, jul-avgust-septembar, kada je više od četvrtine vojnika izvršilo samoubistvo, što bi se moglo objasniti uticajem klimatskih faktora

(visoke i niske spoljne temperature) na izvršenje samoubistva, što je u skladu sa istraživanjima drugih autora^{19,20}.

Najčešće samoubistvo izvršava se u vremenu od ponoći do jutra. Kod šestine suicidanata datum izvršenja povezan je sa značajnim životnim događajem: 11 dana pre ženidbe, 6 dana nakon svog rođendana, na rođendan svoje devojke, dan uoči sestrinog rođendana. Kod jednog suicidanta nailazi se na simboliku broja 7 (rođen 7. dana u mesecu, 7. došao u jedinicu, 7. otišao na kućno odsustvo, 7. izvršio samoubistvo).

Motive za izvršenje samoubistva možemo posmatrati u smeru integracije više faktora rizika od samoubistva, klasifikovanih kao distalne i proksimalne. Faktori porodične sredine, faktori vojne sredine kao i karakteristike ličnosti vojnika čine tzv. distalne faktore rizika od samoubistva i predstavljaju osnovu na kojoj se gradi suicidalno ponašanje.

Najznačajniji distalni faktori rizika od samoubistva vojnika su nekompletna i disfunkcionalna porodica, problem uklapanja u društvo vršnjaka i kažnjavanje zbog tuče i krađe pre dolaska na odsluženje vojnog roka.

Posmatrajući faktore porodične sredine uočava se da su vojnici koji su izvršili samoubistvo značajno češće nego vojnici kontrolne grupe poticali iz nekompletnih, disfunkcionalnih porodica koje karakterišu problematični interpersonalni odnosi, kako roditelja među sobom, tako i vojnika sa majkom ili ocem. Iskustva iz razvojnog perioda, posebno ona koja se odnose na emocionalnu nestabilnost, nesigurnu ili haotičnu privrženost u detinjstvu, kao posledica odnosa sa majkom koja je izbegavajuća u procesu mentalizacije, uz odsustvo modela identifikacije i formiranja sistema vrednosti u životu i radnih navika, bitni su prediktori načina rešavanja problema i reagovanja u životno teškim situacijama, što ima značaja i kod izvršenja samoubistva^{21–23}.

Više od četvrtine vojnika koji su izvršili samoubistvo navodili su smrtni slučaj oca ili majke koji se dogodio 4–5 godina pre njihovog odlaska na odsluženje vojnog roka, odnosno nakon njihove 15. godine života. U svim slučajevima, smrt oca ili majke bila je posle kraće i teške bolesti (najčešće karcinom pluća), kod jednog vojnika bio je izvršen homicid majke, dok je jednom vojniku iznenada, nakon njegovog povratka sa redovnog odsustva, umro deda za kojeg je bio veoma vezan. Gubici bliskih osoba u detinjstvu, kao i nedavni aktuelni gubici voljenih osoba predstavljaju veoma značajnu predispoziciju za pokušaj ili izvršenje samoubistva, posebno jer su bili neočekivani i iznenadni, što je vojniku koji je izvršio samoubistvo davalo predstavu o labavoj granici, tankoj niti koja postoji između života i smrti i preko koje se može veoma lako preći²⁴.

Positivan psihijatrijski hereditet bio je prisutan kod trećine vojnika koji su izvršili samoubistvo i odnosio se na samoubistva bliskih rodaka, psihotične poremećaje roditelja ili najbližih rodaka, uključujući i alkoholizam oca. To sve čini faktore rizika od samoubistva kod adolescenata, što potvrđuju i druga istraživanja^{3–5,12}.

Više od četvrtine suicidanata bili su uslovno kažnjavani zbog krađe i tuče pre dolaska na odsluženje vojnog roka, dok je nešto manje od četvrtine suicidanata, takođe, kažnjavano zbog disciplinskih prestupa i tokom služenja vojnog roka, što ukazuje na kontinuitet sociopatskih obrazaca ponašanja.

Posmatrajući faktore vojne sredine uočava se da je vojnik koji je izvršio samoubistvo manifestovao hiperadaptirano ponašanje u vojnoj sredini, s obzirom na to da su problemi sa apetitom, samovoljno udaljavanje iz jedinice, kao i konzumiranje alkohola tokom služenja vojnog roka manje izraženi u odnosu na dobro adaptirane vojnike kontrolne grupe, dok su problemi sa spavanjem podjednako bili prisutni i kod suicidanata i kod vojnika kontrolne grupe. Takođe, vojnici koji su izvršili samoubistvo češće su se odvajali od kuće pre dolaska na odsluženje vojnog roka nego vojnici kontrolne grupe što pokazuje da su suicidanti ispoljavali manje separacione probleme nego vojnici kontrolne grupe.

Vojnika koji je izvršio samoubistvo, drugovi iz jedinice najčešće su opisivali kao osobu prijatne naravi, dobrodušnog, simpatičnog, nasmejanog, uvek spremnog da pomogne u svakoj situaciji. U vojnom kolektivu bio je čutljiv, tih, neupadljiv, povučen, slabo je razgovarao, ni sa kim nije dolazio u konflikt. Sa drugovima je lako ostvarivao kontakt, ali površan, bez produbljivanja odnosa, dok svoja intimna osećanja nije nikome poveravao. Ostavljao je utisak osobe bez značajnih teškoća u životu, a prisustvo problema maskirao je humorom. Bio je primeran vojnik, nikada nije odbijao zadatak, savesno je i na vreme izvršavao sve postavljene zadatke i time se dodatno iscrpljivao. Međutim, svega trećina je pohvaljivana i nagrađivana za obavljanje vojničkih dužnosti (straža, gađanje), što je značajno (tri puta) manje u odnosu na vojnike kontrolne grupe, što ukazuje na nesklad između angažovanja suicidanata i objektivne procene njihove efikasnosti. Vojnik koji je izvršio samoubistvo delovao je kao osoba koja nikada na sebe ruku ne bi podigla, tako da su svi bili iznenađeni veću, uz veoma čest komentar drugova i starešina da je „on poslednja osoba koja bi to učinila“.

Vojnik koji je izvršio samoubistvo bio je starosti 21 godine, neoženjen, sa završenom srednjom školom, najčešće tehničke struke i poticao je iz seoske sredine.

Vojnika koji je izvršio samoubistvo najčešće su karakterisale crte socijalno i emocionalno nezrele ličnosti, koje su tipične za adolescentni period u kome se nalazi vojnik za vreme služenja vojnog roka, i u izvesnoj meri doprinose činu samoubistva. Mogu biti udružene sa slabijim obrazovanjem, skromnijim intelektualnim nivoom, uz slabije ego potencijale, inferiornost, nisko samopoštovanje, što otežava adaptacione sposobnosti u uslovima pojačanih zahteva spoljne sredine kao što je vojna. Takođe, u okviru strukture ličnosti suicidanta nalazimo i introvertne obrasce ponašanja koje karakteriše socijalna izolovanost i povlačenje i problemi uspostavljanja interpersonalnih odnosa sa drugovima u vojnom kolektivu. Pri tome, 80% suicidanata imalo je samo dva prijatelja pre dolaska na odsluženje vojnog roka, što ukazuje da su imali probleme uklapanja u društvo vršnjaka i pre dolaska na odsluženje vojnog roka.

Značajnu ulogu u izvršenju samoubistva imaju i vojno-specifični faktori: dostupnost i pristup oružju tokom obavljanja stražarske dužnosti na izdvojenom objektu, usamljenost na straži, psihofizički zamor, izostajanje socijalnopsihološke podrške (ne postoji trupni psiholog u jedinici), koji su superponirani na vulnerabilnu strukturu ličnosti vojnika²⁵. Ni u

jednom slučaju samoubistvo vojnika u našem istraživanju nije bilo direktne odgovornosti vojne organizacije.

Iako je prisustvo distalnih faktora rizika od samoubistva neophodno za izvršenje samoubistva, ukoliko postoje izolovano, oni su nedovoljni da bi se izvršilo samoubistvo. Tek prisustvo proksimalnih faktora rizika od samoubistva koji su vremenski povezani sa suicidalnim događajem i koji mu mogu prethoditi, dovode do pojave suicidalnog ponašanja.

Proksimalni faktori suicidalnog rizika predstavljaju iznenadne i neočekivane promene životne situacije koja je bila doživljena kao stabilna ili pak narcistička trauma i gubitak koji se ne može prebroditi kao žalost i vodi u reaktivno depresivno stanje ili šok. Procena pretnje pruža vojniku odgovor da li je promena koja se zbiva relevantna za njega i njegovu dobrobit, čemu daje određenu subjektivnu interpretaciju. Svojom iznenadnošću ili intenzitetom, životni događaji u trenutku odigravanja dovode do stanja nesklada između organizma i spoljašnje sredine i stavljaju na probu adaptacione mogućnosti individue. Ukoliko vojnik u krizi procenjuje da može uspešno da kontroliše životni događaj, tada bira mehanizme prevladavanja koji kod njega jačaju uverenje da se događaj može kontrolisati. Međutim, ukoliko bira manje adaptivne mehanizme prevladavanja koji su neuspešni, situacija se procenjuje kao kriza. U najtežem slučaju, neposredni stresogeni agens dovodi do sloma adaptacionih odbrambenih mehanizama sa suicidalnim ishodom.

Najčešći životni događaji koji su prethodili izvršenju samoubistva bili su iscrpljenost adaptacionih kapaciteta za služenje vojnog roka, akutne psihičke smetnje, prekid emotivne veze, strah od osude okoline (roditelja i prijatelja), aktuelni porodični problem, a u petini samoubistava, motivi su ostali nejasni.

Iscrpljenost adaptacionih kapaciteta za služenje vojnog roka bila je prisutna kod 40% vojnika koji su izvršili suicid. Zbog prevelikih zahteva porodice koja gratifikuje služenje vojnog roka kao deo porodične tradicije, dolazi do „emocionalne istrošenosti“ koja je posledica manifestacije hiperadaptiranog ponašanja vojnika u vojnoj sredini za šta on realno nema kapaciteta da mu odgovori. Slom adaptacionih kapaciteta, s jedne strane, posledica je prevelikih opterećenja u jedinici, posebno nakon velikih fizičkih napora (teren) gde ovi vojnici redovno pokazuju izuzetne rezultate u gađanju i za šta su nagrađivani od strane pretpostavljenih starešina, a, s druge strane, rezultat je sve većeg slabljenja, već uveliko istrošenih kapaciteta za adaptaciju. U prilog navedenog idu karakteristike tzv. anomičnog suicida kada kod vojnika nastaje pad životnih dinamizama i iscrpljenost psihofizičkih resursa, te vojnik pod uticajem individualnopsiholoških i socijalnih činilaca gubi smisao življenja, i izvršava samoubistvo.

Prekid emotivne veze motiv je za samoubistvo kod oko 20% vojnika. Vojnici koji su iskusili traumu odvajanja u detinjstvu, osetljivi su na bilo koji oblik napuštanja, posebno u situaciji kada su realno odbačeni od osobe sa kojom su u emotivnoj vezi. U nemogućnosti da prevlada separaciju, destruktivne želje usmerene ka internalizovanom objektu vojnik usmerava ka sebi, tretirajući sebe kao objekat i usmeravajući neprijateljstvo ka sebi, što rezultira samoubistvom²⁶.

Strah od osude drugih značajan je provocirajući faktor za samoubistvo, jer kod više od 10% suicidanata postojala je pretnja drugova da će obelodaniti istinu starešinama, kada su saznali da ih on potkrada u kasarni. Slično, i slika o sebi bi bila srušena kada bi roditelji saznali da je vojnik ponovo počeo da konzumira heroin na odsustvu. Iz straha od osude zbog obelodanjivanja istine koja bi dovela do njihovog poniženja i srama, na kojoj je počivalo vojničko socijalno funkcionisanje, vojnik je izabrao samoubistvo kao „izlaz“ iz situacije.

Porodični problemi kao neposredni motivi za samoubistvo, imaju hroničan tok, najčešće potiču još iz perioda pre odlaska na odsluženje vojnog roka, ali se aktuelizuju za vreme služenja vojnog roka i vezani su za aktuelni sukob sa ocem alkoholičarom, aktuelne svade među roditeljima, materijalne probleme u porodici.

Više od petine samoubistava izvršena su zbog nejasnih motiva. Nejasni motivi postoje kod impulsivnog suicida, kao posledica trenutne odluke i manifestovanog *acting out* ponašanja. Prisutna emocionalna nestabilnost, uz dominantni mehanizam odbrane potiskivanja, koja u situaciji iscrpljenja može imati za posledicu neadekvatno razrešavanje konfliktna situacije, u okviru ponašanja *acting out* dovodi do samoubistva. Impulsivno ponašanje može se ispoljiti protestno, teatralno, ponekad i u prisustvu drugih vojnika. Ne isključuje se ni zades, odnosno da je samoubistvo izvršeno akcidentalno, provocirano nesmotrenim reakcijama vojnika za vreme obavljanja stražarske dužnosti.

Iako je pre upućivanja na odsluženje vojnog roka svaki vojnik pri regrutnom pregledu pregledan i ocenjen kao sposoban za vojnu službu, kao i da tokom služenja vojnog roka ni kod jednog vojnika nije bilo uočeno psihopatološko ponašanje niti poremećaj koji se razvio tokom služenja vojnog roka, a da su bili neprepoznati od strane vojne organizacije i medicinske službe, ne treba isključiti mogućnost da su se mentalni poremećaji ispoljili tek u momentu odluke za samoubistvo. U prilog navedenog idu i istraživanja koja pokazuju da se 20–30% mladih ljudi ubija u prodromalnoj fazi prve psihotične epizode, odnosno pre postavljanja psihijatrijske dijagnoze, odnosno u vreme ispoljavanja prve psihotične epizode koja je ostala neprepoznata⁵.

Nesposobnost vojnika da se suoče sa aktuelno nastalim problemima i da ih uspešno reše manifestuju se kao emocionalni poremećaj, uglavnom hipersenzitivnost na egzogene stimulse, anksioznost, promene ponašanja i raspoloženja, depresivnost koju prate osećanja bespomoćnosti (vojnik se predaje jer više nema spoljnih izvora emocionalne podrške i gratifikacije), a zatim osećanje beznadežnosti (vojnik se oseća lično odgovornim za sve što ga snalazi i smatra da nije zaslužio pomoć drugih), što predstavlja uvod u presuicidnu psihopatološku dinamiku. Pod uticajem individualno-psiholoških i socijalnih činilaca, kada vojnik gubi smisao življenja, uz pad životnih dinamikama i iscrpljenosti životnih resursa za adaptacijom, dolazi do gubitka poverenja u mogućnost da se prevaziđu teškoće, što dovodi do pogrešne procene situacije i okruženja koje uključuju i pokušaj samoubistva^{26,27}.

Kao odgovor na pretnje iz spoljašnje sredine, vojnik u krizi ispoljava psihičke, somatske i bihevioralne simptome.

Dominantni simptom je anksioznost, koja se odnosi na pre-dipanalni strah. Ka progresiji suicida vodi eskalacija nemoćnosti podnošenja bolnih osećanja koje vojnik više ne može da toleriše, percepcija bespomoćnosti, evolucija beznadežnosti kao sekundarnog afekta, povećanje fantazija o suicidu kao načinu izbavljenja. Kada nagoni života ne nalaze sebi dovoljno spoljašnjeg i unutrašnjeg prostora za ispoljavanje, zadovoljavanje i potvrđivanje, okreću se protiv sebe. Proces napada na sebe može dovesti do pojačanja anksioznosti koji vojnik ne mora da saopšti nikome u svojoj okolini. Preplavljujuću anksioznost i depresivnost vojnik u krizi teško podnosi, te ima želju da „pobegne“ iz nepodnošljive situacije, kada sa ciljem smanjenja napetosti razmišljanja o načinu izvršenja samoubistva ili u stanju disocijativnog mišljenja gubi kontrolu nad svojim ponašanjem. Kada se vojnik izgubi u lavirintu svoje unutrašnje i spoljašnje realnosti, samoubistvo vidi kao jedini izlaz. Preduzima sve mere opreza da ne bi bio otkriven, a samoubistvo planira pažljivo kako bi eliminisao i najmanju mogućnost za bilo čiju intervenciju.

Glavne fenomenološke karakteristike su konceptualizovane u presuicidni sindrom: osećaj progresivne stešnjenosti zbog sniženja motivacije, interesa i aktivnosti, s objekata pomereni i na samog sebe usmerena autoagresija, te često i konkretno maštanje o samoubistvu²⁶. Suicidne fantazije javljaju se na idealizovan način, suicidalni vojnici planiraju i razmišljaju o smrti, tako da to postaje njihov tajni način življenja dok se konačno njihovi planovi i ne ostvare.

Presuicidni sindrom bio je prisutan kod više od polovine vojnika koji su izvršili samoubistvo, ali retrogradnom analizom shvaćeno je da on nažalost nije bio na vreme prepoznat. Kao najupadljivije bihevioralne reakcije koje je registrovala okolina bili su usamljivanje i izolacija. Nažalost, sve ove promene u ponašanju vojnika, starešine i drugovi, odnosno članovi porodice nisu prepoznali kao mogućnost da se može intervenirati, te da se pravovremeno upute psihijatru na pregled i time spreči samoubistvo koje su kasnije izvršili.

U periodu do 30 dana koji je prethodio samoubistvu, lekaru garnizonskih ambulanti obratilo se više od 40% vojnika koji su izvršili suicid. Radilo se o različitim somatskim smetnjama (prehlada, subfebrilna temperatura, gljivično oboljenje nogu, žulj na nozi od čizama i sl.). Ove bolesti razlikuju se od somatskih bolesti od kojih su болоvali pre dolaska na odsluženje vojnog roka (pneumonija, *varices cruris et femoris*, srčane smetnje i sl.), kao i od psihičkih smetnji (neurotska reakcija), a jedan vojnik je redovno koristio sedative. Obračanje lekarima opšte prakse u garnizonskim ambulanzama pre izvršenja samoubistva ukazuje na apel vojnika koji su u krizi i traže pomoć, ispoljavajući simptome somatskih, tzv. „malih oboljenja“ iza kojih se krije psihičko oboljenje, depresivno raspoloženje (larvirana, „maskirana depresija“). S obzirom na to da su lekari opšte prakse u garnizonskim ambulanzama u kontaktu sa vojnicima, oni su i u prilici da prepoznaju simptome presuicidnog sindroma. To ukazuje na potrebu da se lekari opšte prakse uključe u programe kontinuirane medicinske edukacije (KME), sa ciljem sticanja znanja iz oblasti ranog prepoznavanja simptoma presuicidnog sindroma i pomoći vojniku u krizi, što je u skladu sa programom prevencije samoubistva u svetu^{4,28}.

Jedan od načina da se shvate motivi vojnika za pokušaj samoubistva predstavljaju oproštajne poruke. Vojnici ih pišu kao pisma, ali i kao SMS (*Short Message Service*) poruke koje upućuju preko mobilnog telefona. I ritualno opraštanje u vidu poklanjanja ličnih stvari (sata, pribora za brijanje, vraćanje dugova) može imati karakter oproštajne poruke. Uprkos mnogobrojnim ograničenjima, oproštajno pismo predstavlja način da se otkrije sadržaj mišljenja vojnika u trenutku kada je pokušao samoubistvo. U oproštajnim porukama sreću se direktne, verbalne poruke vojnika koje nedvosmisleno ukazuju na razlog zbog kojeg je odlučio da izvrši samoubistvo: „Ovako je moralo biti. Želim trubače na sahrani...“, dok se ređe sreću indirektna poruka u kojima ispoljavaju ambivalenciju prema suicidalnom pokušaju, ili nedostatak kapaciteta da nastave dalje: „Pukao sam, ne mogu više...“. Vojnik koji namerava da izvrši samoubistvo roditeljima ili devojci upućuje oproštajnu poruku punu emocija u kojoj optužuje sebe, manje druge osobe. U poruci nailazi se na sadržaj u kojem vojnik govori o nepodnošljivom psihičkom bolu, osećanju beznadežnosti, frustraciji, iscrpljenosti i ambivalenciji. U posmatranoj grupi vojnika koji su izvršili samoubistvo nismo naišli na oproštajne poruke u kojima narcistički ozlojeđeni vojnici šalju negativne poruke poznanicima, optužujući ih za svoje samoubistvo²⁹.

U prevenciji samoubistva vojnika, neposredne starešine imaju centralnu ulogu u radu primarnog mentalno higijenskog tima. Svaka promena u ponašanju i izgledu vojnika zahteva neposredan razgovor starešine sa vojnikom u krizi. Posebno je važno da starešina reaguje na uočene promene u ponašanju vojnika (usamljivanje, neraspoloženje, potištenost, uznemirenost, povlačenje u sebe, osetljivost, izdvajanje iz kolektiva, odbijanje hrane, poremećaj sna, prekomerno pušenje cigareta i konzumiranje kafe ili alkoholnog pića, otežano prilagođavanje u vojnički kolektiv), kao i na promene u spoljašnjem izgledu vojnika (zanemarivanje spoljašnjeg izgleda, gubitak telesne težine, promene u izrazu lica, držanju tela i sl), u smanjenoj efikasnosti vojnika, kao i na samopovređivanje (tetoviranje i samopovređivanje po rukama pre vojske) koje predstavlja značajan faktor rizika od samoubistva u adolescenciji³⁰. Veoma je važno obratiti pažnju na verbalne izjave vojnika, suicidalne najave – pretnja samoubistvom, nejasno ili otvoreno pričanje o namerama, traženje pomoći, demonstrativna ili „apelna povređivanja“ i sl.

Kada starešina identifikuje vojnika sa problemom, potrebno je da uključi trupnog psihologa koji će mu u jedinici pružiti psihološku pomoć u krizi. Ako ova pomoć ostane bez efekta, trupni lekar takvog vojnika upućuje s pratiocem sekundarnom mentalno higijenskom timu (psihijatar i klinički psiholog).

Starešina, po potrebi, može da zatraži i pomoć roditelja, kada neposrednim kontaktom nije došlo do razrešenja kon-

flikta. Veliku pomoć u praćenju ponašanja vojnika u jedinici mogu pružiti i sami vojnici koji mogu ukazati starešini na neprilagođeno ponašanje svog druga. Zapažanja i informacije od drugova vojnika dragocene su za starešinu, koji treba da registruje i prijavljuje pretpostavljenom starešini nepravilnosti i odstupanje od uobičajenog ponašanja svojih drugova koja mogu izazvati vanredne događaje.

Na osnovu naših iskustava praćenja samoubistva vojnika i utvrđenih faktora rizika od samoubistva, neke od mera prevencije uključene su u Program prevencije suicida Vojske Srbije: obavezan pratilac pri upućivanju vojnika na pregled psihijatra, zabrana korišćenja mobilnih telefona za vreme obavljanja stražarske dužnosti, neupućivanje vojnika na stražarsku dužnost odmah po povratku sa odsustva od kuće, predlog za profesionalizaciju sastava u Kopненоj zoni bezbednosti (KZB), regrutni pregled do šest meseci pre upućivanja vojnika na odsluženje vojnog roka i dr.

Zaključak

Samoubistvo vojnika ne može se posmatrati kao trenutni događaj već kao proces koji se razvija tokom vremena i ima svoju dinamiku. Samoubistvo vojnika rezultat je istovremenog prisustva više događaja koji su postojali i pre služenja vojnog roka, i posledica je međusobno zavisnih i povezanih problema akumuliranih tokom dužeg vremenskog perioda.

Pri pokušaju utvrđivanja faktora rizika od samoubistva kod vojnika nismo uočili jasno prepoznatljive faktore rizika, već se oni mogu tražiti u interakciji više faktora koji su uticali na izvršenje samoubistva, što je u skladu sa savremenim modelima razumevanja suicidalnosti koji idu u smeru integracije više faktora rizika, klasifikovanih kao distalni i proksimalni. Na osnovu naših iskustava u praćenju suicida, faktore rizika od samoubistva možemo tražiti prvenstveno u strukturi ličnosti suicidalnata (emocionalno i socijalno nezrela ličnost) koja ispoljava sniženu socijalnost i sociopatske obrasce ponašanja pre dolaska u vojnu sredinu, i njenom odnosu sa faktorima porodične (nekompletna i disfunkcionalna porodica) i vojne sredine (iscrpljenost adaptacionih kapaciteta) koji u sadejstvu sa aktuelnim životnim događajem imaju za posledicu izvršenje samoubistva.

Dobijeni rezultati imaju izvesna ograničenja s obzirom na to da su izvedeni na relativno malom uzorku vojnika koji su izvršili samoubistvo u posmatranom 10-godišnjem periodu.

S obzirom na navedeno, smatramo da je potrebno nastaviti sa istraživanjem problema suicida u vojnoj sredini, kako bismo i u narednom periodu transformacije vojske, neprekidno radili na utvrđivanju faktora rizika od samoubistva u vojnoj sredini i radili na prevenciji njihove pojave.

L I T E R A T U R A

1. *Dedić G, Panić M.* Suicide prevention program in the Army of Serbia and Montenegro. *Mil Med* 2007; 172(5): 551–5.
2. *Dedić G, Milinković-Fajgelj O, Kolundžić D, Živić B.* Suicid prevention in military settings. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2003. (Serbian)
3. *Gould MS, Greenberg T, Velting DM, Shaffer D.* Youth suicide risk and preventive interventions: a review of the past 10 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2003; 42(4): 386–405.
4. *Qin P, Agerbo E, Mortensen PB.* Suicide risk in relation to socio-economic, demographic, psychiatric, and familial factors: a national register-based study of all suicides in Denmark, 1981–1997. *Am J Psychiatry* 2003; 160(4): 765–72.
5. *Bonner R.* Moving suicide risk assessment into the next millennium: lessons from our past. In: Lester D, editor. *Suicide Prevention: resources for the millennium.* Philadelphia, PA: Bruner-Routledge; 2000. pp. 83–102.
6. *Allen JP, Cross G, Swanner J.* Suicide in the Army: a review of current information. *Mil Med* 2005; 170(7): 580–4.
7. *Desjeux G, Labarère J, Galoisy-Guibal L, Ecochard R.* Suicide in the French armed forces. *Eur J Epidemiol* 2004; 19(9): 823–9.
8. *Florkowski A, Gruszczyński W, Wawrzyniak Z.* Evaluation of psychopathological factors and origins of suicides committed by soldiers, 1989–1998. *Mil Med* 2001; 166(1): 44–7.
9. *Scoville SL, Gubata ME, Potter RN, White MJ, Pearse LA.* Deaths attributed to suicide among enlisted U.S. Armed Forces recruits, 1980–2004. *Mil Med* 2007; 172(10): 1024–31.
10. *Bodner E, Ben-Artzi E, Kaplan Z.* Soldiers who kill themselves: the contribution of dispositional and situational factors. *Arch Suicide Res* 2006; 10(1): 29–43.
11. *Eaton KM, Messer SC, Garvey Wilson AL, Hoge CW.* Strengthening the validity of population-based suicide rate comparisons: an illustration using U.S. military and civilian data. *Suicide Life Threat Behav* 2006; 36(2): 182–91.
12. *Mandić-Gajić G.* Secondary depression in alcoholics – clinical significance. *Vojnosanit Pregl* 2005; 62(9): 671–7. (Serbian)
13. *Levin A.* Dramatic increase found in soldier. *Suicides Psychiatr News* 2007; 42(18): 9.
14. *Kuehn B.* Soldier suicide rates continue to rise: military, scientists work to stem the tide. *JAMA.* 2009; 301(11): 1111–3.
15. *Nikolić-Balkoski G, Pančević V, Jasović-Gasić M, Leposanić L, Milovanović S, Lasković N.* Suicide in the capital of Serbia and Montenegro in the period 1997–2004 - sex differences. *Psychiatr Danub* 2006; 18(1–2): 48–54.
16. *Kerr D, Owen L, Pears K, Capaldi D.* Prevalence of suicidal ideation among boys and men assessed annually from ages 9 to 29 years. *Suicide Life Threat Behav* 2008; 38(4): 390–402.
17. *Shah A.* The relationship between population growth and elderly suicide rates: a cross-national study. *Int Psychogeriatr* 2009; 21(2): 379–83.
18. *Balci Y, Canogullari G, Ulupinar E.* Characterization of the gunshot suicides. *J Forensic Leg Med* 2007; 14(4): 203–8.
19. *Toro K, Dunay G, Bartboly J, Pongracz R, Kis Z, Keller E.* Relationship between suicidal cases and meteorological conditions *J Forensic Leg Med* 2009; 16(5): 277–9.
20. *Disenhammer EA, Kemmler G, Parson P.* Association of meteorological factors with suicide. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 108(6): 455–9.
21. *Pfeffer CR, Normandin L, Kakuma T.* Suicidal children grow up: relations between family psychopathology and adolescents' lifetime suicidal behavior. *J Nerv Ment Dis* 1998; 186(5): 269–75.
22. *Herring M, Kaslow NJ.* Depression and attachment in families: a child-focused perspective. *Fam Process* 2002; 41(3): 494–518.
23. *Stevenson-Hinde J.* Attachment theory and John Bowlby: some reflections. *Attach Hum Dev* 2007; 9(4): 337–429.
24. *Wienforth J.* Suicid behavior and transmission of death experiences in the family. *Z Psychosom Med Psychoanal* 1985; 31(4): 365–79. (German)
25. *Mahon MJ, Tobin JP, Casack DA, Kelleher C, Malone KM.* Suicide among regular-duty military personnel: a retrospective case-control study of occupation-specific risk factors for workplace suicide. *Am J Psychiatry* 2005; 162(9): 1688–96.
26. *Gabbard G.* *Psychodynamic psychiatry in clinical practice.* The DSM. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1994.
27. *Schnell M.* Suicidal crises in children and adolescents. *Prax Kinderpsych Kinderpsychiatr* 2005; 54(6): 457–72.
28. *Mann J, Apter A, Bertolote J, Beautrais A, Currier D, Haas A, et al.* Suicide prevention strategies. *JAMA* 2005; 294: 2064–74.
29. *Pusztai A, Bugán A.* Analysis of suicide notes from persons committing completed suicides. *Psychiatr Hung* 2005; 20(4): 271–80.
30. *Byrne S, Morgan S, Fitzpatrick C, Boylan C, Crowley S, Gaban H, et al.* Deliberate self-harm in children and adolescents: a qualitative study exploring the needs of parents and carers. *Clin Child Psychol Psychiatr* 2008; 13(4): 493–504.

Primljen 24. IV 2009.
 Revidiran 22. V 2009.
 Prihvaćen 2. VII 2009



Porast zapremine rezidualnog urina i kapaciteta u ortotopnoj ileumskoj neobešici – poređenje standardne i modifikovane tehnike

Post-voiding residual urine and capacity increase in orthotopic urinary diversion – standard vs modified technique

Vladimir Bančević*, Predrag Aleksić*, Novak Milović*, Branko Košević*,
Zoran Čampara*, Dušica Stamenković†

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za urologiju, †Klinika za anesteziologiju i
intenzivnu terapiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Od momenta kada je kreirana prva ortotopska derivacija urina (neobešika), stalno se usavršavaju i modifikuju hirurške tehnike u cilju formiranja rezervoara za urin koji će zameniti mokraćnu bešiku, smanjiti incidenciju postoperativnih komplikacija i poboljšati kvalitet života bolesnika. Cilj ovog rada bio je da se uporede zapremina rezidualnog urina (PVR) i kapacitet neobešike primenom standardne i modifikovane tehnike kao faktori koji bitno utiču na metaboličke poremećaje i kvalitet mokrenja. **Metode.** U prospektivnu i delom retrospektivnu kliničku studiju bilo je uključeno 79 bolesnika kojima je tri, šest i dvanaest meseci nakon operacije ultrazvukom određivana zapremina rezidualnog urina (PVR) i kapacitet neobešike. Grupi od 41 bolesnika (grupa ST) neobešika je formirana po standardnoj tehnici od 50–70 cm ileuma. Grupi od 38 bolesnika (grupa MT) neobešika je formirana od segmenta ileuma dužine 25–35 cm po modifikovanoj tehnici. **Rezultati.** U navedenom periodu zabeležili smo porast PVR i kapaciteta neobešike u ispitivanim grupama. Dvanaest meseci nakon operacije prosečna vrednost PVR bila je statistički značajno niža u grupi MT nego u grupi ST [23 (0–90) mL vs 109 (0–570) mL, $p < 0,001$]. U istom periodu, prosečan kapacitet neobešike bio je statistički značajno niži u grupi MT nego u grupi ST [460 (290–710) mL vs 892 (480–2 050) mL, $p < 0,001$]. **Zaključak.** Tokom vremena dolazi do porasta zapremine rezidualnog urina i kapaciteta neobešike. Dvanaest meseci nakon operacije neobešika urađena od crevnog segmenta dužine 25–35 cm dostigla je kapacitet „normalne“ bešike, uz mali rezidualni urin. Neobešika standardnih dimenzija dostigla je nepotrebno veliki kapacitet i PVR.

Ključne reči:

hirurgija, urološka, procedure; mokraćna bešika; mokrenje, poremećaji; urološke bolesti; ileum.

Abstract

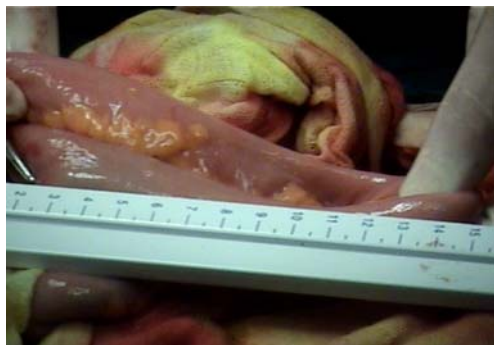
Background/Aim. Ever since the time when the first orthotopic urinary diversion (pouch) was performed there has been a constant improvement and modification of surgical techniques. The aim has been to create a urinary reservoir similar to normal bladder, to decrease incidence of postoperative complications and provide an improved life quality. The aim of this study was to compare post-voiding residual urine (PVR) and capacity of the pouch constructed by standard or modified technique. **Methods.** In this prospective and partially retrospective clinical study we included 79 patients. In the group of 41 patients (group ST) pouch was constructed using 50–70 cm of the ileum (standard technique). In the group of 38 patients (group MT) pouch was constructed using 25–35 cm of the ileum (modified technique). Postoperatively, PVR and pouch capacity were measured using ultrasound in a 3-, 6- and 12-month period. **Results.** Postoperatively, an increase in PVR and pouch capacity was noticed in both groups. Twelve months postoperatively, PVR was significantly smaller in the group MT than in the group ST [23 (0–90) mL vs 109 (0–570) mL, $p < 0,001$]. In the same period the pouch capacity was significantly smaller in the MT group than in the ST group [460 (290–710) mL vs 892 (480–2 050) mL, $p < 0,001$]. **Conclusion.** Postoperatively, an increase in PVR and pouch capacity was noticed during a 12-month period. A year following the operation the pouch created from a shorter ileal segment reached capacity of the “normal” bladder with small PVR. The pouch created by standard technique developed an unnecessary large PVR and capacity.

Key words:

urologic surgical procedures; urinary bladder; urination disorders; urologic diseases; ileum.

Uvod

Od vremena kada su Tizzoni i Foggi¹ 1888. godine kreirali prvu ortotopnu derivaciju urina (neobešiku) na životinjama, pojavile su se brojne modifikacije hirurških tehnika u cilju smanjenja učestalosti postoperativnih komplikacija i stvaranja što kvalitetnijeg rezervoara za urin. Derivacija urina nakon cistektomije može biti izvedena zbog različitih malignih oboljenja: karcinoma mokraćne bešike, uretre, prostate, materice, kolona ili zbog benignih oboljenja i urođenih



Sl. 1 – Priprema segmenta terminalnog ileuma u dužini od 30 cm za formiranje neobešike manjih dimenzija od standardnih tehnika

de i nekompletne dokumentacije. Od preostalih 79 bolesnika formirane su dve grupe bolesnika. Grupa ST (standardna tehnika) uključila je 41 bolesnika sa neobešikom za čiju izradu je korišćeno 50–70 cm terminalnog ileuma po standardnoj Hautmann, Studer, Camey II tehnici. Grupa MT (modifikovana tehnika) uključila je 38 bolesnika kod kojih je formirana „mala“ neobešika od 25 do 35 cm terminalnog ileuma po modifikovanoj Camey II tehnici (slike 1 i 2). Izrazi „neobešika“, „ilealni ortotopni rezervoar za urin“ i „pauč“ korišćeni su kao sinonimi.



Sl. 2 – Neobešika formirana od 30 cm terminalnog ileuma po modifikovanoj Camey II tehnici

anomalija bešike i uretre. Do sada je opisano preko 40 metoda kontinentnih derivacija urina koje se mogu svrstati u tri grupe: rezervoar koji se kateteriše, ortotopne neobešike i uretero(ileo)sigmoidostomije^{2,3}. Najčešće korišćena tehnika kojom se bolesnicima omogućava dobar kvalitet života i kontinentnost nakon cistektomije predstavlja formiranje ortotopične neobešike od dela ileuma⁴.

Cilj ovog rada bio je da se uporede zapremina rezidualnog urina (PVR) i kapacitet neobešike primenom standardne i modifikovane tehnike kao faktori koji bitno utiču na metaboličke poremećaje i kvalitet mokrenja.

Metode

Klinička studija urađena kao prospektivna i delom retrospektivna uključila je 91 bolesnika koji su operisani i praćeni u periodu od 1999. do 2007. godine. Iz ove grupe bilo je isključeno dvanaest bolesnika zbog značajnih komorbidnih bolesti (sistemske bolesti, dijabetes melitus, primena hemioterapije i dr) koje bi mogle uticati na interpretaciju rezultata, zbog neodazivanja na kontrolne pregle-

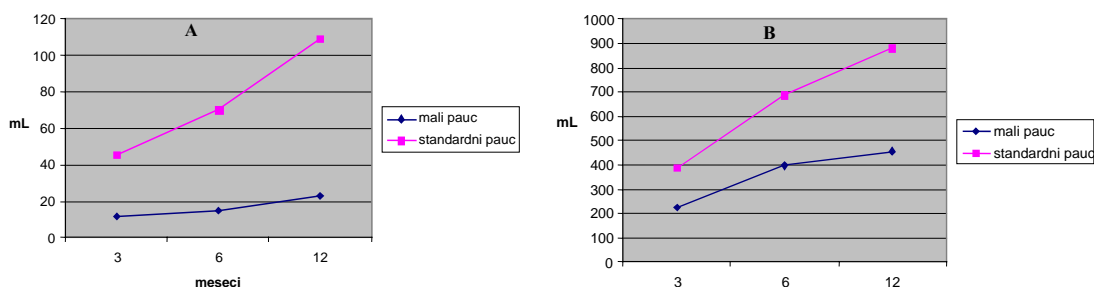
Bolesnici su bili ocenjeni nakon tri, šest i 12 meseci od dana kada su operisani. Zapremina PVR i kapacitet neobešike određivani su ultrazvukom (Toshiba).

Svi prikupljeni podaci unošeni su u bazu podataka (Microsoft Excell). Za procenu statističke značajnosti razlike između grupa korišćeni su Studentov *t*-test, Wilcoxon-ov test, Mann-Whitney test. Statistički značajnom smatrane su vrednosti za $p < 0,05$.

Rezultati

Prosečna starost bolesnika bila je 68,2 godine (46–77 godina). Većina bolesnika bila je muškog pola (88,39%). Statistički značajno kraći segment ileuma korišćen je za formiranje neobešike u grupi MT nego u grupi ST [31 (25–35) cm vs 58 (50–70) cm, $p < 0,001$].

Poredeći zapremine rezidualnog urina 12 meseci nakon operacije nađena je visoko statistički značajna razlika između grupa [23 (0–90) mL vs 109 (0–570) mL, $p < 0,001$]. Poredeći PVR u grupi MT u trećem i dvanaestom mesecu, nađena je statistički značajna razlika ($p = 0,0134$) (slika 3). U



Sl. 3 – Porast zapremine rezidualnog urina (A) i kapaciteti neobešike (B) u posmatranim grupama 3, 6 i 12 meseci nakon operacije

grupi ST, razlika PVR u trećem i dvanaestom mesecu bila je statistički visokoznačajna ($p = 0,000104$). U grupi MT nakon 12 meseci od operacije kod 42,86% operisanih nije došlo do porasta PVR u odnosu na početnu procenu nakon tri meseca od operacije, već je u toj grupi došlo do smanjenja ili održavanja istog PVR. U grupi ST, održavanje istog PVR, ili njegovo smanjenje u navedenom periodu zabeleženo je kod 23,68% bolesnika. Prosečno povećanje PVR poredeći dvanaesti i treći mesec nakon operacije u grupi MT bilo je 11,65 mL, a u grupi ST 55,70 mL. Tokom vremena praćenja, došlo je do porasta kapaciteta neobešike u obe grupe. Dvanaest meseci nakon operacije, kapacitet neobešike u grupi ST je bio nepotrebno velik [892 (480–2 050) vs 460 (290–710) mL, $p < 0,001$].

Diskusija

U našoj studiji uočeno je da tokom vremena dolazi do povećanja volumena PVR i kapaciteta neobešike. Dvanaest meseci nakon operacije neobešika urađena od crevnog segmenta dužine 25–35 cm dostigla je kapacitet „normalne“ bešike, uz mali rezidualni urin. Nakon dvanaest meseci, neobešika kreirana standardnim tehnikama postigla je nepotrebno veliki PVR i kapacitet.

Princip kontinentnih derivacija urina zasniva se na formiranju rezervoara zadovoljavajućeg kapaciteta, niskog pritiska sa malom apsorptivnom površinom u cilju smanjenja rizika od metaboličkog disbalansa, obezbeđenja kontinentnosti i zadovoljavajuće učestalosti dvadesetčetvoročasovnog mokrenja^{3,5}. Delovi gastrointestinalnog trakta nisu idealna zamena za mokraćnu bešiku, jer nakon kreiranja crevnog rezervoara za urin crevo nastavlja da resorbuje sadržaj (urin) koji se nalazi u dodiru sa crevnom sluznicom. Stepent resorpcije zavisi od površine creva koje dolazi u kontakt sa urinom, trajanja ovog kontakta i osobina sluznice odabranog dela creva koji se koristi za pravljenje rezervoara za mokraću^{5,6}. Na kapacitet i rezidualni urin neobešike i biomehaniku mokrenja utiču brojni faktori kao što su: dužina crevnog segmenta, oblik neobešike, njegova pozicija, utreniranost bolesnika za novi vid mokrenja, snaga abdominalne prese, stepent stenozu u nivou anastomoze uretre i pauča i drugi.

Resekcija terminalnog dela ileuma dovodi do smanjenja površine apsorpcije ileuma, što može da uzrokuje poremećaj

enterohepatične cirkulacije žučnih soli i kiselina i smanjenje apsorpcije vitamina rastvorljivih u mastima i vitamina B12⁶. Tokom vremena dolazi do povećanja zapremine neobešike i povećanja resorptivne površine koja je u kontaktu sa urinom, što predstavlja jedan od faktora za nastanak acidoze i elektrolitnog disbalansa^{7,8}. Objavljeno je samo nekoliko radova koji se bave problematikom izrade neobešike od kraćeg segmenta creva u odnosu na standardne tehnike i u njima su autori došli do zaključka da se upotrebom kraćeg ileumskog segmenta za izradu ortotopnog crevnog rezervoara za urin mogu smanjiti brojni metabolički i acidobazni poremećaji zbog čega u svojim radovima navode argumente koji govore u prilog modifikaciji standardne tehnike i preporučuju upotrebu ilealnog segmenta u dužini od 40, odnosno 36 cm za formiranje pauča^{9–12}. Većina relevantnih studija navodi značajnu pojavu acidoze nakon formiranja pauča, ali i poremećaje vrednosti elektrolita, hipocitaturiju, hiperhloremiju, promene vrednosti parathormona, demineralizaciju kostiju i dr^{9,10}.

Poznato je da se vremenom neobešika povećava i da od momenta kada je formirana pa do prve godine poveća svoju zapreminu u proseku za 3,5–4 puta^{5,13,14}, tako da će i kapaciteti neobešike iz naše studije tokom vremena nastaviti da se povećavaju. Više autora navodi podatke da tokom vremena veliki pauč postaje flakcidan, kontinuirano distendiran i sa značajnim rezidualnim urinom^{15–17}. Značajan rezidualni urin jedan je od faktora rizika od nastanka acidoze, kalkuloze i infekcije.

Zaključak

U našoj studiji pokazano je da postoji stalni porast kapaciteta i zapremine rezidualnog urina tokom prve godine praćenja nakon operacije. Podaci iz literature govore da su ovi faktori glavni uzročnici pojave acidoze, problema sa mokrenjem, infekcije i drugih ozbiljnih komplikacija. Godinu dana nakon učinjene operacije ortotopni crevni rezervoari za urin pravljeni od kraćeg dela crevnog segmenta dostigli su pun fiziološki kapacitet „normalne“ mokraćne bešike, dok je kod pauča formiranog po standardnoj tehnici zabeležen nepotrebno veliki kapacitet i zapremina rezidualnog urina.

L I T E R A T U R A

1. *Tizzoni G, Foggi A.* Die Wiederherstellung der Harnblase. *Zentralbl Chir* 1888; 15: 921–3. (German)
2. *Nagele U, Sievert K, Merseburger A, Anastasiadis A, Stenzl A.* Urinary diversion following cystectomy. *EAU Update Series* 2005 3(3): 129–37.
3. *Pantucke AJ, Han KR, Perrotti M, Weiss RE, Cummings KB.* Ureteroenteric anastomosis in continent urinary diversion: Long term results and complications of direct versus nonrefluxing techniques. *J Urol* 2000; 163(2): 450–5.
4. *Hautmann RE.* Urinary diversion: ileal conduit to neobladder. *J Urol* 2003; 169: 834–42.
5. *McDougal SW.* Use of intestinal segments and urinary diversion. In: *Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ*, editors. *Campbell's Urology*. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2002: 3745–88.
6. *Pajor L.* Metabolic consequences of urinary derivation and bladder substitution. In: *Kropfl D, Novak R, Tucak A*, editors. *Reconstructive urinary surgery*. Zagreb: Medicinska naklada; 1999: pp. 243–6. (Serbian)
7. *Roehrborn CG, Teigland CM, Sagalowsky AI.* Functional characteristics of the Camey ileal bladder. *J Urol* 1987; 138: pp. 739–42.
8. *Graverson PH, Gasser TC, Friedman AL, Bruskevity RC.* Surveillance of long-term metabolic changes after urinary diversion. *J Urol* 1988; 140: 818–9.

9. *Sevin G, Soyuppek S, Armagan A, Hoscan MB, Oksay T.* Ileal orthotopic neobladder (modified Hautmann) via a shorter detubularizes ileal segment: experience and results. *BJU Int* 2004; 94: 355–9.
10. *Constantinides C, Manousakas T, Chrisofos M, Giannopoulos A.* Orthotopic bladder substitution after radical cystectomy: 5 years of experience with a novel personal modification of the ileal s pouch. *J Urol* 2001; 165: 532–7.
11. *Bachor R, Frohneberg D, Miller K, Eggbart G, Hautmann R.* Continence after total bladder replacement: urodynamic analysis of the ileal neobladder. *Br J Urol* 1990; 65: 462–6.
12. *Nesrallah LJ, Srungi M, Dall'oglio MF.* Orthotopic ileal neobladder: the influence of reservoir volume and configuration on urinary continence and emptying properties. *BJU Int* 2004; 93(3): 375–8.
13. *Kulkarni JN, Pramesh CS, Pantvaidya GH.* Long term results of orthotopic neobladder reconstruction after radical cystectomy. *BJU Int* 2003; 91: 485–8.
14. *Wenderot Uk, Bachor R, Eggbart G, Hautmann RE.* The ileal neobladder – experience and results of more than 100 consecutive cases. *J Urol* 1990; 43: 492–7.
15. *Colding Jorgensen M, Poulsen AL, Steven K.* Mechanical characteristics of tubular and detubularised bowel for bladder substitution. Theory, urodynamics and clinical results. *Br J Urol* 1993; 72: 586–93.
16. *Narayan P, Broderick GA, Tanagho EA.* Bladder substitution with ileocecal Mainz pouch. Clinical performance over 2 years. *Br J Urol* 1991; 67(6): 588–95.
17. *Keetch DW, Klutke CG, Catalona WJ.* Late decompression of neobladder. *J Urol* 1992; 148: 806–10.

Primljen 28. IV 2009.
Prihvaćen 12. VI 2009.



Hronična inflamacija, lipidski faktori rizika i mortalitet kod funkcijski nesamostalnih starih osoba

Chronic low-grade inflammation, lipid risk factors and mortality in functionally dependent elderly

Olga Vasović*, Danijela Trifunović†, Nebojša Despotović‡,
Dragoslav P. Milošević‡

*Gradski zavod za gerontologiju, Beograd, Srbija; †Klinički Centar Srbije, Institut za kardiovaskularne bolesti, Beograd, Srbija; ‡Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Klinika za gerijatriju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Dokazano je da visokosenzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) može biti korišćen kao marker hronične inflamacije za procenu rizika od kardiovaskularnih bolesti. Pošto srednje vrednosti holesterola, LDL-holesterola i HDL-holesterola opadaju sa starenjem, znanje da je povišena koncentracija hsCRP prediktor mortaliteta (Mt) moglo bi uticati na terapiju i ishod lečenja. Cilj rada bio je da se utvrdi značaj hronične inflamacije i njene povezanosti sa lipidskim faktorima rizika od ukupnog Mt kod starih (≥ 65 godina), funkcijski nesamostalnih osoba. **Metode.** Ovom prospektivnom studijom bilo je obuhvaćeno 257 bolesnika (starosti 65–99 godina) Gradskog zavoda za gerontologiju, Beograd. Na početku studije svakom bolesniku određiveni su lipidogram, glikemija, glikolizirani hemoglobin (HbA1c), potom su rađena antropometrijska merenja, merenje krvnog pritiska i pulsa. Hronična inflamacija procenjena je na osnovu vrednosti leukocita, fibrinogena i hsCRP. Iz studije su bili isključeni bolesnici sa hsCRP > 10 mg/L. Na osnovu vrednosti hsCRP bolesnici su bili podeljeni u tri grupe: grupu A (hsCRP < 1 mg/L, $n = 70$), grupu B (hsCRP 1–3 mg/L,

$n = 69$) i grupu C (hsCRP 3–10 mg/L, $n = 69$). Nakon dvogodišnjeg praćenja analiziran je Mt i faktori koji su uticali na njegovu pojavu. **Rezultati.** Nivo hsCRP pokazivao je značajnu pozitivnu korelaciju sa obimom struka ($r = 0,199$, $p = 0,004$), kuka ($r = 0,187$, $p = 0,007$), indeksom telesne mase ($r = 0,143$, $p = 0,040$) i trigliceridima ($r = 0,139$, $p = 0,045$), a negativnu korelaciju sa HDL-holesterolom ($r = -0,164$, $p = 0,018$). Od lipidskih faktora rizika jedino su odnosi totalni holesterol/HDL-holesterol ($p = 0,019$) i trigliceridi/HDL-holesterol ($p = 0,045$) bili značajno niži u grupi A u odnosu na grupu B, a bez razlika u odnosu na grupu C. Nakon dve godine 22,1% ispitanika je umrlo. Povišen holesterol bio je nezavisan faktor rizika od Mt jedino u grupi C: unakrsni odnos (OR) = 3,71 (95% interval poverenja : 1,09–12,63). **Zaključak.** Određivanje hsCRP pomaže u identifikovanju starih visokorizičkih osoba kod kojih lečenje hiperlipidemija ima najviše značaja za prevenciju mortaliteta.

Ključne reči: zapaljenje; c-reaktivni protein; lipidi; stare osobe; mortalitet; faktori rizika; prognoza.

Abstract

Background/Aim. It has been proved that a highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) can be used as an established marker of chronic inflammation for cardiovascular risk assessment. Since mean values of both low-density cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) decrease during aging, the knowledge that increased hsCRP concentration predicts mortality (Mt) would influence therapy and treatment outcome. The aim of this study was to examine importance of chronic low grade inflammation and its association with lipid risk factors for all-cause Mt in functionally dependent elderly.

Methods. The participants of this longitudinal prospective study were 257 functionally dependent elderly aged 65–99 years. Baseline measurements: anthropometric measurements, blood pressure, fasting plasma total cholesterol (TC), triglyceride (TG), HDL-C, LDL-C, non-HDL-C, hemoglobin A1c (HbA1c) were recorded and different lipid ratios were calculated. Inflammation was assessed by the levels of white blood cells, fibrinogen and hsCRP. The participants with hsCRP greater than 10 mg/L were excluded from the study. The residual participants (77.4% women) were divided into three groups according to their hsCRP levels: a low (< 1 mg/L, $n = 70$), average (1 to 3 mg/L, $n = 69$), and high (3–10 mg/L, $n = 69$)

hsCRP group. Associations of all-cause Mt with different risk factors were examined using logistic regression analysis. **Results.** The hsCRP level showed a significant positive correlation with waist ($r = 0.199$, $p = 0.004$) and hip ($r = 0.187$, $p = 0.007$) circumferences, body mass index ($r = 0.143$, $p = 0.040$) and serum triglyceride level ($r = 0.139$, $p = 0.045$) and significant negative correlation with HDL-C ($r = -0.164$, $p = 0.018$). Ratios TC/HDL-C and TG/HDL-C were significantly smaller in the low hsCRP group compared to the average hsCRP group ($p = 0.019$, $p = 0.045$, respectively) and without significant differences compared with the high hsCRP group. Two

years after the baseline examination 22.1% participants died from all-cause Mt. After adjustment for other risk factors, a TC was significantly associated with all-cause Mt only in high hsCRP group: Odds ratio (OR) = 3.71 (95% confidence interval-CI : 1.09–12.63). **Conclusions.** In this study a high hsCRP was an important factor to identify functionally dependent elderly at high risk who may have more benefit from aggressive lipid lowering treatment.

Key words:
inflammation; c-reactive protein; lipids; aged;
mortality; risk factors; prognosis.

Uvod

Tokom prethodne dve decenije postepeno se došlo do dokaza da imunski sistem ima odlučujuću ulogu u procesu ateroskleroze, od početne lezije do rupture aterosklerotskog plaka¹. Uloga imunskog sistema toliko je bitna da se sada ateroskleroza smatra primarno inflamatornim fenomenom^{2,3}.

Povećana koncentracija visokosenzitivnog C-reaktivnog proteina (hsCRP) predstavlja dokazan, nespecifičan inflamatorni marker rizika od nefatalne i fatalne kardiovaskularne bolesti (KVB), što je dokumentovano u više od 25 prospektivnih, populacionih studija, ali, takođe, i kod bolesnika sa stabilnom koronarnom bolesti i sa akutnim koronarnim sindromom^{4,5}. Glavni uzrok smrti u populaciji starih osoba su KVB⁶. Pošto su i drugi glavni uzroci smrti, kao što su različiti maligniteti, hronična opstruktivna plućna bolest (HOBP) i dijabetes melitus (DM), takođe, udruženi sa inflamatornim odgovorom, logično je pretpostaviti da povećan hsCRP može biti povezan sa ukupnim mortalitetom (Mt)^{1,5}.

Većina studija proučavala je ulogu individualnih inflamatornih markera u razvoju ateroskleroze. Ipak, upotreba pojedinačnog markera nije pravi pokazatelj, posebno kod starih osoba. Mnogi inflamatorni molekuli su uključeni u aterosklerozu, ali nisu svi podjednako važni za njen razvoj. Kombinacija biomarkera može, zato, poboljšati predviđanje rizika^{7,8}. Takođe, inflamatorni markeri kod starih osoba predviđaju ukupni Mt jednako ili bolje nego što predviđaju Mt od KVB^{3,9}. Povećane koncentracije nekoliko proinflamatornih molekula, kao što su interleukin-6 (IL-6)^{10,11} i fibrinogen^{9,12}, kao i povećan broj leukocita¹³ i snižena koncentracija serumskog albumina¹⁴, predviđaju ukupni Mt u različitim populacionim studijama, ali izveštaji vezani za hsCRP i ukupni Mt ostaju nekonzistentni^{1,6,8,15,16}.

Epidemiološko istraživanje u populaciji sredovečnih osoba pokazalo je da čak promene hsCRP i drugih proteina akutne faze unutar tzv. normalnih referentnih vrednosti ukazuju na osobe sa visokim i osobe sa niskim rizikom od ateroskleroze¹⁷. Ipak, malo je dokaza o značaju ovih biomarkera za predikciju vaskularnog i ukupnog Mt u populaciji starih osoba. S obzirom na to da srednje vrednosti LDL-holesterola i HDL-holesterola opadaju sa godinama starosti i sa početkom bolesti, moguće je da su ovi biomarkeri inflamacije jače povezani sa vaskularnim rizikom kod starih osoba nego merenje lipida u plazmi¹⁸. S druge strane, starije osobe češće

imaju druge bolesti koje su, takođe, povezane sa inflamacijom^{3,19,20}.

Starost, sama po sebi, ne predstavlja bolest. Sposobnost funkcionisanja stare osobe u određenim sferama života najbolji je pokazatelj uznapredovalosti procesa starenja. Takođe pokazano je da hronična inflamacija ima udela u smanjenju funkcijske sposobnosti starih osoba²¹. U našoj studiji ispitivane su funkcijski nesamostalne, stare osobe, odnosno funkcijski zavisne osobe, koje predstavljaju posebnu suppopulaciju starih osoba koje nisu sposobne za samostalan svakodnevni život. Ovo je značajno stoga što se u mnogobrojnim studijama pokazalo da su funkcijski nesamostalne stare osobe podložnije obolevanju od drugih bolesti i njihovom lošem ishodu²².

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi značaj hronične inflamacije i njene povezanosti sa lipidskim faktorima rizika od ukupnog Mt kod starih (≥ 65 godina), funkcijski nesamostalnih osoba.

Metode

Prospektivnom studijom u trajanju od 24 meseca obuhvaćeno je 257 bolesnika, starosti 65–99 godina, među kojima je 76,9% bilo ženskog pola. Svi ispitanici bili su bolesnici Gradskog zavoda za gerontologiju, Beograd. Svi su bili u potpunosti nesposobni ili ograničeno sposobni za samostalan svakodnevni život (procenjeno na osnovu koncepta aktivnosti dnevnog života *Activities of Daily Living* – ADL, i instrumentalnih aktivnosti dnevnog života, *Instrumental Activities of Daily Living* – IADL, Svetske zdravstvene organizacije²³. Skor ADL odnosi se na sposobnost izvođenja šest osnovnih funkcija (kupanje, oblačenje, toaleta, transfer, kontinencija i sposobnost ishrane), dok IADL podrazumeva funkcionalne zadatke neophodne za samostalan život (kupovina, pripremanje hrane, baratanje novcem, pranje veša, rad u kući, korišćenje transportnog sredstva, uzimanje lekova itd). U ispitivanje nisu bili uključivani oboleli od malignih bolesti. Svi ispitanici bili su saglasni da učestvuju u ispitivanju.

Na početku studije, kod svakog bolesnika određivan je lipidogram, glikemija, glikozilirani hemoglobin (HbA1c), i sprovedena su antropometrijska merenja, merenje krvnog pritiska i pulsa. Hronična inflamacija procenjena je na osnovu vrednosti leukocita, fibrinogena i hsCRP. Iz studije su

bili isključeni bolesnici sa hsCRP > 10 mg/L, jer su ove vrednosti bile suspektne na akutni inflamatorni odgovor.

Biohemijske analize rađene su na biohemijskom analizatoru Architect firme Abbott, dijagnostičkim testovima iste firme. Vrednost HbA1c u krvi određivana je imunoturbidimetrijskom metodom Multigent HbA1c *Reagent Kit* firme Abbott. Normalne vrednosti HbA1c ovom metodom su < 6,5%. Lipidogram je određivan našte, nakon 12 h gladovanja, testovima firme Abbott (osim direktnog LDL-holesterola, koji je određivan testovima firme BioSystems), na istom biohemijskom analizatoru. Kao referentne vrednosti uzete su preporuke ATP III (*Adult Treatment Panel III*). Nivo hsCRP određivan je imunoturbidimetrijskom metodom testovima firme BioSystems, sa limitom detekcije 0,06 mg/L i normalnim vrednostima za starosnu grupu 65–99 godina < 6,6 mg/L. Za određivanje broja leukocita korišćen je hematološki analizator ABX-Micros (referentni interval $4-10 \times 10^9/L$). Određivanje fibrinogena vršeno je na aparatu Fibrintimer: Thrombotrack (referentne vrednosti 2,0–4,0 g/L). Indeks telesne mase (ITM) dobijen je po formuli: $ITM (kg/m^2) = TM / TV^2$, gde TM označava telesnu masu, a TV telesnu visinu ispitanika. Normalne vrednosti ITM prema važećim preporukama SZO su 18,5–24,9 kg/m². Prisustvo visceralnog tipa gojaznosti određivano je na osnovu merenja obima struka (za muškarce > 94 cm, a za žene > 80 cm) prema preporukama SZO za borbu protiv DM (IDF). Vrednosti odnosa obima struka i obima kuka (OSK) > 1,0 za muškarce i OSK > 0,8 za žene, označavale su abdominalni tip gojaznosti.

Krvni pritisak određivan je pomoću standardnog živinog sfingomanometra u sedećem položaju. Kao povišen krvni pritisak označene su vrednosti $\geq 140/90$ mmHg - prema zajedničkim važećim preporukama Američkog i Evropskog udruženja kardiologa (AHA/ESC).

Postojanje arterijske hipertenzije definisano je kao iz-

meren povišen krvni pritisak i/ili uzimanje lekova za hipertenziju. Prisustvo KVB definisano je kao preležani glavni kardiovaskularni događaj (infarkt miokarda, šlog, amputacije kao posledica vaskularne bolesti). Prisustvo metaboličkog sindroma definisano je na osnovu preporuka IDF. Prisustvo DM tip 2 (T2DM) definisano je na osnovu izmerene glikemije našte $\geq 7,0$ mmol/L i/ili uzimanja terapije za DM.

Statistička analiza rađena je korišćenjem SPSS statističkog softvera (SPSS za Windows, verzija 11,0). Značajnost razlika između ispitivanih grupa određivana je jednofaktorskom analizom varijanse (ANOVA). Poređenje između grupa urađeno je putem Tuckey HSD testa (*post hoc* test – *Honestly Significant Difference*, Tuckey), a korelacije neparametrijskim Spearmanovim *r* koeficijentom. Statistički značajnim označene su razlike sa verovatnoćom $p \leq 0,05$.

Rezultati

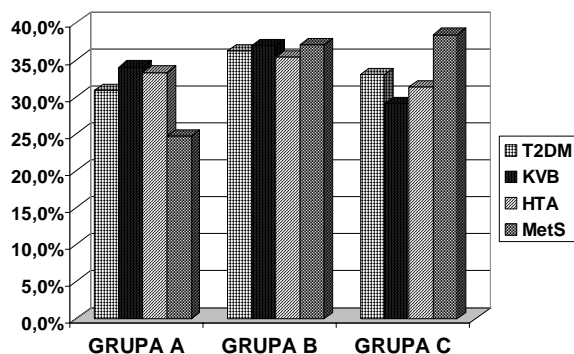
Na početku studije, nakon isključenja bolesnika koji su imali hsCRP koji bi ukazivao na akutni inflamatorni odgovor, ostalo je 208 funkcijski zavisnih bolesnika. Na osnovu vrednosti hsCRP bolesnici su bili podeljeni u tri grupe: grupa A (hsCRP < 1 mg/L, n = 70), grupa B (hsCRP 1-3 mg/L, n = 69) i grupa C (hsCRP > 3 mg/L, n = 69). Svi ispitanici bili su starosti 65–99 godina, pri čemu je najzastupljenija bila grupa sa 80–89 godina života (54,3%). Od ukupnog broja ispitanika 77,4% činile su žene. Iako je zastupljenost žena u grupi sa najmanjim hsCRP bila najveća (81,4%), ipak to nije bilo statistički značajno više u odnosu na druge dve grupe (po 75,4%). Ispitivani bolesnici bili su normalno uhranjeni (41,8%), dok je njih 37,5% imalo prekomernu telesnu masu. Obim struka iznad preporučenih vrednosti imalo je 23,4% muškaraca i 63,4% žena (tabela 1). Od ukupnog broja bolesnika na početku studije arterijsku hipertenziju je imalo 46,2%, DM je imalo 45,2%, KVB 49,5%, a metabolički sin-

Tabela 1
Klinički parametri kod ispitivanih grupa bolesnika

Parametri	Grupe bolesnika			Ukupno (n = 208) (%)
	A (n = 70) (%)	B (n = 69) (%)	C (n = 69) (%)	
Pol				
žene	81,4	75,4	75,4	77,4
muškarci	18,6	24,6	24,6	22,6
Starost (god.)				
65–69	2,9	5,8	2,9	3,8
70–79	28,6	36,2	26,1	30,3
80–89	55,7	46,4	60,9	54,3
90–99	12,9	11,6	10,1	11,5
Indeks telesne mase (kg/m ²)				
< 18,5	2,9	7,3	0,0	3,4
18,5–24,9	51,4	30,4	43,5	41,8
25–29,9	38,6	39,1	34,8	37,5
≥ 30	7,1	23,2	21,7	17,3
Obim struka (cm)				
žene > 80	49,1	71,2	71,2	63,4
muškarci > 94	7,7	29,4	29,4	23,4

Grupa A – visokosenzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) < 1 mg/L;
grupa B – hsCRP 1-3 mg/L; grupa C – hsCRP > 3 mg/L

drom 35,1%, ali bez statistički značajnih razlika u učestalosti između grupa (χ^2 test) (slika 1).



Sl. 1 – Učestalost komorbiditeta kod ispitivanih grupa bolesnika

T2DM – dijabetes melitus tip 2

KVB – kardiovaskularne bolesti

HTA – arterijske hipertenzija

MetS – metabolički sindrom

Grupa A – visokosenzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) < 1 mg/L

Grupa B – hsCRP: 1 – 3 mg/L

Grupa C – hsCRP > 3 mg/L

Ispitanci se nisu statistički značajno razlikovali u starosti, polu, sistolnom i dijastolnom pritisku, kao i u ITM (ANOVA). Parametri metaboličke kontrole po grupama bolesnika prikazani su u tabeli 2. Jednofaktorska ANOVA pokazala je statistički značajne razlike u ispitivanim antro-

pometrijskim i metaboličkim parametrima između grupa, pa je urađena Tuckeyeva HSD statistika da bi se utvrdilo koje se grupe međusobno razlikuju i u kojim parametrima. Bolesnici sa najnižim hsCRP imali su statistički značajno manji obim struka ($p = 0,01$) nego bolesnici druge dve grupe, kao i obim kuka ($p = 0,02$ u odnosu na grupu B i $p = 0,04$ u odnosu na bolesnike grupe C), a u pogledu metaboličkih parametara značajno nižu glikemiju ($p = 0,04$) u odnosu na grupu C i značajno niže lipidske odnose, ukupni holesterol (TC)/HDL-holesterol ($p = 0,02$) i trigliceridi (TG)/HDL-holesterol ($p = 0,05$) u odnosu na grupu B (tabela 3).

Ispitivali smo korelacije markera inflamacije (fibrinogena, broja leukocita, sedimentacije eritrocita, hsCRP) sa kliničkim, antropometrijskim i lipidskim faktorima rizika u ukupnom broju ispitanika, koristeći neparametrijski Spearmanov test. Nivo hsCRP pokazao je statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa ITM ($r = 0,143$; $p = 0,040$), obimom struka ($r = 0,199$; $p = 0,004$), kuka ($r = 0,187$; $p = 0,007$), trigliceridima ($r = 0,139$; $p = 0,045$), odnosima TC/HDL-holesterol ($r = 0,139$; $p = 0,045$), TG/HDL-holesterol ($r = 0,166$; $p = 0,017$) i negativnu sa HDL-holesterolom ($r = -0,164$; $p = 0,018$). Glikemija i HbA1c nisu statistički značajno korelisali sa nivoom hsCRP, ali jesu sa svim ostalim markerima inflamacije. Takođe, primećeno je da LDL-holesterol nije korelisao ni sa jednim od ispitivanih inflamatornih markera, dok su trigliceridi imali statistički značajne korelacije sa svima (tabela 4).

Tabela 2

Metabolički parametri kod ispitivanih grupa bolesnika

Parametri	Grupe bolesnika ($\bar{x} \pm SD$)		
	A	B	C
Glikemija (mmol/L)	5,5 ± 1,7	6,0 ± 2,1	6,6 ± 3,5
HbA1c (%)	6,6 ± 1,4	6,9 ± 1,8	7,2 ± 2,5
Holesterol (mmol/L)	5,75 ± 1,35	5,89 ± 1,14	5,72 ± 1,11
HDL-holesterol (mmol/L)	1,58 ± 0,35	1,47 ± 0,33	1,48 ± 0,28
LDL-holesterol (mmol/L)	3,55 ± 1,14	3,59 ± 1,0	3,51 ± 0,95
Trigliceridi (mmol/L)	1,35 ± 0,6	1,61 ± 0,67	1,59 ± 0,86
LDL/HDL-holesterol	2,31 ± 0,71	2,54 ± 0,66	2,41 ± 0,63
TC/HDL-holesterol	3,72 ± 0,84	4,09 ± 0,82	3,93 ± 0,77
NonHDL-hol. (mmol/L)	4,24 ± 1,11	4,04 ± 0,97	4,26 ± 1,19
NonHDL/HDL-holesterol	2,86 ± 1,11	2,91 ± 0,98	3,00 ± 1,04
TG/HDL-holesterol	0,92 ± 0,51	1,18 ± 0,63	1,16 ± 0,76

TC – ukupni holesterol; TG – trigliceridi; HbA1c – glikorilirani hemoglobin; grupa A – visokosenzitivni C-reaktivni protein (hsCRP) < 1 mg/L; grupa B – hsCRP 1–3 mg/L; grupa C – hsCRP > 3 mg/L

Tabela 3

Statistički značajne razlike ispitivanih parametara između grupa bolesnika

Parametri	ANOVA*		Post hoc Tuckeyev HSD test	
	F	p	Između grupa	p
Obim struka	5,548	0,005	Grupe A i B	0,013
			Grupe A i C	0,012
			Grupe B i C	0,021
Obim kuka	4,451	0,013	Grupe A i B	0,021
			Grupe A i C	0,040
			Grupe B i C	0,038
Glikemija	3,110	0,047	Grupe A i C	0,038
TC/HDL-holesterol	3,741	0,025	Grupe A i B	0,019
TG/HDL-holesterol	3,554	0,030	Grupe A i B	0,045

TC – ukupni holesterol; TG – trigliceridi; * jednofaktorska analiza varijanse; F – Fišerov varijanski količnik

Tabela 4

Statistički značajne korelacije markera inflamacije

Ispitivani parametri	Broj leukocita	Sedimentacija eritrocita	Fibrinogen	Visokosenzitivni C-reaktivni protein
Obim struka	$r = 0,148^*$		$r = 0,216^{**}$	$r = 0,199^{**}$
Obim kuka		$r = 0,150^*$		$r = 0,187^{**}$
Indeks telesne mase			$r = 0,156^*$	$r = 0,143^*$
Odnos struk/kuk			$r = 0,176^{**}$	
Glikemija	$r = 0,204^{**}$	$r = 0,212^{**}$	$r = 0,149^*$	
Glikorilirani hemoglobin	$r = 0,228^{**}$	$r = 0,159^*$	$r = 0,228^{**}$	
Ukupni holesterol (TC)		$r = 0,151^*$		
HDL-holesterol	$r = -0,148^*$			$r = -0,164^*$
Trigliceridi (TG)	$r = 0,237^{**}$	$r = 0,261^{**}$	$r = 0,203^{**}$	$r = 0,139^*$
TC/HDL-holesterol	$r = 0,137^*$		$r = 0,144^*$	$r = 0,139^*$
TG/HDL-holesterol	$r = 0,255^{**}$	$r = 0,200^{**}$	$r = 0,179^{**}$	$r = 0,166^*$

r – Spearmanov koeficijent korelacije; * $0,01 < p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$

Nakon dvogodišnjeg praćenja, analiziran je Mt i faktori koji su uticali na njegovu pojavu. Od ukupnog broja ispitanika 22,1% je umrlo. S obzirom na to da u studiju nismo uključili funkcijski zavisne stare osobe obolele od malignih bolesti, to se ukupni Mt koji smo registrovali skoro u potpunosti odnosi na Mt od KVB (na osnovu prijavljenog uzroka smrti). Logistička regresiona analiza pokazala je da je povišen holesterol nezavisni faktor rizika (nakon korekcije za druge klasične i nove faktore rizika) od ukupnog Mt jedino u grupi C [$p = 0,035$, unakrsni odnos (OR) = 3,71; 95% interval poverenja (CI) : 1,09–12,63], tj. u grupi sa najvišim hsCRP.

Diskusija

Naši rezultati u potpunosti su saglasni sa rezultatima drugih studija rađenih u populaciji starih osoba, koje su našle sličnu udruženost povišenog hsCRP sa tradicionalnim lipidskim faktorima rizika od KVB, ali i sa svim komponentama metaboličkog sindroma. Povišen hsCRP bio je faktor rizika od fatalnih i nefatalnih kardiovaskularnih događaja, ali i ukupnog Mt, a, takođe, bio je bolji prediktor kardiovaskularnog mortaliteta od tradicionalnih lipidskih faktora rizika.

U većini ovih studija, povećane koncentracije hsCRP bile su udružene sa aproksimativno dupliranim rizikom od KV i ukupnog Mt. Viši rizik pokazan je u studijama koje su uključivale populaciju starih osoba: među starijim učesnicima *Cardiovascular Health Study* rizik od bliske smrti (tokom 3 godine) povećao se 4 puta među muškarcima sa hsCRP u najvišem, u odnosu na najniži kvartil⁸. U ovoj analizi, rizik od bliske smrti bio je čak i veći kada je bio povećan i sekundarni inflamatorni biomarker, fibrinogen. Oni koji su imali hsCRP i fibrinogen u najvišim kvartilima bazalno, imali su 9,6 puta povećan rizik od skore smrti, dok je kardiovaskularni Mt bio povišen više od 13 puta⁸. U 90+ studiji Kravitz i sar.²⁴, kod 227 starih osoba (≥ 90 god.), utvrđeno je da oni sa detektibilnim CRP (0,5–0,7 mg/dL) imaju dvostruko povećan rizik od bliskog Mt (tokom 0,4–4,5 god.) u odnosu na one sa nedetektibilnim CRP ($< 0,5$ mg/dL). Marsik i sar.²⁵ izveštavaju da bolesnici sa CRP > 5 mg/L u vreme prijema u bolnicu imaju 50–330% povećan rizik od smrti od bilo kog uzroka. Ovaj povećan rizik bio je prisutan i tokom kratkotrajnog i dugoročnog praćenja, rastao je još više sa koncentracijama CRP > 10 mg/L, i bio je udružen ne samo sa kardio-

vaskularnim Mt već, takođe, i sa Mt od karcinoma. U prospektivnoj studiji Clarke i sar.¹⁸ utvrdili su na 5 360 muškaraca (prosečne starosti 77 godina), praćenih tokom 7 godina, da je pojava kardiovaskularnog Mt u pozitivnoj korelaciji sa hsCRP, fibrinogenom i odnosom TC/HDL-holesterol, a u negativnoj sa albuminom. Takođe, povećan hsCRP i nizak albumin bili su udruženi sa pojavom Mt od nekardiovaskularnih bolesti. Ova studija sugerise da merenje CRP i albumina kod starih osoba bez utvrđene KVB može da identifikuje osobe kod kojih treba primeniti intenzivniju terapiju za prevenciju vaskularnih bolesti¹⁸.

Za razliku od rezultata dobijenih u našoj studiji, u nekim populacionim studijama na starim osobama nizak holesterol bio je udružen sa povećanim rizikom od Mt²⁶. Carriere i sar.²⁷ u prospektivnoj studiji na 941 zdravih (bez poznatih komorbiditeta) ispitanika starih 60 i više godina našla je da je rani Mt (tokom 5 godina) kod muškaraca bio udružen sa povećanim CRP i sniženim albuminima (*hazard ratio* – HR: 4,98), a kod žena sa niskim holesterolom (HR: 4,64). Kasniji Mt (5–9 godina) bio je udružen samo sa povećanim CRP kod muškaraca. Italijanska studijska grupa Tikhonoffa i sar.²⁸ je u okviru *Cardiovascular Study in the Elderly* (CASTEL) ispitala LDL-holesterol kao prediktor Mt u 12-godišnjoj prospektivnoj studiji na 3 120 ispitanika starih 65 i više godina. Međutim, njihovi rezultati nisu pokazali linearnu povezanost vrednosti LDL-holesterola i budućeg ukupnog, pa ni kardiovaskularnog Mt i to kako kod žena, tako ni kod muškaraca. Schupf i sar.²⁹ u prospektivnoj (u proseku 3 godine) populacionoj studiji na 2 277 starih osoba (65 i više godina), bez znakova demencije, ispitali su lipidni status i ukupni Mt. Oni ispitanici koji su imali TC, non-HDL-holesterol i LDL-holesterol u najnižem kvartilu bili su u dvostruko većem riziku da umru od onih sa lipidnim parametrima u najvišem kvartilu (relative risk – RR = 1,8). Ova veza nije se razlikovala u subgroupama mlađih od 75 godina i starijih, ali je veza niskog LDL-holesterola i rizika od smrti bila jača kod mlađih (RR: 2,4 vs 1,6)

Dalja potvrda prethodnih radova su sadašnji rezultati iz Monica-Ausburg studije Koeniga i sar.⁵ koji, takođe, daju direktno poređenje hsCRP, hiperlipidemije i gojavnosti kao determinanta Mt. U ovoj prospektivnoj evaluaciji 3 620 inicijalno zdravih muškaraca starosti 45–74 godine, koji su praćeni duže od 7,1 godina, koncentracije hsCRP bile su udru-

žene sa više nego dupliranim rizikom od Mt, dok su koncentracije ukupnog holesterola, HDL-holesterola, odnosa TC/HDL-holesterola i ITM bile praktično identične bazalno kod onih koji su umrli u odnosu na one koji su preživeli. Nakon korekcije za starost, pušenje, hipertenziju, hiperlipidemiju, DM, gojaznost i socioekonomske markere, oni sa bazalnim hsCRP > 3 mg/L imali su dva puta veći rizik od ukupnog Mt. Takođe, hsCRP imao je statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa godinama starosti, ITM, sistolnim krvnim pritiskom, totalnim holesterolom i odnosom TC/HDL-holesterol i negativnu korelaciju sa HDL-holesterolom. Objasnjenje ovog prividnog paradoksa još uvek nije dato, iako su skoro identični rezultati dobijeni u studiji Boekholdta i sar.³⁰ (*European Prospective Investigation of Cancer (EPIC)-Norfolk prospective study*), gde je hsCRP bio jači prediktor pojave koronarne arterijske bolesti i kardiovaskularnog Mt nego krvni pritisak, gojaznost, HDL-holesterol, LDL-holesterol. U obe navedene studije Monica/Kora i Epic-Norfolk, samo su DM i pušenje imali veći prognostički značaj za Mt od povećanog hsCRP.

Ovi podaci poklapaju se i sa našim nalazom da LDL-holesterol nije pokazivao značajnu korelaciju ni sa jednim od inflamatornih biomarkera, za razliku od drugih parametara lipidskog statusa koji su pokazivali pozitivnu (TC, TG, TC/HDL-holesterol, TG/HDL-holesterol) ili negativnu korelaciju (HDL-holesterol). Takođe, naše grupe ispitanika pokazivale su međusobno značajne razlike samo u odnosima TC/HDL-holesterol, TG/HDL-holesterol između grupe sa niskim rizikom i one sa umerenim rizikom (na osnovu nivoa hsCRP). Ipak, mi smo, za razliku od navedenih studija našli u grupi visokorizičnih bolesnika, sa hsCRP > 3 mg/L, da je povišeni holesterol, nakon korekcije za sve druge tradicionalne faktore rizika, nezavisni snažni prediktor ukupnog Mt.

Mada nije bila primarni cilj našeg istraživanja, veza pojedinih komponenti metaboličkog sindroma, kao značaj-

nog faktora rizika od pojave KVB, sa povišenim biomarkerima inflamacije nametnula se svojim značajnim korelacijama. Kod naših ispitanika antropometrijski parametri (ITM, obim struka, obim kuka) statistički su značajno korelisali sa markerima inflamacije i bili manji u grupi sa najnižim hsCRP u odnosu na druge dve grupe, što govori u prilog prisustva insulinske rezistencije u grupi sa najvišim hsCRP. Korelacija obima struka i drugih komponenti metaboličkog sindroma sa povišenim hsCRP zabeležena je i u drugim studijama koje su ispitivale populaciju starih osoba³¹. Takođe, kod naših bolesnika povišeni trigliceridi pozitivno su korelisali sa svim ispitivanim biomarkerima inflamacije, a nizak HDL-holesterol sa hsCRP i brojem leukocita. Povišena glikemija našte i HbA1c korelisali su sa svim biomarkerima inflamacije, osim sa hsCRP, gde je udruženost postojala, ali ne na nivou statističke značajnosti. Ovo se poklapa sa rezultatima drugih studija koje su ispitivale metabolički sindrom kod starih osoba³².

Zaključak

Rezultati koje smo dobili u našoj studiji poklapaju se sa važećim Preporukama za korišćenje biomarkera u predikciji vaskularnog rizika koje je objavilo Američko udruženje kardiologa (*The American Heart Association Guidelines*, 2003) i koje nalaže da osobe sa CRP \geq 3 mg/L, a bez prethodne vaskularne bolesti treba da budu izabrane za intenzivniji terapijski pristup u kardiovaskularnoj prevenciji.

Kod naših ispitanika, iako bez statističke značajnosti, prisustvo KVB bilo je najmanje u grupi sa najvišim hsCRP na početku studije, a ipak je povišen holesterol bio prediktor Mt samo u toj grupi ispitanika. Ovo sugerise da povišeni hsCRP može da ukáže na grupu visokorizičnih starih, funkcionalno zavisnih bolesnika kod kojih bi agresivniji terapijski pristup u pogledu lečenja hiperlipidemije imao najviše značaja u prevenciji Mt.

L I T E R A T U R A

1. Libby P. Changing concepts of atherogenesis. *J Intern Med* 2000; 247: 349–58.
2. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–26.
3. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 265–75.
4. Ridker PM. C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2129–38.
5. Koenig W, Khuseynova N, Baumert J, Meisinger C. Prospective Study of high-sensitivity C-reactive protein as a determinant of mortality: results from the MONICA/KORA Augsburg Cohort Study, 1984 to 1998. *Clin Chem* 2008; 54: 335–42.
6. Strandberg TE, Tilvis RS. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1057–60.
7. Pearson TA, Mensab GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO III, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–511.
8. Jenny NS, Yanek ND, Psaty BM, Kuller LH, Hirsch CH, Tracy RP. Inflammation biomarkers and near-term death in older men. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 684–95.
9. Yano K, Grove JS, Chen R, Rodriguez BL, Curb JD, Tracy RP. Plasma fibrinogen as a predictor of total and cause-specific mortality in elderly Japanese-American men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1065–70.
10. Tuomisto K, Jousilahti P, Sundvall J, Pajunen P, Salomaa V. C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha as predictors of incident coronary and cardiovascular events and total mortality: a population-based, prospective study. *Thromb Haemost* 2006; 95: 511–8.
11. Stork S, Feelders RA, van den Beld AW, Steyerberg EW, Savelkoul HF, Lamberts SW, et al. Prediction of mortality risk in the elderly. *Am J Med* 2006; 119: 519–25.
12. *Fibrinogen Studies Collaboration*. Plasma fibrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: an individual participant meta-analysis. *JAMA* 2005; 294: 1799–809.

13. *Weijenberg MP, Feskens EJ, Kromhout D.* White blood cell count and the risk of coronary heart disease and all-cause mortality in elderly men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16: 499–503.
14. *Phillips A, Shaper AG, Whincup PH.* Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer, and other causes. *Lancet* 1989; 2: 1434–6.
15. *Tice JA, Browner W, Tracy RP, Cummings SR.* The relation of C-reactive protein levels to total and cardiovascular mortality in older U.S. women. *Am J Med* 2003; 114: 199–205.
16. *Laaksonen DE, Niskanen L, Nyyssönen K, Punnonen K, Tuomainen TP, Salonen JT.* C-reactive protein in the prediction of cardiovascular and overall mortality in middle-aged men: a population-based cohort study. *Eur Heart J* 2005; 26: 1783–9.
17. *Pai JK, Pischon T, Ma J, Manson JE, Hankinson SE, Joshipura K, et al.* Inflammatory markers and the risk of coronary heart disease in men and women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599–610.
18. *Clarke R, Emberson JR, Breeze E, Casas JP, Parish S, Hingorani AD, et al.* Biomarkers of inflammation predict both vascular and non-vascular mortality in older men. *Eur Heart J* 2008; 29: 800–9.
19. *Tracy RP.* Emerging relationships of inflammation, cardiovascular disease and chronic diseases of aging. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(Suppl 3): S29–34.
20. *Gan WQ, Man SF, Sentilvelan A, Sin DD.* Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004; 59: 574–80.
21. *Penninx BW, Kritchevsky SB, Newman AB, Nicklas BJ, Simonsick EM, Rubin S, et al.* Inflammatory markers and incident mobility limitation in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1105–113.
22. *Cohen HJ, Harris T, Peiper CF.* Coagulation and activation of inflammatory pathways in the development of functional decline and mortality in the elderly. *Am J Med* 2003; 114: 180–7.
23. *Lawton MP, Brody EM.* Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 1969; 9: 179–86.
24. *Kravitz BA, Corrada MM, Kawas CH.* High levels of serum C-reactive protein are associated with greater risk of all-cause mortality, but not dementia, in the oldest-old: results from the 90+ study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57(4): 641–6.
25. *Marsik C, Kazemi-Sharazi L, Joukbadar C, Schickbauer T, Winkler S, Wagner OF, et al.* C-reactive protein and all-cause mortality in a large hospital based cohort. *Clin Chem* 2008; 54: 343–9.
26. *Curb JD, Abbott RD, Rodriguez BL, Masaki K, Popper J, Chen R, et al.* Prospective association between low and high total and low density lipoprotein cholesterol and coronary heart disease in elderly men. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1975–80.
27. *Carriere I, Dupuy AM, Lacroux A, Cristol JP.* Delcourt C and the Pathologies Oculaires Liées à l'Age Study Group. Biomarkers of inflammation and malnutrition associated with early death in healthy elderly people. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56(5): 840–6.
28. *Tikhonoff V, Casiglia E, Mazzu A, Scarpa R, Thijs L, Pessina AC, et al.* Low-density lipoprotein cholesterol and mortality in older people. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(12): 2159–64.
29. *Schupf N, Costa R, Luchsinger J, Tang MX, Lee JH, Mayeux R.* Relationship between plasma lipids and all-cause mortality in nondemented elderly. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(2): 219–26.
30. *Boekholdt SM, Hack CE, Sandhu MS, Luben R, Bingham SA, Wareham NJ, et al.* C-reactive protein levels and coronary artery disease incidence and mortality in apparently healthy men and women: the EPIC-Norfolk prospective population study 1993–2003. *Atherosclerosis* 2006; 187: 415–22.
31. *Dupuy AM, Jausset I, Lacroux A, Durant R, Cristol JP, Delcourt C.* POLA Study Group. Waist circumference adds to the variance in plasma C-reactive protein levels in elderly patients with metabolic syndrome. *Gerontology* 2007; 53: 329–39.
32. *Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Oyan B, Ariogul S.* Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Arch Gerontol Geriatr* 2006; 42: 35–45.

Primljen 29. IV 2009.
Revidiran 4. I 2010.
Prihvaćen 20. I 2010.



Rekombinantni luteinizirajući hormon kod bolesnica sa lošim odgovorom u toku postupka vantelesne oplodnje

Exogenous luteinizing hormone for assisted reproduction techniques in poor response patients

Svetlana Spremović-Radjenović, Aleksandra Gudović, Gordana Lazović

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

Apstrakt

Uvod/Cilj. Teorija „dva gonadotropina, dve ćelije“ govori o neophodnom prisustvu oba gonadotropina u toku steroidogeneze u teka i granulosa ćelijama dominantnog folikula. Cilj rada bio je da se utvrdi da li kod žena sa lošim odgovorom u postupku vantelesne oplodnje (IVF) promena protokola stimulacije ovulacije – dodavanje rekombinantnog luteinizirajućeg hormona (LH), utiče na stopu kliničkih trudnoća. **Metode.** U ovu studiju bilo je uključeno 12 žena starijih od 35 godina koje su prema prvom postupku vantelesne oplodnje spadale u grupu sa slabim odgovorom. Bolesnice su bile same sebi kontrola s obzirom na to da u novom pokušaju nije povećavan ukupan broj jedinica rekombinantnog folikolostimulirajućeg hormona (FSH); primenjen je isti, dugi protokol sa istom dozom analoga; rekombinantni LH dodat je u novom pokušaju u dozi od 75 IU dnevno od 1. do 7. dana ciklusa i 150 IU/L dnevno od 8. dana ciklusa do aspiracije. **Rezultati.** U toku dva različita protokola stimulacije: vrednosti LH 8. i 12. dana ciklusa nisu se značajno razlikovale; nije pronađena značajna razlika niti bazalnih niti vrednosti E₂ 8. dana ciklusa; pronađena je visoko statistički značajna razlika u vrednostima E₂ 12. dana ciklusa; debljina endometrijuma nije se statistički značajno razlikovala kod dva protokola, kao ni broj folikula i embriona ($p > 0,05$). Kod dve bolesnice (17%) došlo je do kliničke trudnoće i terminskog porođaja (statistički značajna razlika). **Zaključak.** Bolesnice sa početno lošim odgovorom u toku dugog protokola stimulacije ovulacije u postupku vantelesne oplodnje imaju značajno poboljšanje uspeha postupka, posmatrano u odnosu na procenat kliničkih trudnoća i porođaja, kada se u protokol stimulacije ovulacije rekombinantnom FSH doda rekombinantni LH.

Ključne reči:
oplodjenja in vitro; luteinizirajući hormon; ovulacija, indukcija.

Abstract

Background/Aim. Two gonadotrophins, two cell theory refers to necessity of both gonadotrophin activities for theca and granulosa cells steroidogenesis of dominant follicle. The aim of this study was to determine the influence of recombinant LH in women qualified as poor responders in the first assisted reproduction procedure (IVF), on fertility results, expressed as percentage of clinical pregnancies. **Method.** The study included 12 women, 35 years and older who were their own controls. The next trial of IVF was with the same dose of recombinant FSH and GnRH agonist, and with the same, long protocol. Recombinant LH was added in the dose of 75 IU from the 2nd to 7th day of the cycle, and 150 IU from the 8th day of the cycle to the aspiration of oocytes. **Results.** Within the two different protocols: there was no significant difference between LH concentration in 8th and 12th day of cycle; there was no significant difference between E₂ concentration on day 2nd and day 8th; there was a significant difference between E₂ concentrations on day 12th; endometrial thickness was not significantly different on the day of aspiration, neither was the number of follicles and embryos. In the two patients, clinical pregnancy was detected (pregnancy rate 17%), and they delivered in term. So, a statistically significant difference between the two protocols was in the rate of clinical pregnancies. **Conclusion.** The patients with low response to a long protocol in IVF procedures had significantly better results according to the clinical pregnancy rate when the recombinant LH was added to recombinant FSH in the stimulation protocol.

Key words:
fertilization in vitro; luteinizing hormone; ovulation induction.

Uvod

Teorija „dva gonadotropina, dve ćelije“ govori o tome da su oba gonadotropina neophodna za odvijanje steroidogeneze u teka i granulosa ćelijama dominantnog folikula.

U ranoj folikularnoj fazi samo teka ćelije imaju receptore za luteinizirajući hormon (LH). U teka ćelijama sintetišu se androgeni pod uticajem LH i prelaze difuzijom u ćelije granulose. U ranoj folikularnoj fazi receptori za folikulostimulišući hormon (FSH), ali ne i za LH, nalaze se na ćelijama granulose. U početku ciklusa, stimulacija sa FSH dovodi do proliferacije i hipertrofije granulose. Na taj način povećava se aktivnost aromataze, odnosno konverzija androgena u estrogene. Folikulostimulišući hormon podstiče sintezu i lučenje inhibina i insulinu sličanog faktora rasta (IGF-1). Oba hormona prelaze u teka ćelije i povećavaju stvaranje androgena. Ćelije granulose stižu receptore za LH sredinom folikularne faze. Kako se rast i sazrevanje folikula približavaju ovulaciji, funkcija granulose sve više je vezana za aktivnost LH. Luteinizujući hormon podržava proces aromatizacije u granulosa ćelijama. Preovulatorno povećanje koncentracije LH zaustavlja rast folikula, transformiše ćelije granulose u luteinske, podstiče nastavak mejoze i sudeluje u procesu ovulacije¹.

U postupcima vantelesne oplodnje koriste se različiti protokoli stimulacije ovulacije. U protokolima se često za stimulaciju ovulacije upotrebljava samo rekombinantni FSH. Sopstveni LH je obično suprimovan analogom GnRH. Stoga, može se postaviti pitanje da li bi, imajući fiziološke procese na umu, dodavanje rekombinantnog LH poboljšalo efikasnost stimulacije ovulacije i uspešnost postupka vantelesne oplodnje²⁻⁴.

Cilj rada bio je da se utvrdi da li kod žena starijih od 35 godina koje u postupku vantelesne oplodnje spadaju u kategoriju lošeg odgovora, dodavanje rekombinantnog LH protokolu stimulacije ovulacije utiče na ishod postupka, definisan brojem kliničkih trudnoća.

Metode

U ovu studiju bilo je uključeno 12 žena starijih od 35 godina koje su ušle u prvi postupak vantelesne oplodnje. Odabrane su one bolesnice koje su prema odgovoru na stimulaciju ovulacije spadale u grupu sa lošim odgovorom.

Loš odgovor u toku postupka definisan je u skladu sa ustanovljenom praksom i publikacijama iz ove oblasti. Bole-

snice su bile u reproduktivnom dobu života; gonadotropini i estradiol u opsegu normalnih reproduktivnih koncentracija; menstruacijski ciklus uredan; bez endokrinoloških oboljenja; u postupku kontrolisane hiperstimulacije u toku vantelesne oplodnje u jajniku nastaje tri i manje folikula većih od 16 mm⁵.

Prvi postupak *in vitro* fertilizacije (IVF): primenjen je dugi protokol stimulacije ovulacije. Za stimulaciju ovulacije korišćen je rekombinantni FSH. Nijedna od bolesnica nije ostvarila trudnoću u toku prvog postupka.

Drugi postupak IVF (bolesnice su bile same sebi kontrola): u novom pokušaju primenjen je na isti način dugi protokol sa istom dozom analoga; broj jedinica rekombinantnog FSH bio je isti; starom protokolu jedino je dodat rekombinantni LH. Drugi postupak IVF započet je u intervalu od 2–4 meseca posle prvog.

Rekombinantni LH primenjen je u dozi od 75 IU dnevno od 1. do 7. dana ciklusa i 150 IU/L dnevno od 8. dana ciklusa, imajući u vidu da je LH neophodan u prvim danima ciklusa, a da se potreba za LH povećava od 8. dana.

Bazične vrednosti hormona FSH, LH i estradiola (E₂) izmerene su 2. dana ciklusa, pred početak stimulacije ovulacije. Koncentracije E₂ i LH u serumu određene su 8. dana stimulacije ovulacije. Istovremeno je procenjen i rast folikula transvaginalnim ultrazvučnim pregledom. Određivanje hormona i ultrazvučni pregled ponavljani su na dva dana do primene humanog hormonskog gonadotropina (HCG), sledeći uobičajenu kliničku praksu. Uzorci krvi za određivanje hormona uzimani su u jutarnjim satima. Bolesnice su primale terapiju gonadotropinima između 13 i 14 h.

Rezultati su obrađeni statistički *t*-testom za vezane uzorke (poređenje srednjih vrednosti hormona i debljine endometrijuma) i χ^2 testom (poređenje broja folikula, broja embriona i broja trudnoća).

Rezultati

Analizirana su ukupno 24 ciklusa stimulacije ovulacije u toku IVF; 12 ciklusa stimulirano je dugim protokolom uz korišćenje rekombinantnog FSH (po jedan ciklus svake bolesnice); 12 ciklusa stimulirano je dugim protokolom uz korišćenje rekombinantnog FSH i rekombinantnog LH (po jedan ciklus istih bolesnica).

U tabeli 1 prikazane su osnovne karakteristike bolesnica. Prosečna starost, prosečan indeks telesne mase (ITM) i prosečne vrednosti FSH, LH i estradiola pre početka postu-

Tabela 1

Osnovne osobine ispitivanih bolesnica

Protokoli stimulacije	Starost (god.) $\bar{x} \pm SD$	ITM (kg/m ²) $\bar{x} \pm SD$	Bazalne vrednosti FSH (IU/L) $\bar{x} \pm SD$	Bazalne vrednosti LH (IU/L) $\bar{x} \pm SD$	Bazalne vrednosti estradiola (ng/mL) $\bar{x} \pm SD$
Dugi protokol stimulacije	36,5 ± 1,31	26 ± 2,21	9,0 ± 2,65	2,08 ± 0,83	64,9 ± 16
Dugi protokol stimulacije + rekombinantni LH	36,8 ± 1,51	26,3 ± 2,81	9,31 ± 2,36	2,12 ± 0,83	57,7 ± 10

\bar{x} – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; ITM – indeks telesne mase; FSH – folikulostimulišući hormon; LH – luteinizirajući hormon

paka vantelesne oplodnje nisu se statistički značajno razlikovale u 1. i 2. ciklusu stimulacije ($p > 0,05$). Vrednosti LH u krvi neposredno pre početka 1. i 2. pokušaja stimulacije ovulacije, isključivale su uticaj razlike u sopstvenom LH na posmatrane rezultate.

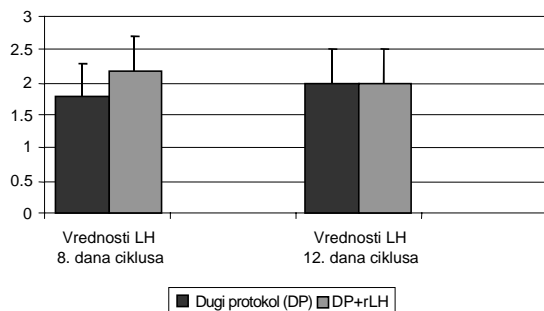
Pojedinačne vrednosti LH prikazane su za svaku bolesnicu u toku dva različita postupka stimulacije ovulacije, 8. i 12. dana ciklusa (tabela 2). Vrednosti LH nisu se značajno

Debljina endometrijuma nije se statistički značajno razlikovala kod oba načina stimulacije ($p > 0,05$). Nije se razlikovao ni broj folikula, niti broj embriona ($p > 0,05$) (slika 3). Kod dve bolesnice (17%) došlo je do kliničkih trudnoća u toku postupka kome je dodat rekombinantni LH. Obe su se porodile u terminu. Ovo jeste statistički značajna razlika u odnosu na prvi postupak. Prema rezultatima studije, žene imaju značajno poboljšanje stope kli-

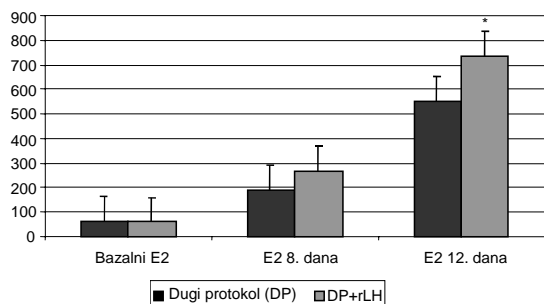
Tabela 2
Koncentracije luteinizirajućeg hormona (LH) kod svih bolesnica u toku 1. i 2. ciklusa vantelesne oplodnje

Redni broj bolesnica	LH - 8. dan (IU/L)		LH - 12. dan (IU/L)	
	1. ciklus	2. ciklus	1. ciklus	2. ciklus
1.	1,0	1,8	1,1	2,5
2.	2,1	2,4	2,8	2,5
3.	1,2	1,5	2,4	3,1
4.	0,7	0,9	4,2	1,2
5.	4,1	4,5	0,8	1,1
6.	2,5	2,1	2,2	0,9
7.	1,5	1,1	2,4	0,8
8.	1,8	2,0	0,7	3,1
9.	1,4	1,5	2,1	1,2
10.	1,2	1,6	1,1	4,2
11.	1,1	2,5	3,2	1,2
12.	2,1	2,9	1,1	1,9

razlikovale u toku dva različita postupka stimulacije, ni 8. niti 12. dana ciklusa ($p > 0,05$) (slika 1). Nije bilo značajne razlike bazalnih vrednosti E_2 kada se porede dva različita postupka stimulacije, kao ni vrednosti E_2 osmog dana ciklusa. Međutim, pronađena je statistički visokoznačajna razlika u vrednostima E_2 dvanaestog dana stimulacije ($p = 0,02$) (slika 2). Vrednosti estradiola bile su značajno veće u grupi koja je stimulirana sa oba rekombinantna gonadotropina.

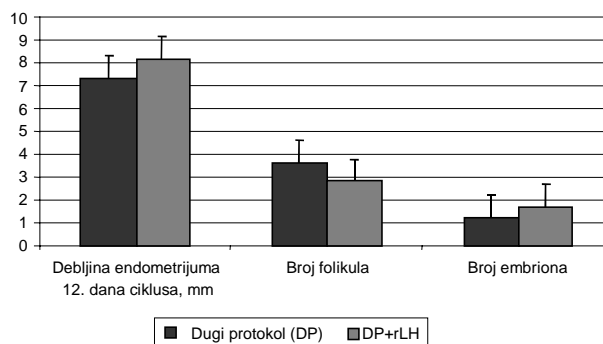


Sl. 1 – Prosečne vrednosti luteinizirajućeg hormona (LH, IU/L) 8. i 12. dana stimulisnog ciklusa



Sl. 2 – Prosečne vrednosti estradiola (E_2 , ng/L) na početku, 8. i 12. dana stimulisnog ciklusa (* $p = 0,02$ vs DP)

ničkih trudnoća i porođaja u postupku u toku kojeg je dodat rekombinantni LH.



Sl. 3 – Prosečna debljina endometrijuma 12. dana stimulisnog ciklusa, prosečan broj folikula i prosečan broj embriona

Diskusija

Dobijeni rezultati pokazuju da dodavanje rekombinantnog LH poboljšava ishod postupka vantelesne oplodnje u određenoj grupi bolesnica, odabranoj po odgovarajućim kriterijumima. Povećanje broja kliničkih trudnoća dogodilo se nezavisno od koncentracije LH u krvi u toku postupka (koncentracija LH nije se značajno razlikovala u dva postupka).

Cilj ove studije nije bio da se razjasne mehanizmi kojima dodavanje rekombinantnog LH menja ishod postupka. Međutim, podaci i statistička analiza koja je urađena dozvoljavaju diskusiju o pojedinim bitnim faktorima.

Poluživot urinarnog menopauznog LH mnogo je kraći nego urinarnog menopauznog FSH, a poluživot rekombinantnog LH iznosi samo nekoliko minuta. Dnevne doze re-

kombinantnog LH od 75 IU i 150 IU ne menjaju koncentracije LH u krvi, ali utiču na folikulogenezu. Tek dnevna doza od 225 IU menja koncentracije LH u krvi bolesnica ⁶. Rezultati naše studije, koji pokazuju nepromenjenju koncentraciju LH u krvi posle dodavanja rekombinantnog LH, u skladu su sa citiranim studijom.

Kod većine žena u postupku IVF još uvek postoji lučnije sopstvenog LH i pored supresije analogom GnRH. Kod nekih žena količina sopstvenog LH nije dovoljna da podrži kvalitetnu folikulogenezu i kod ovih žena bi primena rekombinantnog LH imala opravdanja. Za sada nije definisana tačna i klinički upotrebljiva koncentracija LH u krvi (prag vrednost), koja obavezuje na dodavanje lekova koji sadrže LH. U studijama se pominju prag vrednosti LH od 0,8 IU/L, 1 IU/L i 1,2 IU/L ⁷. Bolesnice iz ove studije imali su i prosečnu i pojedinačne vrednosti LH iznad pomenutih prag vrednosti u oba pokušaja.

Metaanalize primene rekombinantnog LH nisu pokazale da se ishod postupka vantelesne oplodnje kod zdravih normogonadotropnih žena, starih između 25 i 35 godina, značajno poboljšao kada se terapiji doda LH. Međutim, preporuka je da se uradi više randomiziranih kontrolisanih studija u ovoj oblasti, jer je broj bolesnica bio mali, ali postoji tendencija ka boljem ishodu, posebno ka manjem broju spontanijih pobačaja ⁸.

Posle 35. godine značajno opada fertilitet: pored smanjenja broja jajnih ćelija postoji i značajna promena kvaliteta jajnih ćelija. Naši rezultati pokazuju da kod ove populacije primena rekombinantnog LH može biti značajna. Broj bolesnica u studiji nije bio veliki, ali rezultati ipak ukazuju na poboljšanje kvaliteta folikulogeneze (više prosečne vrednosti

estradiola kod bolesnica koje su dobijale rekombinantni LH) i poboljšanje kvaliteta jajnih ćelija i embriona (veći broj trudnoća uz sličan broj jajnih ćelija i embriona). Naši rezultati u skladu su sa rezultatima studija koje govore o poboljšanju ishoda postupaka vantelesne oplodnje kod starijih žena, ukoliko se u standardne protokole sa rekombinantnim FSH doda i rekombinantni LH ⁹.

U bazičnom istraživanju urađenom na makaka majmunima izvedeni su slični zaključci. Studija se bavila razvojnim potencijalom embriona iz protokola GnRh antagonist/rekombinantni FSH i protokola GnRH antagonist/rekombinantni FSH i LH. Razlika između embriona iz ova dva različita načina stimulacije je značajna – u vijabilnosti embriona posle odmrzavanja (56% vs 78%), u brzini razvoja blastociste u kulturi i posebno u stopi trudnoća (1 od 8 embriona i 2 od 3 embriona) ¹⁰.

Imajući u vidu fiziološka zbivanja, odlučili smo se za primenu rekombinantnog LH od samog početka stimulacije. Imajući u vidu jednu od retkih randomiziranih kliničkih studija dozne zavisnosti efekata terapije odlučili smo se za povećanje doze od 8. dana ciklusa na 150 IU/L ¹¹.

Zaključak

Bolesnice starije od 35 godina, sa lošim odgovorom u toku dugog protokola stimulacije ovulacije u postupku vantelesne oplodnje, značajno poboljšavaju rezultate u toku postupka, posmatrano u odnosu na procenat kliničkih trudnoća i porođaja, kada se u protokol stimulacije ovulacije uz rekombinantni FSH doda i rekombinantni LH.

L I T E R A T U R A

- Hall EJ. Neuroendocrine control of the menstrual cycle. In: Strauss JF, Barbieri RL, editors. Yen and Jaffe's reproductive endocrinology. Philadelphia: Elsevier; 2004. p. 195–213.
- De Placido G, Alviggi C, Mollo A, Strina I, Ranieri A, Alviggi E. Effects of recombinant Lh (rLH) supplementation during controlled ovarian hyperstimulation (COH) in normogonadotrophic women with an initial inadequate response to recombinant FSH (rFSH) after pituitary downregulation. Clin Endocrinol 2004; 60(5): 637–43.
- Esposito MA, Barnhart KT, Contifaris C, Patrizio P. Role of periovulatory luteinizing hormone concentrations during assisted reproductive technology cycles stimulated exclusively with recombinant follicle-stimulating hormone. Fertil Steril 2001; 75(3): 520–6.
- Bear G, Loumaye E. Comparison of recombinant human luteinizing hormone (r-hLH) and human menopausal gonadotropin (hMG) in assisted reproductive technology. Curr Med Res Opin 2003; 19(2): 83–8.
- Tarlatzis BC, Zepiridis L, Grimbizis G, Bonitis J. Clinical management of low ovarian response to stimulation for IVF: a systemic review. Hum Reprod Update 2003; 9(1): 61–76.
- The European Recombinant Human LH Study Group. Recombinant human luteinizing hormone (LH) to support recombinant human follicle stimulating hormone (FSH)-induced follicular development in LH and FSH deficient anovulatory women: a dose-finding study. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(5): 1507–14.
- Humaidan P. Effects of recombinant LH supplementation in women undergoing assisted reproduction with GnRh agonist down-regulation and stimulation with recombinant FSH: an opening study. Reprod BioMed online 2004; 8(6): 635–64.
- Mochtar MH, Van der Veen F, Ziech M, van Wely M. Recombinant Luteinizing Hormone (rLH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. Cochrane Database Syst Rev 2007; 18(2): CD005070.
- Gomez-Palomaris JL, Acevedo-Martin B, Andres L. LH improves early follicular recruitment in women over 38 years old. Reprod BioMed online 2005; 11(4): 409–14.
- Weston AM, Zelinski-Wooten MB, Hutchinson JS. Developmental potential of embryos produced by in vitro fertilization from gonadotrophin releasing hormone antagonist treated macaques stimulated with recombinant human follicle stimulating hormone alone or in combination with luteinizing hormone. Hum Reprod 1996; 11(3): 608–13.
- De Placido G, Alviggi C, Perino A, Strina I, Lisi F, Fasolino A, et al. Recombinant human LH supplementation versus recombinant human FSH (rFSH) step-up protocol during controlled ovarian stimulation in normogonadotropic women with initial inadequate ovarian response to rFSH. A multicentre, prospective, randomized controlled trial. Hum Reprod 2005; 20(2): 390–6.

Primljen 30. IV 2009.
Revidiran 9. II 2010.
Prihvaćen 26. II 2010.



Oxidative stress, hemoglobin content, superoxide dismutase and catalase activity influenced by sulphur baths and mud packs in patients with osteoarthritis

Uticaj sumpornih kupki i pakovanja blata na oksidativni stres, sadržaj hemoglobina i aktivnost superoksid-dismutaze i katalaze kod bolesnika sa osteoartritisom

Aleksandar Jokić*, Nikola Sremčević*, Zeki Karagülle†, Tatjana Pekmezović‡, Vukosava Davidović§

*Specialized Hospital for Rehabilitation, Banja Koviljača Spa, Serbia; †Istanbul University, School of Medicine, Department of Medical Ecology and Hydroclimatology, Istanbul, Turkey; ‡Belgrade University, §School of Medicine, Institute of Epidemiology, §Faculty of Biology, Institute for Physiology and Biochemistry, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. It is well-known that sulphur baths and mud packs demonstrate beneficial effects on patients suffering from degenerative knee and hip osteoarthritis (OA) through the increased activity of protective antioxidant enzymes. The aim of this study was to assess lipid peroxidation level, *i.e.* malondialdehyde concentration, in individuals with knee and/or hip osteoarthritis (OA), as well as to determine the influence of sulphur baths and mud packs application on the activity of superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in order to minimize or eliminate excessive free radical species production (oxidative stress). **Methods.** Thirty one patients with knee and/or hip OA of both sexes were included in the study. All OA patients received mud pack and sulphur bath for 20 minutes a day, for 6 consecutive days a week, over 3 weeks. Blood lipid peroxidation, *i.e.* malondialdehyde concentration, superoxide dismutase and catalase activity were measured spectrophotometrically, before, on day 5 during the treatment and at the end of spa cure. Healthy volunteers ($n = 31$) were the controls. **Results.** The sulphur baths and mud packs treat-

ment of OA patients caused a significant decrease in plasma malondialdehyde concentration compared to the controls ($p < 0.001$). The mean SOD activity before the therapy was 1 836.24 U/gHb, on day 5 it rose to 1 942.15 U/gHb and after the spa cure dropped to 1 745.98 U/gHb. Catalase activity before the therapy was 20.56 kU/gHb and at the end of the therapy decreased to 16.16 kU/gHb. The difference in catalase activity before and after the therapy was significant ($p < 0.001$), and also significant as compared to control ($p < 0.001$). At the end of the treatment significant increase of hemoglobin level and significant decrease of pain intensity were noticed. **Conclusion.** A combined 3-week treatment by sulphur bath and mud packs led to a significant decrease of lipid peroxidation in plasma, as well as pain intensity in the patients with OA. These changes were associated with changes in plasma activity of SOD and CAT and a significant increase of hemoglobin level suggesting their role in beneficial effect of spa therapy in the patients with OA.

Key words: osteoarthritis; baths; sulfur; mud therapy; oxidative stress.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Poznato je da sumporne kupke i pakovanja blata imaju povoljno delovanje kod bolesnika sa osteoartritisom (OA) kolena i kuka zahvaljujući povišenoj aktivnosti antioksidantnih zaštitnih enzima. Cilj ove studije bio je praćenje nivoa lipidne peroksidacije, tj. koncentracije malondialdehida, kod bolesnika sa osteoartritisom (OA) kolena i/ili kuka, kao i utvrđivanje uticaja sumporne kupke i blatnog pakovanja na aktivnost superoksid-dismutaze (SOD) i katalaze (CAT) sa ciljem da ublaže ili eliminiše ok-

sidativni stres. **Metode.** Bolesnici sa OA kolena i/ili kuka oba pola ($n = 31$) bili su uključeni u studiju. Svi bolesnici dobijali su blatna pakovanja i sumporne kupke 20 minuta dnevno, šest dana u nedelji, ukupno tri nedelje. Nivo lipidne peroksidacije u krvi, tj. koncentracija malondialdehida, aktivnost superoksid-dismutaze i katalaze mereni su spektrofotometrijski, pre tretmana, petog dana lečenja i na kraju tretmana. Kontrolnu grupu činile su 33 zdrave osoba. **Rezultati.** Tretman blatnim pakovanjima i sumpornim kupkama kod bolesnika sa OA izazvao je značajno sniženje koncentracije malondialdehida u plazmi u poređenju sa

kontrolnom grupom ($p < 0,001$). Prosečna vrednost aktivnosti SOD bila je 1 836,24 IJ/gHb pre početka tretmana, 5. dana porasla je na 1 942,15 IJ/gHb i nakon *spa* tretmana opala na 1 745,98 IJ/gHb. Aktivnost katalaze pre terapija bila je 20,56 kIJ/gHb, a na kraju tretmana 16,16 kIJ/gHb. Razlika u aktivnosti katalaze pre i posle terapije bila je značajna ($p < 0,001$), a takođe je značajna i u poređenju sa kontrolnom grupom ($p < 0,001$). Na kraju lečenja došlo je do značajnog porasta nivoa hemoglobina i značajnog smanjenja bola i povećanje obima pokreta u zahvaćenom zglobu. **Zaključak.** Sumporne kupke u kombinaciji sa pa-

kovanjima blata tokom tronedeljnog tretmana dovele su do značajnog smanjenja stepena lipidne peroksidacije u plazmi i smanjenja intenziteta bola kod obolelih od OA. Ovo je bilo praćeno promenama u aktivnosti antioksidantnih enzima, SOD i CAT i porastom nivoa hemoglobina, što ukazuje na njihovu ulogu u postignutom terapijskom efektu banjskog treatmenta.

Ključne reči: osteoarthritis; kupke; sumpor; lečenje blatom; stres, oksidativni.

Introduction

Osteoarthritis (OA) has been known to be a common disease of aged people¹⁻³ almost from time immemorial⁴. In fact, it is as old as mankind. As, the most common form of arthrosis, it is seen not only in human populations but nearly in all vertebrates and even in dinosaurs. In spite of this, the etiology and exact mechanism of OA initiation and development are still not fully understood⁵⁻⁸. As a matter of fact, OA etiology is multifactorial⁹. Some of these factors are aging *per se*¹⁰, gender, local biomechanical influences as well as genetic anomalies, injuries, focal lesions and metabolic disorders¹¹. In relation to this, a few studies have reported involvement of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS), *ie* oxidative stress, in OA development¹²⁻¹⁴. In addition, one of the possible mechanisms in OA development was thought to be related to excessive free radical production and/or diminished capacity of antioxidative protection^{15,16}. However, Hallivell and Gutteridge's list of the conditions in which ROS/RNS are implicated does not contain degenerative osteoarthritis, but rheumatoid one only¹⁷. Tiku et al.¹³ have found that reactive oxygen species are involved in aging process and in the pathogenesis of osteoarthritis. Henrotin et al.¹² claim that ROS production has been found to increase in patients with OA. On the contrary, Mazzetti et al.¹⁸ reported that chondrocytes from patients with OA produced higher level of nitric oxide (NO) in comparison with rheumatoid arthritis patients. From the above mentioned it is not fully clear whether in patients with OA oxidative stress occurs or not. If it occurs, the question arises whether ROS or RNS play predominant role in causing oxidative stress. Currently, it is considered that mainly hydroxyl radical (HO^\cdot), superoxide anion radical (O_2^\cdot), hydrogen peroxide (H_2O_2), (NO) and peroxynitrite (ONOO-) excessive formation in the body are involved in inflammatory arthritis only or might be in OA. In any case, it should be established which kind of treatment should be applied: drugs, surgery or *spa* therapy. It seems that Ekmekciogly et al.¹⁹ and Scheidleder et al.²⁰ were the first or among the first to demonstrate beneficial effects of sulphur baths and mud packs on patients suffering from degenerative knee and hip osteoarthritis in which ROS/RNS are implicated. According to their findings it is achieved by sulphur baths through the increased activity of antioxidant protective enzymes.

Ubiquitous free radical production occurs continuously in all living cells mainly as a byproduct of aerobic metabolism and under physiological circumstances being counterbalanced by cellular antioxidant system. Therefore, under normal conditions free radical level does not exceed defense cells capacity. Excessive free radical formation, originating either from endogenous or exogenous sources, leads to oxidative stress damaging tissues, lipids, carbohydrates, proteins and DNA. The damage is minimized or stopped by antioxidant defense activation in one of the three ways: preventing free radicals' production, scavenging excessive radicals and/or accelerating radicals' decomposition¹⁵.

Thus, the aim of the present study was to assess whether in patients with degenerative knee and/or hip osteoarthritis oxidative stress occurs and to investigate if balneotherapeutic sulphur baths and mud packs combined may influence the patients' oxidative stress status through antioxidant protective enzymes activation.

It is common to assess balneological reaction in the first week of the treatment with sulphur baths²¹.

Methods

Thirty one patients with knee and/or hip osteoarthritis of both sexes participated in the randomized controlled study. The patients were diagnosed according to the American College of Rheumatology criteria^{22,23}. The group comprised 20 women (64.5%) with the mean age of 55.0 years, and 11 men (35.5%) with the mean age of 56.18 years. None of them had inflammatory arthritis, cancer, coronary heart disease, diabetes mellitus or any other disease which could have been associated with the increased oxidative stress. Blood samples were taken by venipuncture before the beginning and at the end of *spa* therapy as well as on the day 5 during the therapy for the assay of lipid peroxidation (malondialdehyde), Copper-Zinc superoxide dismutase (CuZn-SOD) and catalase (CAT) activity.

The extent of the peroxidative reaction in plasma was determined by measuring malonyldialdehyde (MDA) concentration (prepared in 50 mM Tris- HCl buffer, pH = 7.4 in a ratio of 1:50) by the modified thiobarbituric acid method without stimulation of peroxidative processes with Fe^{2+} and ascorbate²⁴.

Superoxide dismutase (SOD) activity was determined by the adrenaline method of Misra and Fridovich²⁵, based on

the spectrophotometrical measurement of the degree of adrenaline auto-oxidation inhibition by SOD contained in the examined samples. Total specific SOD activity and that of MnSOD (after CuZnSOD inhibition with potassium cyanide - KCN) were measured, and then CuZnSOD activity was calculated. Catalase was measured spectrophotometrically by the method of Beutler²⁶, based on the rate of hydrogen peroxide degradation by the action of CAT contained in the examined samples.

Besides, red blood cells count, hematocrit, hemoglobin content, the mean corpuscular volume index (MCV), the mean corpuscular hemoglobin (MCH) and the mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) were determined. Hematologic parameters were measured using an Autolyser 808.

The protocol of balneotherapeutic treatment was as follows. All OA patients received mud pack and sulphur bath for 20 minutes a day, 6 consecutive days a week, over 3 weeks. Namely, each patient received mud pack followed by sulphur bath on the same day. The application of hot native mineral mud pack of 42°C lasted for 20 minutes. After that, with mineral water rinsed patients went into individual bath-like pool containing native thermomineral sulphurous water, the temperature of which was adjusted individually according to patient's wish (32–34°C).

The study protocol was approved by the Ethics Committee of our institution and each participant signed a consent.

As controls served thirty three healthy volunteers, 19 (61.2%) males with the mean age of 53.31 years and 14 (38.8%) women with the mean age of 52.28 years. They were age-matched with the patients so that the mean age of the patients group was 55.42 years, whereas that of the control was 52.88 years. All blood analyses done in the controls were the same as in the treated patients.

Data values are presented as the mean \pm standard deviation. For statistical analysis Student *t*-test and Fisher exact test were used. The values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

Results

A sulphur baths and mud packs combination produced malondialdehyde concentration decrease in patients with knee and hip OA (Figure 1). This decrease was statistically significant ($p < 0.001$), as compared to the controls. The mean value in patients after the therapy was 8.16 $\mu\text{M}/\text{mL}$, while in controls it was 9.19 $\mu\text{M}/\text{mL}$. Balneotherapeutic treatment affects the antioxidant status of patients with degenerative OA. The activities of superoxide dismutase and catalase, which inhibit lipid peroxidation, were changed characteristically, which was obvious not only at the end of spa therapy but also during the therapy itself. The mean blood SOD activity before the therapy was 1836.47 U/gHb. On day 5 during the therapy SOD activity was increased to 1942.15 U/gHb. At the end of spa cure SOD activity was lower than before the therapy (Figure 2). The difference in the activity before and after the treatment as compared to the

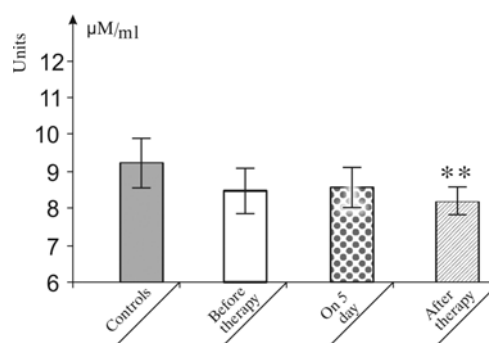


Fig. 1 – Malondialdehyde concentration ($\bar{x} \pm \text{SD}$) in the controls and in the patients group before and after the sulphur baths therapy and on the day 5 during the therapy

* $p < 0.001$ vs controls (Student's *t*-test)

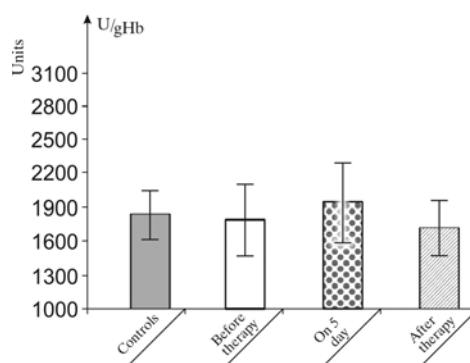


Fig. 2 – Superoxide dismutase activity ($\bar{x} \pm \text{SD}$) in the controls and the patients group before and after the sulphur baths therapy and on the day 5 during the therapy

controls was at the limit of significance. In contrast to SOD, catalase activity was the highest before the beginning of the therapy. It was higher than in controls but the difference was not significant. Before the therapy catalase activity was 20.56 kU/gHb, whereas in controls it was 18.54 kU/gHb. On the day 5 catalase activity was decreased. At the end of spa therapy it was lowered to 16.16 kU/gHb (Figure 3). This decrease was statistically highly significant ($p < 0.001$) as compared to that before the treatment and the controls. In the controls hemoglobin content was 13.62 g/dL, whereas in the patients before the balneotherapeutic treatment it amounted to 12.97 g/dL, the difference being significant ($p < 0.01$, *t*-test, Figure 4). On the day 5 of sulphur bath Hb concentration rose to 13.19 g/dl and at the end of the therapy it was 13.62 g/dL. The difference before and after the spa cure was significant ($p < 0.001$). In the patients' blood the mean red blood cell count was lower than in controls and the decrease was significant. In the course of spa therapy on the day 5 the number of circulating red blood cells was increased. At the end of the therapy the increase was higher than before the treatment and the difference was significant ($p < 0.001$).

The mean corpuscular hemoglobin (MCH) in the patients was lower than in the controls, but without statistical significance. In the course of the treatment MCH rose and at the end of spa cure it was 29.44 pg. This increase in respect to MCH value before the therapy was statistically significant ($p < 0.001$).

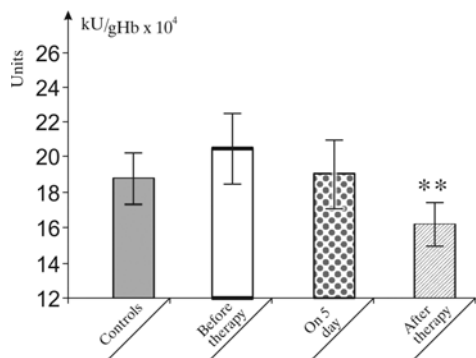


Fig. 3 – Catalase activity ($\bar{x} \pm SD$) in the controls and in the patients group before and after the sulphur baths therapy and on the day 5 during the therapy

* $p < 0.001$ vs before the therapy and controls

At the end of the treatment we noticed a significant decrease of pain intensity ($p < 0.001$) (Figure 6) and increasing a range of motion in the joints.

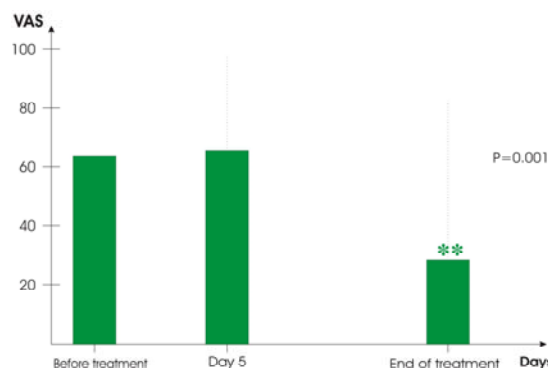


Fig. 6 – Pain intensity in the patients before and after the sulphur baths therapy and on the day 5 during the therapy.

* $p < 0.001$ vs before the therapy; VAS – Visual Analogue Scale

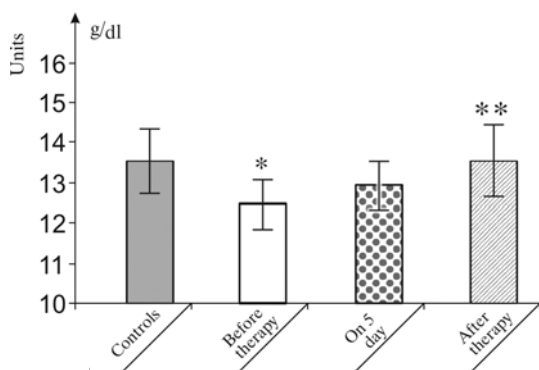


Fig. 4 – Hemoglobin level ($\bar{x} \pm SD$) in the controls and in the patients group before and after the sulphur baths therapy and on day 5 during the therapy

* $p < 0.01$ vs controls
** $p < 0.001$ vs before the therapy

Discussion

Despite a long balneotherapy use, at least since Roman times²⁷, in musculoskeletal and other disorders treatment²⁸⁻³⁰ the precise mechanism of beneficial effects of spa therapy remains unclarified yet³¹. After it has been found that free radicals may be involved in many diseases, including rheumatoid ones, either as a cause or as a consequence^{32,33} new data on defense mechanisms were obtained thanks to the application of spa therapy³⁴.

Now it is known that several factors play an important role in the mechanism of favorable effect of spa therapy in patients with OA. They are mineral water temperature *per se*³⁵, chemical composition, *ie* mineral content of the given water spring³⁶, mineral water radioactivity³⁷, resort environment and other known and unknown influences. From the physiological point of view, temperature of spring water affects patients beneficially in several ways. First of all, balneotherapeutic heat application induces vasodilatation³⁵ and consequently an increased blood flow as a natural physiological response. The increased blood flow ensures a better oxygen supply of injured or inflamed tissues³⁸. In this way local tissues hypoxia is diminished or eventually eliminated³⁹. Maintaining such a high flow level, the harmful metabolic products, including excessive free radical species, will be removed at a faster rate. Free radical removal and better tissues oxygenation support fast cells repair. Another possible mechanism by which a spa therapy temperature-related beneficial effect(s) is accomplished may be, at least partly, heat-shock proteins production. It is known that heat-shock proteins appear in response to elevated temperature⁴⁰. They are linked to the increased SOD and catalase activities that assist the favorable effect(s) of spa treatment in OA. Otherwise, under certain circumstances or stresses some other molecular chaperones appear. Chaperones are essential in various phases of cellular metabolism, synthesis, maturation, stabilization of an unstable protein conformation, correct refold of proteins and cell survival⁴⁰.

The mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) before the therapy was lower than in the controls. It rose during the therapy and after a 3-week treatment it was statistically significantly higher than before the spa cure ($p < 0.001$) (Figure 5).

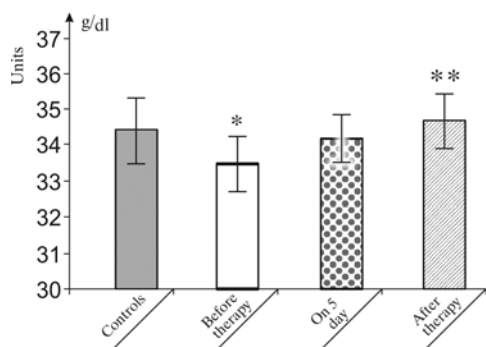


Fig. 5 – Mean corpuscular hemoglobin concentration ($\bar{x} \pm SD$) in the controls and in the patients group before and after the sulphur baths therapy and on the day 5 during the therapy

** $p < 0.001$ vs before the therapy

Our results showed that a thermal sulphur baths and mud packs combination enhanced the antioxidant function such as the activities of SOD and catalase, which inhibit lipid peroxidation. According to our best knowledge we have not found published data that SOD and CAT activity were changed in patients suffering from knee and hip OA, in the course of combined sulphur baths and mud packs treatment itself (day 5), which we did. Different trend and level of SOD and CAT, observed on the day 5 in our trial, indicate the importance of such a finding. It would be important for two main reasons. Firstly, it might contribute to a better understanding of the mechanisms of antioxidant protection enzymes. Secondly, it might be possible to determine more reliable minimum or optimum spa cure duration, at least for certain cases. It could have socioeconomic aspect.

Free radicals tissue damages may be minimized or even prevented by an optimal function of antioxidant defense system. An essential component of antioxidant enzymes is sulphur that contributes remarkably to their antioxidative potential^{19,20,36}. In connection with this sulphur and sulphur containing compounds have been used for therapeutic purposes, particularly in the treatment of musculoskeletal disorders for centuries. Hence, Hildebrandt and Gutenbrunner³⁶ demonstrated sulphide penetration through the skin during sulphur bath therapy but further transdermal sulphide metabolism was not elucidated. In the meantime sulphite importance in antioxidative mechanism has been described by Beinert⁴¹ and Mitsuhashi et al.⁴². Furthermore, Scheidleder et al.²⁰ pointed out advantageous effects of sulphur drinking cures on the antioxidative defense system and on the decrease of the peroxide level.

Karagülle et al.⁴³ showed that thermal sulphur baths have an anti-inflammatory effect on the experimental arthritis in rats. Rizzo R et al.⁴⁴ have found that sulphur concentration in arthritic tissue is reduced to about one-third with respect to that in normal tissue. Recently, McCartney et al.⁴⁵ demonstrated potent scavenging properties of hemoglobin for NO nitrate and nitrite, so affecting the development and severity of arthritis. Not only did hemoglobin deplete endogenous level of NO metabolite but significantly ameliorated the arthritic lesions in experimental animals. The increased hemoglobin level during sulphur bath therapy may have the same function.

According to Ekmekciogly et al.¹⁹ a 3-week sulphur baths therapy reduced oxidative stress, expressed in a 17.2% decline in peroxide concentration and also in a significant decrease in SOD and glutathione peroxidase activity in patients with degenerative OA. Our results are in accordance with those reported by Ekmekciogly et al.¹⁹. Namely, we found a decrease of lipid peroxidation (MDA plasma level),

as well as lowered SOD and catalase activity after a 3-week of combined sulphur baths and mud packs therapy. They interpreted their findings as a consequence of a reduced oxidative stress in the course of sulphur therapy that led to a lower expression of free radicals scavenging enzymes. On the basis of our results, the given explanation is reasonable and probably the most acceptable. Anyway, these data do offer further insight into the mechanism of sulphur bath therapy.

Similar results in decreasing SOD and CAT activity have been reported by Bender et al.⁴⁶.

The increased number of circulating red blood cells and MCHC in the patients' blood during sulphur baths and mud packs application, as well as at the end of the spa therapy is not easy to explain. Without further investigation it is difficult to say with certainty whether this increase originates from blood redistribution or from erythropoiesis stimulation. One of the strongest stimuli for erythropoietin formation regulating erythropoiesis is oxygen demand or hypoxia. Besides, erythropoietin is influenced by sex hormone, *ie* androgen⁴⁰. Thus, testosterone stimulates erythropoietin formation and release. It may in part account for the higher red blood cells count in adult males. On this basis there are two presumptions. Koviļjača Spa, formerly known as a Royal Spa, is located in the western Serbia, at low altitudes of about 126 m above the sea level. At that altitude barometric pressure and atmospheric oxygen partial pressure (pO₂) are within normal range, so that the effect of so-called hypoxic hypoxia (altitude hypoxia) as a cause of erythropoiesis stimulus, is ruled out. Therefore, other possible factors and presumptions remain. Considering that osteoarthritis is a chronic disease some degree of local tissue hypoxia may be present. It might be that sulphur, from sulphur baths, after penetrating the skin interacts with antioxidant protection enzymes seemingly potentiating their capacity or it is incorporated in some thiol compounds. It, along with tissue hypoxia, might contribute to hemoglobin increase which is a potent NO scavenger. Notably, the potentiation of mild radioactivity from Koviļjača Spa mineral water on erythropoiesis directly or indirectly via sex hormone activity cannot be excluded.

Conclusion

A combined 3-week treatment by sulphur bath and mud packs led to a significant decrease of lipid peroxidation in plasma, as well as pain intensity in the patients with OA. These changes were associated with changes in plasma activity of SOD and CAT and a significant increase of hemoglobin level suggesting their role in beneficial effect of spa therapy in the patients with OA.

R E F E R E N C E S

1. *Loeser RF Jr.* Aging and the etiopathogenesis and treatment of osteoarthritis. *Rheum Dis Clin Nort Am* 2000; 26(3): 547–67.
2. *Martin JA, Buckwalter JA.* Aging, articular cartilage chondrocyte senescence and osteoarthritis. *Biogeront* 2002; 3(5): 257–64.
3. *Carrington JL.* Aging bone and cartilage: cross-cutting issues. *Biochem Biophys Res Comm* 2005; 328(3): 700–8.
4. *Tishler M, Rosenberg O, Levy O, Elias I, Amit-Vazina M.* The effect of balneotherapy on osteoarthritis. Is an intermittent regimen effective? *Eur J Intern Med* 2004; 15: 93–6.

5. *Ginette RS, Sharon O, Ionescu M, Robin P.* The Pathobiology of local lesion development in aging human articular cartilage and molecular matrix changes characteristic of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 1261–70.
6. *Tiku ML, Shab R, Allison GT.* Evidence linking chondrocyte lipid peroxidation to cartilage matrix protein degradation. Possible role in cartilage aging and the pathogenesis of osteoarthritis. *J Biol Chem* 2000; 275: 20069–76.
7. *Yudoh K, Nguyen T, Nakamura H, Hongo-Masuko K, Kato T, Nishioka K.* Potential involvement of oxidative stress in cartilage senescence and development of osteoarthritis: oxidative stress induces chondrocyte telomere instability and downregulation of chondrocyte function. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: R380–91.
8. *Finkel T, Holbrook NJ.* Oxidants oxidative stress and the biology of aging. *Nature* 2000; 408: 239–47.
9. *Felson DT, Zhang Y.* An update on the epidemiology of knee and hip osteoarthritis with a view to prevention. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1343–55.
10. *Beal MF.* Oxidatively modified proteins in aging and disease. *Free Radic Biol Med* 2002; 32: 797–803.
11. *Martin A, Brown T, Heiner A, Buckwalter J.* Post-traumatic osteoarthritis: the role of accelerated chondrocyte senescence. *Biorheol* 2004; 41: 479–91.
12. *Henrotin YE, Bruckner P, Pujol JP.* The role of reactive oxygen species in homeostasis and degradation of cartilage. *Osteoarthritis Cartilage* 2003; 11: 747–55.
13. *Tiku ML, Gupta S, Deshmukh DR.* Aggrecan degradation in chondrocytes is mediated by reactive oxygen species and protected by antioxidants. *Free Radic Res* 1999; 30: 395–405.
14. *Del Carlo M Jr, Loeser RF.* Nitric oxide-mediated chondrocyte cell death requires the generation of additional reactive oxygen species. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 394–403.
15. *Young IS, Woodside JV.* Antioxidants in health and disease. *J Clin Pathol* 2001; 54:176–86.
16. *Del Carlo M Jr, Loeser R.* Increased oxidative stress with aging reduces chondrocyte survival. *Arthritis Rheumatism* 2003; 48, 3419–30.
17. *Hallivell B, Gutteridge J.* Free radicals in Biology and Medicine. 3rd ed. Oxford: University Press; 1999.
18. *Mazzetti I, Grigolo R, Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, Roseti L, et al.* Differential roles of nitric oxide and oxygen radicals in chondrocytes affected by osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Sci (Lond)* 2001; 101: 593–9.
19. *Ekmekecioglu C, Strauss-Blasche G, Holzger F, Markth W.* Effect of sulfur baths on antioxidative defence systems, peroxide concentrations and lipid levels in patients with degenerative osteoarthritis. *Forsch Komplementmed Klass Natheilkd* 2002; 9: 216–20.
20. *Scheidleder B, Holzger F, Markth W.* Einfluss von schwefeltrinkkuren auf parameter des lipidstoffwechsels, den antioxidativen status und die konzentration von peroxiden bei kurpatienten. *Forsch Komplementmed Klass Natheilkd* 2000; 7: 75–8.
21. *Jovanović T, Janjić M, Popović G, Conić S.* Balneoclimatology. Beograd: CIBIF 1996. p. 67. (Serbian)
22. *Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al.* The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hip. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 505–14.
23. *Altman R, Asch E, Bloch D, Bole G, Borenstein D, Brandt K, et al.* Development of criteria for classification and reporting of osteoarthritis of the knee. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 1039–49.
24. *Andreeva LI, Kogemiakin L, Kisbkun A.* Modification of lipid peroxidation definition method according to the reaction with thiobarbituric acid. *Lab Delo* 1988; 11: 41–3.
25. *Misra HP, Fridovich I.* The role of superoxide anion in the anti-oxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *J Biol Chem* 1972; 247: 3170–5.
26. *Beutler E.* Catalase. In: *Beutler E*, editor. Red cell metabolism: a manual of biochemical methods. New York: Grune and Stratton; 1982. pp. 105–6.
27. *Nguyen M, Revel M, Dougados M.* Prolonged effects of 3 week therapy in a spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis: follow-up after 6 months. A randomized controlled trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 77–81.
28. *Sukenik S.* Balneotherapy for rheumatic diseases at the Dead Sea area. *Isr J Med Sci* 1996; 32: 16–9.
29. *Wigler I, Elkayam O, Paran D, Yaron M.* Spa therapy for gonarthrosis a prospective study. *Rheumatol Int* 1995; 15: 65–8.
30. *Guillemin F, Virion JM, Escudier P, De Talance N, Weryba G.* Effect on osteoarthritis of spa therapy at Bourbonne-Les-Bains. *Joint Bone Spine* 2001; 68: 499–503.
31. *Sukenik S, Flusser D, Abu-Shakra M.* The role of spa therapy in various rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 1999; 25: 883–97.
32. *Auroma OI, Kaur H, Hallivell B.* Oxygen free radicals and human diseases. *J R Soc Health* 1991; 111: 172–7.
33. *Studer R, Jaffurs D, Stefanovic-Racic M, Robbins PD, Evans CH.* Nitric oxide in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage* 1999; 7: 377–9.
34. *Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, Ricelmi P, Berte F.* Mud bath therapy influences nitric oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int J Clin Pharmacol Res* 2000; 20: 69–80.
35. *Yamaoka K, Mitsunobu F, Hanamoto K, Shibua K, Mori S, Tanizaki Y, et al.* Biochemical comparison between radon effects and thermal effects on humans in radon hot spring therapy. *J Radiat Res* 2004; 45: 83–8.
36. *Hildebrandt G, Gutenbrunner C.* Balneologie. In: *Hildebrandt G, Gutenbrunner C*, editors. Handbuch der balneologie und medizinischen klimatologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 1998; p. 271–3.
37. *Nomura T, Yamaoka K.* Low-dose g-ray irradiation reduces oxidative damage induced by CC14 in mouse liver. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1324–33.
38. *Lehmann J, Lateur B.* Ultrasound shortwave microwave laser superficial heat and cold in the treatment of pain. In: *Wall P, Melzack R*, editors. Textbook of pain. London: Churchill Livingstone; 1994; p. 1237–46.
39. *Mapp PI, Grootveld MC, Blake DR.* Hypoxia, oxidative stress and rheumatoid arthritis. *Br Med Bull* 1995; 51: 419–36.
40. *Rhoades R, Pflanzner R.* Human physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing; 1996.
41. *Beinert H.* A tribute to sulfur. *Eur J Biochem* 2000; 267: 5657–64.
42. *Mitsubashi H, Ikeuchi H, Nojima Y.* Is sulfite an antiatherogenic compound in wine? *Clin Chem* 2001; 47: 1872–3.
43. *Karagulle MZ, Tutuncu ZN, Aslan O, Basak E, Mutlu A.* Effects of thermal sulphur bath cure on adjuvant arthritic rats. *Phys Med Reh Kurortmed* 1996; 6: 53–7.
44. *Riz̃o R, Grandolfo M, Godeas C, Jones KW, Vittur F.* Calcium, sulfur and zinc distribution in normal and arthritic articular equine cartilage: a synchrotron radiation induced X-ray emission (SRIXE) study. *J Exp Zool* 1995; 273: 82–6.
45. *Mc Cartney FN, Song XY, Mizel D, Wabl C, Wabl S.* Hemoglobin protects from streptococcal cell wall-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1119–27.
46. *Bender T, Bariska J, Vághy R, Gomež R, Kovács I.* Effect of balneotherapy on the antioxidant system—a controlled pilot study. *Arch Med Res* 2007; 38(1): 86–9.

Received on April 30, 2009.

Revised on July 30, 2009.

Accepted on February 12, 2010.



Sexual rehabilitation after myocardial infarction and coronary bypass surgery: Why do we not perform our job?

Seksualna rehabilitacija posle infarkta miokarda i bajpasa na koronarnim arterijama. Zašto ne obavljamo svoj posao?

Aleksandar Djurović*, Dragan Marić*, Zorica Brdareski*,
Ljubica Konstantinović†, Sašo Rafajlovski‡, Slobodan Obradović‡, Radoje Ilić[§],
Zdravko Mijailović^{||}

Military Medical Academy, *Clinic for Physical Medicine and Rehabilitation, †Clinic for Urgent Internal Medicine, ‡Clinic for Cardiac Surgery, §Clinic for Cardiology, Belgrade, Serbia; ||Clinic for Rehabilitation „Dr M. Zotović“, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. There is a perception that in patients with heart diseases in Serbia sexual rehabilitation does not exist. Why do we not perform our job? A kind of resistance to sexual rehabilitation is common for heart disease patients. Prejudices regarding patients' sexuality, fear and limited knowledge are not rare among the members of medical staff. The aim of this study was to assess knowledge on sexual rehabilitation, inner sense during conversation on sexual rehabilitation and quality of sexual life in patients with myocardial infarction (MI) and bypass surgery (BPS). Also, we wanted to assess an opinion of the medical staff members about that. **Methods.** We performed a prospective nonrandomized clinical study, which involved 40 participants: ten patients, six partners and twenty four medical staff members. All participants were tested by the self-created questionnaires. The main issues of observation were: knowledge about sexual rehabilitation, quality of sexual life and inner sense during conversation on sexual rehabilitation. The data were analyzed by the Shapiro-Wilk test, Kolmogorov Smir-

nov test, Mann Whitney Exact test and Fishers Exact test. Statistical significance was set up to $p < 0.05$. **Results.** There was a statistically significant difference among the participants regarding an attitude when sexual activity should be resumed after MI or BPS. The members of medical staff had a significantly different opinion about the most important team members responsible for sexual rehabilitation performance. There was a statistically significant difference ($p = 0.01$) in quality of patient's sexual life after MI or BPS (score: 14.2 ± 5.5) in relation to conditions before them (score: 21.3 ± 3.1). The members of medical staff had significantly ($p = 0.05$) worse inner sense (score: 3.8 ± 0.7) during and after fulfilling the questionnaires than the patients (score: 4.6 ± 0.5). **Conclusion.** Ignorance and prejudices are reasons why we do not perform our job.

Key words:

myocardial infarction; coronary artery bypass; postoperative period; rehabilitation; sexual dysfunctions, psychological; sex education; quality of life.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Zapazili smo da u Srbiji ne postoji seksualna rehabilitacija bolesnika sa srčanim oboljenjima. Zašto mi ne obavljamo svoj posao? Izvestan otpor prema seksualnoj rehabilitaciji zajednički je za sve bolesnike sa srčanim oboljenjima. Predrasude u vezi sa seksualnošću bolesnika, strah i ograničeno znanje nisu retka pojava ni kod članova medicinskog tima. Cilj ove studije bio je da proverimo unutrašnji osećaj za vreme razgovora o seksualnoj rehabilitaciji i o kvalitetu seksualnog života kod bolesnika sa infarktom miokarda, kod bolesnika posle bajpasa (BPS) na koronarnim arterijama, kao i kod članova medicinskog tima procenimo znanje o seksualnoj rehabilitaciji.

Metode. Sproveli smo prospektivnu nerandomiziranu kliničku studiju, koja je uključila 40 učesnika: 10 bolesnika, 6 partnera i 24 člana medicinskog tima. Svi učesnici bili su testirani popunjavanjem posebno sastavljenih upitnika. Najvažnije tačke opservacije bile su: znanje o seksualnoj rehabilitaciji, kvalitet seksualnog života, unutrašnji osećaj za vreme razgovora o seksualnoj rehabilitaciji. Podaci su analizirani pomoću Shapiro Wilk testa, Holmogorov Smirnov testa, Mann Whitney Exact testa i Fishers Exact testa, a statistička značajnost prihvaćena je na nivou $p < 0,05$. **Rezultati.** Pronađena je statistički značajna razlika između učesnika u vezi njihovog mišljenja u kom razmaku posle infarkta miokarda, odnosno koronarnog bajpasa seksualna aktivnost treba da bude obnovljena. Članovi medi-

cinskog tima imali su veoma različita mišljenja koji članovi tima su najodgovorniji za seksualnu rehabilitaciju. Ustanovljena je statistički značajna razlika ($p = 0,01$) u kvalitetu seksualnog života bolesnika posle infarkta miokarda ili BPS (skor: $14,2 \pm 5,5$) u odnosu na kvalitet pre ovih okolnosti (skor: $21,3 \pm 3,1$). Članovi medicinskog tima imali su značajno ($p = 0,05$) lošiji unutrašnji osećaj (skor: $3,8 \pm 0,7$) za vreme i posle popunjavanja

upitnika nego bolesnici (skor: $4,6 \pm 0,5$). **Zaključak.** Neznanje i predrasude razlozi su zbog kojih mi ne obavljamo svoj posao.

Ključne reči:

infarkt miokarda; a.a. coronariae, premošćavanje; postoperativni period; rehabilitacija; seksualni poremećaji; obrazovanje, seksualno; kvalitet života.

Introduction

A large number of patients with cardiovascular diseases have different sexual problems. In the USA, 18 million male patients with hypertension have erectile dysfunction¹. Since 1976 there have been recommendations about necessity of sexual counseling which, as a part of cardiac rehabilitation, must begin already at the hospital phase². But still, there are authors who completely neglect sexual education as a part of cardiac rehabilitation³⁻¹¹. It is obvious that the majority of them are domestic authorities⁷⁻¹¹. Some authors, who deal with sexual rehabilitation, do not mention sexual rehabilitation of heart disease patients¹²⁻¹⁴. When some authors mention sexual rehabilitation of cardiac patients, then they do it imprecisely or too broadly¹⁵⁻¹⁷.

Sexual rehabilitation of patients with myocardial infarction (MI) or bypass surgery (BPS) is a process that implies several components: exercise, dietary and sexual education, smoking cessation, weight management and psychological support^{15, 18-20}. Obviously, this process is performed by a multidisciplinary rehabilitation team¹⁶. The central part of this team has been always occupied by patients and their partners²¹⁻²³. Considering that many medical workers make up this team, the question is which of these authorities concretely deal with cardiac patients and their partners in the process of sexual rehabilitation. Rehabilitation postulates demand that clients and their partners should be informed about sexual issues by their physicians or other appropriate professionals¹⁶. Besides the fact that psychological support and sexual education are a kind of rehabilitation therapy, there are attitudes that the certified sexual therapists are the most competent for sexual rehabilitation of patients with heart disease^{20, 24}. But, is it possible to engage this kind of authorities in routine rehabilitation service? Persons with cardiac problems mostly act according to their limited knowledge, fears, opinions or superstitions about their own sexuality². But prejudices regarding patients sexuality, a fear and limited knowledge are not also a rare phenomenon among the members of medical staff. When some authors precisely speak about sexual rehabilitation after heart disease, they do not state concrete roles of medical staff members^{2, 18, 19, 25}. In the available literature we have not found anybody who deals with the knowledge of sexual rehabilitation shared by team members.

During sexual rehabilitation a kind of resistance and a sense of discomfort among medical staff members is understandable. Unfortunately, it looks that this inner sense of

who treats patients with MI and BPS is not a subject of physicians' interest^{1, 18-20, 26-30}. The fact that in Serbia, in the last ten years, only one trial on sexual rehabilitation after MI has been carried out confirms this statement in the best way³¹. Because all of that, it is obvious that sexual rehabilitation of heart disease patients in our conditions does not exist.

The aim of this study was to assess knowledge on sexual rehabilitation, inner sense during reflection about sexual rehabilitation and quality of sexual life of the patients with MI and BPS, among patients, their partners as well as the medical staff members.

Methods

This prospective nonrandomized control clinical study included patients after MI and BPS, their partners and the members of medical staff involved in the cardiac rehabilitation process. The inclusion criteria for the patients were: age between 45-55 years; MI and BPS without complications; education as minimum at high school level; written consent of participating in the study; absence of any sexual diseases or disturbances before MI and BPS; minimum 15 years of working experience for the medical staff members. The participants who did not fulfill the questionnaires correctly and those who did not answer to all questions were excluded from the study.

A study protocol, besides setting common demographic characteristics of participants, included measuring of depression and anxiety of the patients by the Zung self-rating depression scale and the Zung self-rating anxiety scale³². The main issues of observation were: knowledge about sexual rehabilitation; quality of sexual life; inner sense during and after fulfilling the questionnaires. The self-created questionnaires were used (Appendix 1-3). Multiple choice questions and dichotomous questions were the base of the sexual knowledge questionnaires. Inner sense of the participants and their quality of sexual life were assessed by the questionnaire with the scaled questions^{33, 34}.

All participants were tested in hospital conditions. The patients and their partners fulfilled the questionnaires a day before patients discharge. The members of medical staff were tested separately toward their specialist affiliation.

The data were assessed by the statistical package R (the R foundation for statistical computing – 2007). The analysis included Shapiro Wilk test, Kolmogorov Smirnov test, Mann Whitney Exact test and Fishers Exact test. Statistical significance was set up to $p < 0.05$.

Results

A total of 40 participants were included in the study: 10 patients, 6 partners (spouses) and 24 members of medical staff. Six patients had myocardial infarction and 4 had bypass. The members of medical staff were: three cardiologists, three psychiatrists, three cardio-surgeons, three psychologists, six physiotherapists and six nurses. Before forming a definitive sample, 10 persons refused to participate in the study: 4 partners and 6 members of the medical staff. Among the members of medical staff those were one cardiologist and five nurses. None of the patients were excluded after forming definitive sample. There was a statistically significant difference ($p < 0.01$) among the patients, their partners and the members of medical staff regarding a sex. All of the patients were males. All of the partners were females. The majority of the medical staff members were females (66.6%) (Table 1).

There was a statistically significant difference ($p = 0.01$) among the members of medical staff regarding the attitude toward sexual activity after MI or BPS rehabilitation. The time period was between the first to the fourth month. The psychologists thought that sexual activity should be resumed earlier (1.67 ± 2.82 months), and nurses thought that sexual activity should be resumed later (4.0 ± 0.0 months) (Figure 2).

No significant differences were found between the patients and their partners in the opinion about the most important members of the medical staff responsible for sexual rehabilitation. For the majority of them ($> 60\%$) they were a cardiologist and a psychologist (Table 2).

There was a statistically significant difference ($p = 0.04$) among the members of medical staff in the opinion about the most important members of medical staff responsible for sexual rehabilitation. As for the patients and partners,

Demographic characteristics of participants in the study

Table 1

Characteristics	Patients (n = 10)	Partners (n = 6)	Medical staff (n = 24)	p^*
Age (years) $\bar{x} \pm SD$	49.6 \pm 6.82	49.5 \pm 6.16	phy: 49.7 \pm 6.26 psy: 47.0 \pm 4.36 pht: 32.6 \pm 6.53 n: 49.5 \pm 5.47	
sex [n (%)]				
male	10 (100)	0 (0)	8 (33.3)	< 0.01
female	0 (0)	6 (6)	16 (66.6)	
Time following AMI (months) $\bar{x} \pm SD$	16.7 \pm 38.8			
Time following bypass (days) $\bar{x} \pm SD$	17.2 \pm 8.17			
Number of bypasses $\bar{x} \pm SD$	3.0 \pm 0.71			
Depression after AMI/bypass $\bar{x} \pm SD$	29.4 \pm 5.32			
Anxiety after AMI/bypass $\bar{x} \pm SD$	29.8 \pm 6.34			
Work experience of the medical staff members (years) $\bar{x} \pm SD$			17.6 \pm 10.65	

*Fisher exact test; phy – physicians; psy – psychologist; pht – physiotherapist; n – nurse; AMI – acute myocardial infarction; $\bar{x} \pm SD$ – mean and standard deviation

The partners thought that sexual activity after MI or BPS should be significantly ($p = 0.02$) earlier resumed (1.67 ± 2.88 months) in relation to the patients opinion (3.67 ± 4.49) (Figure 1).

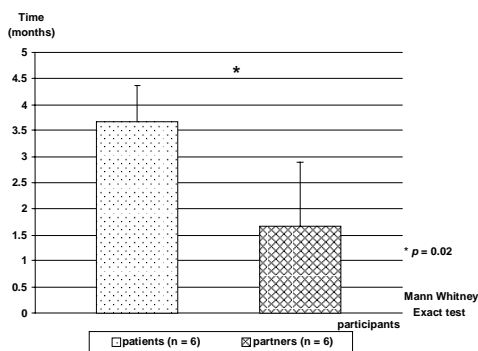


Fig. 1 – Time of resumption of sexual activity after myocardial infarction/bypass surgery: patient’s and partner’s opinion

a cardiologist and a psychologist were on the first place (Figure 3).

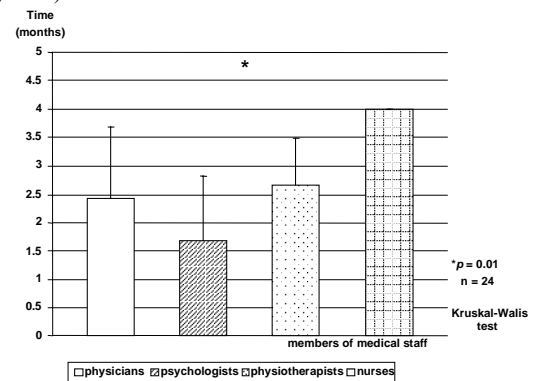


Fig. 2 – Time of resumption of sexual activity after myocardial infarction/bypass surgery: opinion of the medical staff members

Table 2
The most important members of medical staff responsible for sexual rehabilitation: patients' and partners' opinion

Members of the medical staff	Participants [n (%)]		p*
	patients (n = 10)	partners (n = 6)	
Cardiologist	6 (60)	4 (6.66)	ns
Psychologist			
Cardio-surgeon			
Physiatrist	4 (40)	2 (3.33)	
Physiotherapist			
Nurse			

*Fisher exact test; ns – no significant

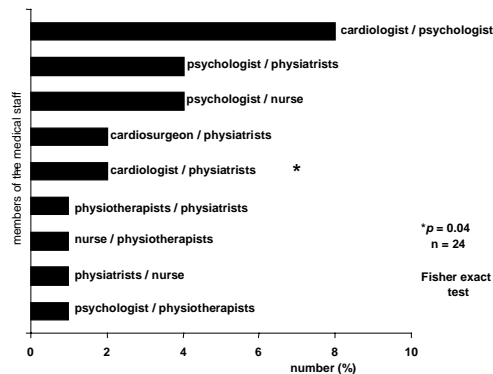


Fig. 3 – The most important members of medical staff responsible for sexual rehabilitation: opinion of medical staff members (mean score)

There was a statistically significant difference ($p = 0.01$) between the patients and their partners in assessment of the quality of sexual life before MI or BPS. The partners' mark of the quality of sexual life was significantly lower (16.0 ± 3.16), than that of patients (22.3 ± 3.8) (Figure 4).

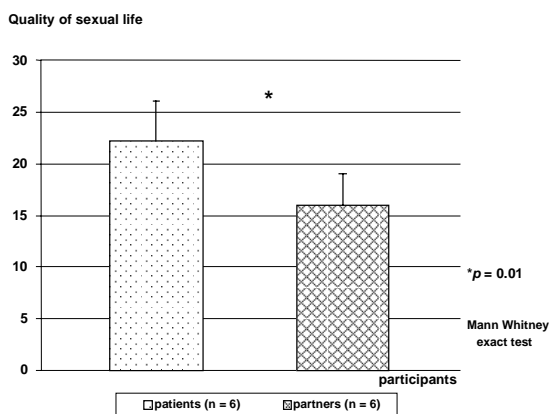


Fig. 4 – Quality of sexual life before myocardial infarction/bypass surgery: patients' vs partners opinion
 Score: 5–7 – poor quality; 8–11 – moderate quality; 12–16 – average quality; 17–21 – high quality; 22–25 – excellent quality (Appendix 2)

There was a statistically significant difference ($p = 0.01$) in mark of the quality of patients' sexual life after MI (14.2 ± 5.51) as compared to before MI (21.3 ± 3.1) (Figure 5).

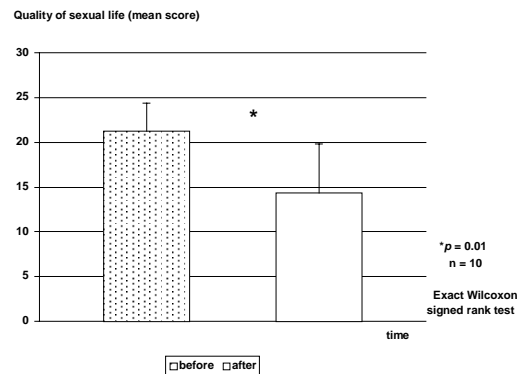


Fig. 5 – Quality of sexual life: before vs after myocardial infarction/bypass surgery (patients' opinion)
 Score: 5–7 – poor quality; 8–11 – moderate quality; 12–16 – average quality; 17–21 – high quality; 22–25 – excellent quality (Appendix 2)

No significant differences were reached in marks of sexual life quality among the members of medical staff. The physiotherapists assessed the highest quality of sexual life by the highest mark (21.8 ± 1.47) (Figure 6).

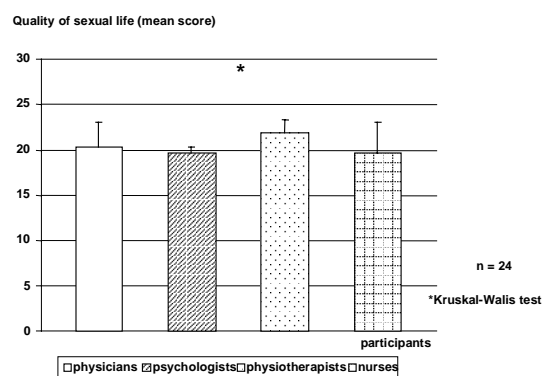


Fig. 6 – Quality of sexual life: opinion of the members of medical staff
 Score: 5–7 – poor quality; 8–11 – moderate quality; 12–16 – average quality; 17–21 – high quality; 22–25 – excellent quality (Appendix 2)

During and after fulfilling the questionnaires on the sexual rehabilitation issues and the quality of sexual life before and after MI and BPS the patients had significantly better inner sense than their partners and the members of medical staff (Table 3).

Table 3
Inner sense of participants in the study during and after fulfilling the questionnaires about sexual rehabilitation issues and quality of sexual life

Participants	Inner sense* $\bar{x} \pm SD$
Patients (n = 10)	4.62 ± 0.52
Partners (n = 6)	3.83 ± 0.75 [†]
Medical staff members (n = 24)	3.71 ± 0.86 [‡]

[†]*p* = 0.05; [‡]*p* = 0.002 vs patients (Mann-Whitney exact test);

*Score: 1 – very unpleasant; 2 – unpleasant; 3 – a little bit unpleasant; 4 – normal; 5 – pleasant (Appendix 3)

Discussion

Sexual rehabilitation of the heart disease patients is a serious issue which, particularly at the beginning, can be stressful both for patients and medical staff members. So, we can explain these results taking into consideration following reasons: prejudices and ignorance; dominantly females among the medical staff members; an average level of patients anxiety and depression; neglecting of patients sexuality by medical staff members.

Prejudices and ignorance were hardly understandable especially among the medical staff members. The nurses, for example, offered the biggest resistance to this study, besides the fact of the existing sexuality in their curricula, to spending more time with cardiac patients and, finally, to possibility that the middle age male patients in the cardiac care units can pass their sexual feelings at the nurses^{2, 24, 35, 36}. All of our patients showed an interest in the sexual rehabilitation issues. It is understandable because: they were in the middle age, without significant anxiety and depression. But 40% of them did not accept that their spouses participate in the study. This and the fact that the same percentage of these patients (not the same patients) confirmed adultery one or more time during their life tell about prejudice and our Balkan mentality. Patients resistance is not unusual in sexual rehabilitation^{2, 8}. The fact that there were more females among the medical staff members probably contributed to this resistance. Neglecting professional responsibilities regarding sexuality of disabled persons and, particularly, in heart disease patients is not a Serbian curiosity^{2, 21, 36–38}. But this level of ignorance about the basic sexual rehabilitation issues is strange and must involve all of us! The lack of education is obviously the main problem. The medical staff members disagreed mutually not only about appropriate time for resuming sexual activity and who are among them most important for sexual rehabilitation, but they also had different opinions about another important questions: methods of sexual rehabilitation; sexual rehabilitation and drugs; eating and intercourse; extramarital relationships and heart disease or sexual positions during intercourse. It seems that foreign physiatrists and nurses curricula, which were clearly predicting training in sexual rehabilitation^{24, 39–41}, had not yet arrived to our expert areas^{7, 9–11, 17}.

We expected better knowledge about time of resuming sexual activity. Resumption of sexual activity is recommended in 3–6 weeks after stabilization¹⁸. The previous prohibitions of 8–12 weeks between MI and sexual intercourse are unneces-

sary¹⁹. In the early rehabilitation stage a simple two-flight stair test can help. If patients rapidly ascends and descends two flight of stairs without cardiac symptoms, than sexual intercourse could be resumed^{15, 18, 20}. Our medical staff was completely out of these basic sexual rehabilitation principles. An interesting difference was detected between the patients and their partners: the partners expected an earlier start of intercourse than the patients. Could this be a source of certain matrimony problems? The patients' quality of sexual life decline after MI or BPS is easy to understand. Very intriguing for us was a significant difference in quality of sexual life assessment between patients and their partners before patients' MI or BPS, confirming a possibility of a "charmed circle" in which the problems in sexual life can worsen the cardiac conditions as the same as these conditions can disturb quality of sexual life². Toward inner sense during fulfilling the questionnaires the patients were significantly better than their partners and the medical staff members. This result is in contradiction to opinion of some authors who claim that patients resistance to sexual rehabilitation is common^{8, 19}. Surprisingly, the medical staff members had bigger problem although they had more than 17 years of working experience.

As regards the most important members of medical staff responsible for sexual rehabilitation, our results were expected. Toward the opinion of our participants these are cardiologist and psychologist. However, the medical staff members had different ideas. They considered that a combination psychologist/physiatrist or psychologist/nurse could be successful, as well.

The issues to address in sexual counseling with heart disease patients can be divided into: biological issues as well as behavioral, emotional, cognitive, personality, relationship and sensory factors²⁹. The issues in terms of a sexual technique and appropriate sexual position had the same importance for the patients as well as the issues of emotional support or religious commitment^{42, 43}. Some authors dispute a value of sexual education for resuming sexual activity of heart disease patients^{26, 27, 36, 44}, but others support it^{2, 45–47}. Sexual education or counseling is the base of sexual rehabilitation for patients after MI and BPS. This education means giving a patient an accurate written material about the effects of heart disease on sexual functioning; supporting the marriage relationship by encouraging open communication of feelings and fears about the illness; describing permissible sexual behaviors; informing about drug effects on sexual capability; demonstrating possibilities of sexual rehabilitation for several sorts of sexual disturbances^{18, 19, 25, 48}. This counseling is performed by two famous models, which are known throughout their acronyms: "PLISSIT" and "ENIGMA" models^{20, 24, 39, 49}. A clear attitude of an expert who should perform sexual rehabilitation with cardiac patients does not exist^{15, 18–21, 35, 36}. According to some authors, these are mostly physiatrists among physicians, physiotherapists and psychologists as well^{3, 18, 20, 39, 40}. On the other hand, not physiatrists but cardiologists and cardio-surgeons lead medical staff in the acute stage after MI and BPS. What about nurses? They are capable for sexual education^{24, 35}, but they do not do this job or do it with a high resistance and a low efficiency³⁶. In our opinion, PLISSIT coun-

seling model gives the best answers to these questions^{10, 13, 19}. PLISSIT means – P (permission), LI (limited information), SS (specific suggestion) and IT (intensive therapy). This attitude toward sexual rehabilitation makes a clear difference, in terms of guarding responsibilities, between sexual education (PLISS) and sexual therapy (IT). Toward this widely accepted counseling model, sexual education as a part of cardiac rehabilitation can be performed by all medical staff members. This kind of sexual support will be sufficient for the majority of heart disease patients. Only cardiac patients with serious sexual problems must be treated by the specially trained professionals or the professional sexual therapist⁴⁹.

All our patients thought that a detailed talk with the medical staff members before discharging was the most important thing for resuming sexual activity without risk. This opinion is in accordance with the results of some clinical trials. Dhabuwala et al.⁴⁵ found that some kind of sexual education significantly diminished a degree of apprehension in 50 MI patients⁴⁵. Drory et al.⁴⁶ established that sexual education was among the major contributors to sexual activity in sense of frequency by 276 patients after MI. Two-thirds of 134 patients after BPS, who were investigated by Papadopulos et al.²⁶ received the useful sexual instructions, but in only 20% of them instructions were initiated by a physician. However, there are different results and quite opposing thoughts. In the study performed by Rosal et al.²⁷ with 63 male post MI patients, sexual education was not a significant predictor of safe sexual activity. In a large randomized control trial, which involved 2 328 participants after MI, Jones et al.⁴⁴ established that a rehabilitation program based on psychological support and sexual counseling had no desired effect. Resistance of our medical staff members (especially nurses) toward sexual rehabilitation and an objection of our patients that there was nobody with whom they could talk about own sexuality in the hospital conditions, were particularly important results of this study. They are in accordance with the results of two trials that have been published in the literature in the span of more than ten years. Vidakovic et al.³¹ assessing sexual behavior of 43 male post MI patients, concluded that their wish of talking about own

sexuality during early stage of rehabilitation could not be fulfilled. Pineiro Lunelli et al.³⁰ performing the most recent clinical trial with 96 post MI patients, pointed out suboptimal recommendations which the patients received during hospitalization, claiming that nursing staff was the most responsible for it³⁶.

Limitations of this study were both methodological and certain professional issues. The sample was small because the study was planned as the pilot one. That sample of the patients and their partners did not allow any kind of scientific generalization. The self-created questionnaires, which were used in the assessment of the observation marks, had their own shortages. There are the standard clinical tools for the assessment of sexual rehabilitation effects⁵⁰. All ethical assumptions were not resolved before starting the study. Finally, the lack of specific information regarding the attitudes of the medical staff members toward sexual rehabilitation of cardiac patients was a limiting factor of this study, too. There was a good reason for planning and performing the study but, in the same time, a burden to our intention to place the study results in the frame of the rehabilitation science.

Conclusions

Knowledge about sexual rehabilitation of patients with MI and BPS, as well as their partners and the medical staff members was deficient. All of the patients were interested in sexual rehabilitation issues. The biggest resistance to carrying out this study was given by the nurses. The quality of patients' sexual life after MI and BPS declined significantly. The members of medical staff had significantly worse inner sense than the patients during thinking about sexual rehabilitation and fulfilling the questionnaires about it. Ignorance and prejudices are the reasons for not performing our job correctly.

Acknowledgment

We thank Mrs. Dušica Gavrilović who helped us in the statistical analysis.

R E F E R E N C E S

1. *Sevin E, Burnett AL, Platz EA*. Prevalence and risk factors for erectile dysfunction in the US. *Am J Med* 2007; 120(2): 151–7.
2. *Garner WE, Allen HA*. Sexual rehabilitation and heart disease. *J Rehabil* 1989; 55(1): 69–73.
3. *Pavlovic M*. Kinesitherapy in the rehabilitation process for the patients with cardiovascular diseases. Belgrade: Viša medicinska škola; 2002. (Serbian)
4. *Boone RA*. Physical therapy in cardiopulmonary conditions. In: *Pagliariulo MA*, editor. Introduction to physical therapy. 2nd ed. St. Louis: Mosby; 2001. p. 195–231.
5. *Maciejko JJ*. The ABCs of coronary heart disease. Paperback; 2001.
6. *Meyer T*. Physical therapist examination review. 9th ed. Slack Incorporated; 2000. p. 352.
7. *Ilic S*. Rehabilitation of patients with coronary disease. In: *Nedeljkovic SI, Kanjuh VI, Vukotic MR*, editors. *Cardiology*. 3th ed. P Belgrade: PO Publishing House, 2000. pp. 2112–9. (Serbian)
8. *Eric Lj, Sulovic V, Manojlovic D*. Medical sexology. Belgrade-Zagreb: Medical book; 1988. (Serbian)
9. *Jentic MR*. Physical medicine and rehabilitation. Kragujevac: School of Medicine; 1999. (Serbian)
10. *Matanovic D*. Rehabilitation after acute myocardial infarction. In: Abstract Book VIII Congress of physiatrists of Serbia, Ivanjica, 21–24.05.2008. Association of physiatrists of Serbia and Society of physicians of Serbia: 2008. p 18-22. (Serbian)
11. *Lazovic M*. Rehabilitation of the patients with myocardial infarctions In: Proceedings of the 10th Yugoslav Physiatric Days, Banja Koviljača, 17–20.05.2000. Banja Koviljača: Special Hospital for Rehabilitation; 2000. p. 33–5. (Serbian)
12. *Myerscough PR, Ford M*. Talking with patients. Keys to good communication. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford University Press; 1996. p. 264.
13. *Kaplan N*. Disturbances of sexual desires. Belgrade-Zagreb: Medical book; 1986.

14. *Presti JC, Stoller ML, Carqoll PR.* Urology. In: *Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA*, editors. Current medical diagnosis and treatment, 1999. 38th ed. Stamford: Appleton & Lange; 1999. pp. 894–931.
15. *Davis AM.* Cardiac rehabilitation. In: *Frontera WR, Silver JK*, editors. Essentials of physical medicine and rehabilitation. Philadelphia: Henley and Belfus; 2002: pp. 488–98.
16. *Fijfield B, Esmail S.* Sexuality in rehabilitation: options and alternatives. In: *Kummar S*, editor. Multidisciplinary approach to rehabilitation. Woburn: Butterworth Heinemann; 2000. p. 4.
17. *Lovic B.* Methodological aspects of rehabilitation of the cardiovascular patients. In: *Nedeljkovic SI, Kanjub VI, Vukotic MR*, editors. Cardiology. 3th edition. Belgrade: PO. Publishing House; 2000. pp. 2102–5.
18. *Shah SK.* Cardiac rehabilitation. In: *DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE*, editors.. Physical medicine and rehabilitation: principles and practice. 4th edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005. p. 1811–41.
19. *Kottke TE, Haney TH, Doucette MM.* Rehabilitation of the patients with heart disease: Krusen's handbook of physical medicine and rehabilitation. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders; 1990. pp. 874–903.
20. *Stiens SA, Westbheimer RK, Young MA.* Sexual satisfaction despite disablement. In: *O'Young BJ, Young MA, Stiens SA*, editors. Physical medicine and rehabilitation secrets. 2nd ed. Philadelphia: Henley and Belfus; 2002. p. 369–78.
21. *Lones PY.* The transition to adult life. In: *Wilson BA, McLellan DL*, editors. Rehabilitation studies handbook. Cambridge: Cambridge University Press; 1997. p. 225–52.
22. *Warschawsky S, Evans JE, Bradley A.* Rehabilitation psychology and neuropsychology consultation. In: *Bramer CM, Spires MC* editors. Manual of physical medicine and rehabilitation. Philadelphia: Hanley and Belfus; 2002. p. 271–9.
23. *Goodman CC.* The cardiovascular system. In: *Goodman CC, Fuller KS, Boissonnault WG*, editors. Pathology implications for the physical therapist. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2003. p. 367–76.
24. *Carmine H.* Sexuality. In: *Derstine B, Drayton Hargroove S*, editors. Comprehensive rehabilitation nursing. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 170–2.
25. *Grimm RH, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM*, et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). Hypertension 1997; 29(1 Pt 1): 8–14.
26. *Papadopoulos C, Shelley SI, Piccolo M, Beaumont C, Barnett L.* Sexual activity after coronary bypass surgery. Chest 1986; 90(5): 681–5.
27. *Rosal MC, Downing J, Littman AB, Abern DK.* Sexual functioning post-myocardial infarction: effects of beta-blockers, psychological status and safety information. J Psychosom Res 1994; 38(7): 655–67.
28. *Arruda-Olson AM, Mahoney DW, Nebra A, Leckel M, Pellikka PA.* Cardiovascular effects of sildenafil during exercise in men with known or probable coronary artery disease: a randomized crossover trial. JAMA 2002; 287(6): 719–25.
29. *American Association for Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation.* Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. 4th ed. Champaign, Ill: Human Kinetics Publishers; 2004.
30. *Hillegass EA, Temes WC.* Therapeutic interventions in cardiac rehabilitation and prevention. In: *Hillegass EA, Sadowsky HS*, editors. Cardiopulmonary physical therapy. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p. 676–26.
31. *Vidakovic P, Dejanovic N, Tomanovic S, Karadzic A, Vesovic - Potic V.* Importance of sexual counseling for the patients with acute myocardial infarction. In: Abstract book from Yugoslav Congress of Physical Medicine and Rehabilitation, Zlatibor, 13-17.10.1997. Belgrade: School of Medicine. Society of physicians of Serbia and Society of physicians of Montenegro; 1997. p. 467–8. (Serbian)
32. *McDowell I, Newell C.* Measuring health. A guide to rating scales and questionnaires. 3rd ed. London: Oxford University Press, 2006.
33. *French S, Reynolds F, Swain J.* Practical research: a guide for therapists. 2nd ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 2001.
34. *Polgar S, Thomas SA.* Introduction to research in the health sciences. 5th ed. Churchill Livingstone; 2008.
35. *Kozier B, Erb G, Olivieri R.* Fundamentals of nursing: concepts, process and practice. 4th ed. Philadelphia: Addison Wesley; 1991.
36. *Lanelli RP, Rabello ER, Stein R, Goldmeier S, Moraes MA.* Sexual activity after myocardial infarction: taboo or lack of knowledge? Arq Bras Cardiol 2008; 90(3): 172–6.
37. *Drory Y, Kravetz S, Hirschberger G.* Long - term mental health of women after a first acute myocardial infarction. Arch Phys Med Rehabil 2003; 84(10): 1492–8.
38. *Lindau ST, Schumm LP, Laumann EO, Levinson W, O'Muirheartaigh CA, Waite LJ.* A study of sexuality and health among older adults in the United States. N Engl J Med 2007; 357(8): 762–74.
39. *Tan JC, Horn SE.* Psychological medicine and rehabilitation diagnostic, therapeutic and basic problems. St Louis: Mosby; 1998.
40. *McPeak LA.* Psychiatric history and examination. In: *Braddom RL*, editor. Handbook of physical medicine and rehabilitation. Philadelphia: WB Saunders Company; 2004. p. 3–37.
41. *Gutenbrunner C, Ward AB, Chamberlain MA.* White book on physical and rehabilitation medicine in Europe J Rehabil Med 2007; 39(Suppl 45): 1–48.
42. *Vojvodic N, Kozarevic DJ, Ilic D, Bozjinovic S, Ozegovic - Jevtic J, Vukotic M.* Faith and death of the patients with cardiovascular diseases. In: *Nedeljkovic SI, Kanjub VI, Vukotic MR*, editors. Cardiology. 3th edition. Belgrade: PO Publishing House; 2000. p. 2017–25. (Serbian)
43. *Steinberg A, Rosner F.* Encyclopedia of Jewish medical ethics. Feldheim Publishers; 2003. pp. 1169.
44. *Jones DA, West RR.* Psychological rehabilitation after myocardial infarction: multicentre randomised control trial. BMJ 1996; 313: 1517–21.
45. *Dhabumala CB, Kumar A, Pierce JM.* Myocardial infarction and influence on male sexual function. Arch Sex Behav 1986; 15(6): 499–504.
46. *Drory Y, Kravetz S, Florian V, Weingarten M.* Sexual activity after first acute myocardial infarction in middle-aged men: demographic, psychological and medical predictors. Cardiology 1998; 90: 207–11.
47. *Djurovic A, Kilibarda M, Jovanovic M, Savic S, Gojkovic D.* Love between the disabled persons and their sexuality through a prism of the common percentage account. Fizikalna Terapija 2001; 24: 8–13. (Serbian)
48. Sex after a heart attack-for men. Editorial. Be careful with performance enhancing drugs [accessed 2009 Jul 15]. Available from: http://heartdisease.about.com/lw/health_medicine/conditions_and_disease
49. *Gilbert DML.* Sexuality issues in persons with disabilities. In: *Braddom RL, Peterson AT, Hornbluth I, Marcus DB, Savlino MF, Hung CH*, editors. Handbook of physical medicine and rehabilitation. Philadelphia: WB Saunders Co; 2004. pp. 399–416.
50. *Reynolds CF 3d, Frank E, These ME, Houck PR, Jennings JR, Howell JR*, et al. Assessment of sexual function in depressed, impotent, and healthy men: factor analysis of Brief Sexual Function Questionnaire for men. Psychiatry Res 1988; 24(3): 231–50.

Recived on September 8, 2009.
 Revised on February 16, 2010.
 Accepted on February 24, 2010.

Appendix 1**Form of the questionnaire of sexual rehabilitation knowledge**

I am interested for the sexual questions after myocardial infarction/bypass surgery

YES

NO

1. Resuming of sexual activity after uncomplicated myocardial infarction is possible:
 - a) after three months
 - b) after one month*
 - c) after ten days
 - d) between one to three months
2. Drugs (diuretics, beta blockers, antifat drugs ...) have unfavorably influence on sexual function:
 - a) yes*
 - b) no
 - c) partially
3. To resume the sexual life without risk after myocardial infarction/bypass surgery it is necessary:
 - a) good function of the sexual organ
 - b) available cardiology testing
 - c) education for safely intercourse positions
 - d) detailed talk with the medical staff members before discharged*
4. "The mail on the top" intercourse position is the most secure position after uncomplicated myocardial infarction/bypass surgery:
 - a) no*
 - b) yes
5. Resuming sexual activity for the high risk patients after myocardial infarction/bypass surgery:
 - a) it is recommended with appropriate therapy*
 - b) it is recommended
 - c) it is not recommended
6. The medical staff members usually talk with the cardiology patients about their sexuality:
 - a) yes
 - b) no*
7. Six months after uncomplicated myocardial infarction intercourse with a spouse and mistress has an equal risk:
 - a) no
 - b) yes*
8. Before intercourse a cardiology patient should not eat and drink:
 - a) between 30 min – 1 hour
 - b) between 15 – 30 min
 - c) between 1 – 3 hours*
9. Chest pain during intercourse, beating heart, dizziness and fatigue are:
 - a) disturbing symptoms*
 - b) not disturbing symptoms
 - c) partially disturbing symptoms
10. Two the most important medical staff members for the sexual rehabilitation of the cardiology patients are:
 - a) cardiologist
 - b) psychologist
 - c) cardio-surgeon
 - d) physiatrist
 - e) physiotherapist
 - f) nurse

***Correct answers toward: Shah SK. Cardiac rehabilitation. In: DeLisa JA, Gans BM, Walsh NE. Physical medicine and rehabilitation: principles and practice. 4th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 2005: 1811-41.**

Appendix 2**Quality of sexual life: method of assessment**

1. Could you estimate your self-confidence during intercourse until now?				
1	2	3	4	5
very poor	poor	average	high	very high
2. How often have you intercourse during a month?				
1	2	3	4	5
never	several time	many times	mainly	always
3. How often do you keep your erection (lubrication) during intercourse?				
1	2	3	4	5
never	several times	many times	mainly	always
4. How often do you reach orgasm during intercourse?				
1	2	3	4	5
never	several times	many times	mainly	always
5. How often are you with an completely satisfying intercourse?				
1	2	3	4	5
never	several times	many times	mainly	always

Score:	5 – 7	poor quality
	8–11	moderate quality
	12–16	average quality
	17–21	high quality
	22–25	excellent quality

Appendix 3**Inner sense during and after fulfilling the questionnaires of the sexual rehabilitation issues and quality of sexual life: method and assessment**

During and after fulfilling the questionnaires of the sexual rehabilitation issues and quality of my sexual life I fell				
1	2	3	4	5
very unpleasant	unpleasant	a little bit unpleasant	normal	pleasant



The effects of arterial hypertension on aortic valve stenosis

Uticaji arterijske hipertenzije na stenozi aortnog zaliska

Branislava Ivanović*, Marijana Tadić*, Dragan Dinčić†

*Clinic for Cardiology, Institute for Cardiovascular Disease, Belgrade, Serbia;

†Military Medical Academy, Clinic for Urgent Internal Medicine, Belgrade, Serbia

Key words:

hypertension; aortic valve stenosis; antihypertensive agents.

Ključne reči:

hipertenzija; zalistak, aortni, stenoza; antihipertenzivi.

Introduction

Since the first descriptions of acquired aortic stenosis (AS) by Stokes in 1845 and Mönckeberg in 1904, there has been a dramatic increase in the incidence of this disease. Today, in terms of frequency, it is the third most common cardiovascular disease after arterial hypertension and coronary artery disease¹. At the same time, it is the most frequent valvular disease, and, according to data published in *Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease*, it is found in 43% of all patients with valvular diseases². The most frequent cause of AS in adult patients is calcification of the normal tricuspid valve or congenital bicuspid valve. Risk factors in the development of calcified AS have been the same to factors responsible for the development of atherosclerosis³. A prospective population-based cardiovascular health study, which included 5 621 patients older than 65 years of age, examined the influence of age, sex, smoking, hyperlipidemia, hypertension and obesity in the development of calcified aortic stenosis (Table 1)³. As it is shown in Table 1 arterial hypertension is a very important risk factor in the development of calcified aortic stenosis right after older age, male gender and smoking.

The role of arterial hypertension is the most important in the initial phase of the aortic stenosis development⁴. Changes in the dynamics of blood flow play a role in the creation of lesions on the aortic side of the valve, the region of higher exposure to tension stress. An endothelial defect in these places represents a principal site for the initiation of oxidative stress and inflammatory processes.

Arterial hypertension is found in one-third of patients with symptomatic aortic stenosis⁵. Apart from the causative relationship of arterial hypertension and calcified aortic stenosis, arterial hypertension may affect clinical development and assessment of the aortic stenosis severity⁶. On the other

hand, aortic valve stenosis may interfere with the efficiency of the treatment of arterial hypertension.

Table 1
Different risk factors for development of calcified aortic stenosis

Risk Factor	Cardiovascular Health Study OR (95% CI)
Increased age	2.18 (2.15, 2.2)
Male gender	2.01 (1.7, 2.5)
Smoking	1.35 (1.11, 1.7)
Hypertension	1.23 (1.11, 1.4)
Elevated lipoproteins	1.23 (1.14, 1.32)
Elevated LDL	1.12 (1.03, 1.23)
Height	0.84 (0.75, 0.93)

LDL – Low-density lipoprotein; OR – odds ratio; CI – confidence interval

The impact of arterial hypertension on clinical development and diagnosis of aortic stenosis

Increased arterial pressure may lead to an increase in peripheral vascular resistance and a decrease in vascular compliance. According to this it may be expected that arterial hypertension may affect the time of occurrence and severity of symptoms in patients with AS.

Antonini-Canterin et al.⁵ found that the distribution of clinical symptoms and NYHA class were similar between hypertensive and normotensive patients with aortic stenosis who underwent this testing. They found that in patients with AS associated with hypertension arterial symptoms occurred in the earlier stage of the disease than in normotensive patients with AS. In the absence of reliable evidence of the differences in the remodeling pattern of the left ventricle in hypertensive and normotensive patients with AS it was difficult to understand how hypertension caused the earlier appearance of symptoms. This was explained by the fact that the

symptoms of AS could not be considered as a “continuous variable” determined by the left ventricular hypertrophy. This fact supported the assumption that the paroxysmal increase of arterial blood pressure with sudden increase in afterload was responsible for the appearance of symptoms of acute heart failure, angina or syncope.

Antonini-Canterin et al.⁵ found that arterial hypertension led to earlier occurrence of symptoms in patients with AS and concluded that the existence of symptoms in patients with AS was a predictor of a poor prognosis in these patients. This conclusion cannot be accepted undoubtedly because the assessment of the real impact of arterial hypertension on the prognosis of patients with AS requires a different methodological approach from the one these researchers used. Namely, there is a greater need for prospective than for retrospective research.

According to our study, earlier occurrence of symptoms could not be a worse prognostic sign primarily if the symptoms are accompanied by an increase of afterload, thus representing a timely reason for visiting doctor earlier and further intensive treatment which cannot have an adverse effect on the prognosis.

Linhartova et al.⁷ refrained from the comments on the influence of arterial hypertension on the prognosis, but pointed out a higher frequency of coronary heart disease in patients with AS and arterial hypertension than in normotensive patients (57% vs 33%, $p < 0.001$). This finding could be very important in prognosis assessment of patients with AS and associated arterial hypertension.

Clinical characteristics in patients with AS may be influenced by the rigidity of arteries, peripheral aortic impedance, reflexion wave and poststenotic dilatation of the aorta. Accordingly, arterial hypertension may modify physical findings in AS particularly in elderly patients by increasing rigidity of the central arteries which affects the aortic impedance and earlier occurrence of reflexion waves^{7, 8}. The carotid pulse may have a fast upstroke and normal amplitude. Additionally, an almost unchanged second sound and a weakened systolic murmur may be found.

The absence of an impact of arterial hypertension on structural and functional changes of the left ventricle in patients with aortic stenosis

The left ventricle responds to the pressure load in patients with AS and patients with arterial hypertension by different adaptive mechanisms⁹. During the coexistence of AS and arterial hypertension, the left ventricle suffers under a double load: valvular (AS) and vascular (systemic hypertension). Antonini-Canterin et al.⁵ and Linhartova et al.⁷ gave an answer to a question about which load affects more significantly structural and, consequently, functional left ventricle changes. They found that there was no significant difference in remodeling the left ventricle in normotensive and hypertensive patients with AS. Based on such findings they concluded that in the case of AS there was a “fixed” mechanical obstruction of the aortic valve with a more significant role in remodeling and hypertrophy of the left ventricle

than the arterial hypertension. At the same time they eliminated the impact of arterial hypertension on diastolic and systolic functions of the left ventricle in patients with AS^{5, 10}.

Despite consensus on the results of the two most important researches on the relationship between arterial hypertension and aortic stenosis on the impact of the left ventricle remodeling, neither of these researches can be accepted without reservation. Namely, apart from approaching it experimentally, it is impossible to determine what is the contribution of the time factor in the development of structural changes. Furthermore, in these two investigations the influence of age and sex on the development of left ventricular myocardial hypertrophy that was known to have a certain influence in the development of structural changes of the left ventricle was not determined¹¹.

Linhart et al.¹⁰ compared dimensions of the ascending aorta in normotensive patients with aortic stenosis and hypertensive patients with aortic stenosis. They denied the impact of arterial hypertension on the change of ascendant aorta dimension.

The impact of arterial hypertension on the assessment of aortic stenosis severity

Determination of a mean transvalvular pressure gradient and aortic valve area has been routinely used for assessing AS severity¹². Theoretically, the increase of arterial blood pressure may lead to an increase of peripheral vascular resistance and a decrease of vascular compliance, and consequently affects the aortic transvalvular flow and compromises the assessment of AS severity. The data on this impact has been controversial; some researchers have shown that there is a direct influence of an increased blood pressure on the hemodynamics parameters for the assessment of AS severity, while other researchers have disputed such an influence¹³⁻¹⁷.

Using a catheterization study, Laskey et al.¹² showed that an increase of peripheral vascular resistance led to a decrease of the transvalvular pressure gradient and severity of AS. In an animal model of supra-ventricular aortic stenosis, Kadem et al.¹⁴ showed that an increase of the systemic pressure resulted in a decrease of the pressure gradient and an increase of the aortic valve area. This area increase remained unclear and it could only be explained by the modality of inducing supra-ventricular stenosis. Namely, in this study, AS has been induced by banding the ascendant aorta. In such conditions, the extension of that aorta segment induced by an increased pressure might lead to an increase of the effective valve area¹⁴.

In contrast to these findings, Razzolini et al.¹⁵ proved, using an *in vitro* study, that an increase of a systemic pressure led to a small linear increase of the pressure gradient through bioprosthesis. The basic limitation of this study was in dealing with non-stenotic valve.

Little et al.¹⁶ used a handgrip test or phenylephrine infusion in order to increase pressure in patients with AS. They found that the increase of blood pressure and the

peripheral vascular resistance at the end of the intervention resulted in a decrease in transvalvular flow. On the other hand, they found that the aortic valve area was decreased without a change in the mean transvalvular pressure gradient. The changes in blood pressure level inversely correlated with the aortic valve area; although the only independent predictor of the aortic valve area was the change in cardiac output. They showed that an acute increase of blood pressure compromised the assessment of severity of AS. They concluded that the impact of arterial hypertension in the assessment of aortic stenosis severity was mostly based on a cardiac output change, and less on a peripheral vascular resistance increase and a change in artery compliance¹⁵.

Mascherbauer et al.¹⁷ used a circulation model in determination impact of the systolic pressure level on the determination of the aortic valve area and transvalvular gradient. Similar results were obtained with the application of Doppler and catheter measurements. They did not find that the level of the systemic pressure change the aortic valve area and transvalvular gradient. Their result has been supported by a computer analysis of fluid dynamics, which excludes the impact of the systemic blood pressure on the assessment of AS severity. As all experimental models, this model also tried to achieve a corresponding *in vivo* condition. However, the limitation that cannot be surpassed is that a rigid system cannot match the vascular bed, and a stenosis model does not correspond to the three-dimensional model *in vivo*.

The basic limitation of the above studies is in the fact that they dealt with determination the impact of an acute increase in arterial pressure on the assessment of AS severity. Due to the fact that a chronic increase of arterial blood pressure affects the vascular system differently, and due to the fact that calcified aortic stenosis may not be considered an isolated valvular disease, but the manifestation of atherosclerosis processes affecting various components of the vascular bed, Pibarot et al.¹⁸ proposed determination of a total afterload of the left ventricle. Namely, they calculated a valvular-arterial impedance according to the formula $Z_{VA} = (SAP + MG) / SV_i$, where SAP is the systolic arterial pressure, MG the mean transvalvular gradient and SV_i the stroke volume index. They showed that this measure of the global left ventricle afterload may be used for predicting the left ventricle systolic dysfunction and death outcome in patients with AS.

Despite the controversial findings it is clear that arterial hypertension may mask severity of AS. It is recommended to measure arterial blood pressure with all patients with AS before echocardiographic Doppler assessment of AS severity. In terms of increased value we should try to reduce the arterial pressure to normal value with the use of ACE inhibitors (captopril in the dose adjusted to arterial blood pressure level). In situations when it is impossible to achieve normalization of blood pressure in patients with AS it is advisable to write down a value of the blood pressure in the echocardiographic report. This data would reduce the number of errors in the assessment whether there is a progression of disease or not, regarding echocardiographic

observing. Namely, it is recommended that echocardiographic controls of AS severity should be conducted in the same conditions with nearly the same values of arterial blood pressure and, if possible, with normal blood pressure¹⁹.

Treatment of arterial hypertension in patients with aortic stenosis

Assessment of AS severity in patients with arterial hypertension is regarded as a challenge, but the treatment of hypertensive asymptomatic patients with AS is even more difficult. Treatment of arterial hypertension is limited only to asymptomatic patients with AS, because the occurrence of symptoms represents an indication for surgical replacement of the aortic valve.

Due to complex adaptation of the cardiovascular system to an obstruction of the left ventricle output tract, antihypertensives (diuretics, beta and alpha blockers, blockers of calcium channels and inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system) should be used with caution²⁰. Patients suffering from AS are very sensitive to changes in preload, contractility and vasomotor tone. Thus, diuretics whose application refers primarily to the correction of abnormal fluid retention and exceptionally to the treatment of arterial hypertension should be used with caution because having caused hypovolemia with reduction of enddiastolic pressure could lead to decrease of stroke volume. It is not recommended to give beta blockers nor calcium channel blockers due to depression of the myocardial function with possible induction of heart failure. The usage of vasodilators increases the reduction risk of coronary pressure perfusion (Table 2).

The risk of negative manifestations of above-mentioned drugs is higher when aortic stenosis is more severe.

However, these reasons are not sufficient for giving up the treatment of arterial hypertension in these patients. The therapy is directed towards a reduction of pressure load on the left ventricle and a possible reduction of additional mechanical stress and valve deformation¹⁹. In that circumstances, the application of antihypertensives is continued.

In time, ACE inhibitors imposed themselves as the drugs that we use most frequently in treatment of arterial hypertension in patients with AS (Table 3). At the beginning, as other antihypertensives, they were used in individual cases because it was believed that vasodilator treatment is thought to be harmful as the stenotic aortic valve orifice may prevent an adequate increase in cardiac output resulting in coronary hypoperfusion and systemic hypotension. Also, there was a fear that extensive vasodilatation can cause a serious fall of coronary and cerebral perfusion with symptoms and signs of angina pectoris, cerebral insult and sudden death.

In spite of these presumptions, Martinez Sancez et al.²¹ analyzed the effects of application of captopril in 22 patients with a severe AS. By using catheterization of the right heart they discovered that the application of ACE inhibitors led to a decrease in systemic vascular resistance and increased cardiac output²¹.

Table 2
Mechanism of action and negative effects of different drugs on cardiac function in aortic stenosis (AS)

Drugs	Mechanism of action	Undesirable effects in AS
Thiazide diuretics	Elimination of Na ⁺ and Cl ⁻ and increase water excretion; decrease the peripheral resistance by activation of K ⁺ channels	Stroke volume ↓
Potassium sparing diuretics	Increase of K ⁺ reabsorption	
Beta blockers cardioselective	Inhibition of β1 receptors	Stroke volume ↓
non-selective	Inhibition of β1 and β2 receptors	Heart rate ↓ Vascular resistance ↑
Calcium channel blockers non-dihydropyridines	Decrease systemic vascular resistance by blocking voltage-gated calcium channels	Myocardial function ↓ Stroke volume ↓
dihydropyridines	Potent vasodilatory effect	Coronary perfusion ↓ Cerebral perfusion ↓
Vasodilators	Relaxation of the vascular smooth muscle by opening K ⁺ channels	Stroke volume ↓ Coronary perfusion ↓ Cerebral perfusion ↓

Table 3
The effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in patients with aortic stenosis (AS) and concomitant hypertension

Authors	N ^o of patients	Left ventricle function	AS severity	Effects
Martinez Sanchez et al. ²¹	22	Normal	Critical AS	Improve cardiac filling pressure and reduce vascular resistance
O' Brein et al. ²⁴	123	Normal	Mild to moderate	Reduce the progression of aortic valve calcification
Rosenhak et al. ²⁵	102	Normal	Moderate to severe	Did not reduce the hemodynamic progression
Jimenez-Candil et al. ²⁶	20	> 45%	Moderate to severe	Improved exercise haemodynamics
Chochaliongam et al. ²⁹	56	Normal	Severe	Well tolerable

The reason for further research the efficiency of ACE inhibitors in treating arterial hypertension in patients with AS were the findings of O' Brien et al. ²² who established that an angiotensin converting enzyme might be found in the leaflets of the aortic valve in patients with AS. At the same time, they eliminated its existence in patients with unchanged aorta leaflets. The assumption on enzyme activity of ACE in the aortic valve was supported by the finding that the leaflets of changed aortic valve also included angiotensin I receptors. Additionally, angiotensin II was found in the changed leaflets of the aortic valve in the calcified AS, and it was presumed that due to the multiple pro-inflammatory effects and influence on the fibrinolytic system, it participated in the creation and development of aortic valve disease ^{22, 23}. This histochemical finding indicated that the renin-angiotensin system played an important role in the active process of creating "degenerative" aortic stenosis. According to this it was presumed that application of ACE inhibitors, along with arterial pressure reduction might postpone the progress of valvular disease.

O Brien et al. ²⁴ found that treatment with ACE inhibitors in 71% out of the 123 participated patients with AS led to the termination of calcification progress, which was assessed using an electron beam computed tomography.

The results of the study conducted by Rosenhek et al. ²⁵ opposed the above. The study included 211 patients with AS. The half of the patients were treated with an ACE inhibitor, in contrast to the other half who were not treated with this agent. After a six-month therapy there was no postponement in the progression of AS in the patients treated with an ACE inhibitor in comparison with those who did not receive this kind of medical therapy ²⁵.

Jimenez-Candil et al. ²⁶ confirmed the benefits of the application of ACE inhibitors in hypertensive patients with AS. The study included 20 patients with AS and arterial hypertension. The therapy resulted in a reduction of the value of systolic pressure with unchanged values of diastolic arterial pressure, increased flow velocity through the aortic valve without change in the aortic valve area. The stress test during ACE inhibitor therapy established an increase in the upstroke volume without an increase in the systolic pressure value. The treatment had to be terminated in two patients in the group of patients who were treated with ACE inhibitor and three patients in the group of patients who were not treated with ACE inhibitor. The therapy was terminated in one of the treated patients due to hypotension and due to the upstroke volume drop in the case of other patients. The conclusion of the research was that ACE inhibitors were well toler-

ated and improved the stress hemodynamics in most hypertensive patients with AS.

Prior to wider accepting of ACE inhibitors in treatment of arterial hypertension in patients with AS it is necessary to apply them successfully in a greater number of patients. Since many treatment regimens have changed, for example beta blockers, which had been contraindicated in treatments of heart failure became unavoidable, it may be expected that ACE inhibitors will become the choice medicines for treating arterial hypertension in patients with AS, particularly if there

have been more convincing evidence that they play a significant role in the postponement of the progress of AS²⁷. Such verification would cause their application in normotensive patients with AS. Additionally, since an improvement of the functional class of normotensive symptomatic patients with severe AS with good tolerance and safety has been proved, it may be presumed that they will be accepted more widely for treating patients with symptomatic AS who do not agree with surgical replacement of the valve^{28,29}.

R E F E R E N C E S

- Goblke-Brwvolf C, Zamorano JL. Hot topic in aortic stenosis. *Eur Heart J* 2008; 10: E1–2.
- Lung B, Baron G, Butchart EG, Delabaye F, Golke-Barwvolf C, Levang OW, et al. A prospective study of patients with valvular heart disease in Europe: Euro heart survey on valvular heart disease. *Eur Heart J* 2003; 24:1231–43.
- Stewart BF, Siscovick D, Lind BK, Gardin JM, Gottdiener JS, Smith VE, et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 630–4.
- Ivanović B, Kalimaovska-Oštrić D, Vujisić B, Karadžić A, Simić D, Matić S, et al. Is echocardiographic finding of mitral annulus calcification a sign of coronar disease? *Halo* 94 2003; 24/25: 9–18. (Serbian)
- Antonini-Canterin F, Huang G, Cervesato E, Faggiano P, Pavan D, Piazzi R, et al. Symptomatic aortic stenosis: does systemic hypertension play an additional role? *Hypertension* 2003; 41: 1268–72.
- Otto CM. Valvular aortic stenosis: disease severity and timing of intervention. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2141–51.
- Linbartová K, Filipovská J, Čerbák R, Štěrbačková G, Hanišová I, Beránek V. Severe aortic stenosis and its association with hypertension: analysis of clinical and echocardiographic parameters. *Blood Pressure* 2007; 16: 122–8.
- Ivanović-Krstić B, Kalimanovska-Oštrić D, Svetković-Matić D, Nikčević Dj, Simić D, Stević S, et al. Aortic wall distensibility and the structure and function of the left ventricle in aged persons with isolated systolic hypertension. *Srp Arh Celok Lek* 1999; 127(1–2): 10–5. (Serbian)
- Das P, Pocock C, Chambers J. The patient with a systolic murmur: severe aortic stenosis may be missed during cardiovascular examination. *QJM* 2000; 93: 685–8.
- Ivanović B, Crjvanović D, Tadić M, Simić D. Myocardial hypertrophy in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(11): 830–4.
- Tsakiris A, Doumas M, Nearchos N, Mavrokefalos A, Mpatakis N, Skoufias P. Aortic calcification is associated with age and sex but not left ventricular mass in essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6(2): 65–70.
- Kalimanovska Oštrić D, Ivanović B, Arandjelović A. Ultrasound examination of the heart function. In: Nedeljković SI, Kanjuh VI, Vukotić MR, editors. *Cardiology*. Belgrade: Zavod za izdavačku delatnost; 2000. p. 372–7. (Serbian)
- Laskey WK, Kussmanul WG, Noordergraaf A. Valvular and systemic arterial hemodynamics in aortic valve stenosis. *Circulation* 1995; 92: 1473–8.
- Kadem L, Dumesnil JG, Rieu R, Durand LG, Garcia D, Pibarot P. Impact of systemic hypertension on the assessment of aortic stenosis. *Heart* 2005; 91: 354–61.
- Razgolini R, Gerosa G, Leoni L, Casarotto D, Chioin R, Dalla-Volta S. Transaortic gradient is pressure-dependent in a pulsatile model of the circulation. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 279–83.
- Little SH, Chan K-L, Burwash IG. Impact of blood pressure on the Doppler echocardiographic assessment of severity of aortic stenosis. *Heart* 2007; 93:848–55.
- Mascherbauer J, Fuchs C, Stoiber M, Schima H, Pernicka E, Maurer G, et al. Systemic pressure does not directly affect pressure gradient and valve area estimates in aortic stenosis in vitro. *Eur Heart J* 2008; 29: 2049–57.
- Pibarot P, Dumesnil JG. Assessment of aortic stenosis severity: check the valve but don't forget the arteries! *Heart* 2007; 93: 780–2.
- Kaden JJ, Haghi D. Hypertension in aortic valve stenosis - a Trojan horse. *Eur Heart J* 2008; 29: 1934–5.
- Ivanović B. Hypertension treatment. Arterial hypertension. National guide for primary health care. Republic experts board for preparation and implementation of a guide for clinical practice. Belgrade: Srpsko lekarsko društvo; 2005: pp. 23–30. (Serbian)
- Martínez Sánchez C, Henne O, Arco A, Peña M, González H, Chuquiure E, et al. Hemodynamic effects of oral captopril in patients with critical aortic stenosis. *Arch Inst Cardiol Mex* 1996; 66(4): 322–30. (Spanish)
- O'Brien KD, Shavelle DM, Caulfield MT, McDonald TO, Olin-Lewis K, Otto CM, et al. Association of angiotensin-converting enzyme with low-density lipoprotein in aortic valvular lesions and in human plasma. *Circulation* 2002; 106: 2224–30.
- Helske S, Lindstedt KA, Laine M, Mäyränpää M, Werkkala K, Lommi J, et al. Induction of local angiotensin II-producing systems in stenotic aortic valves. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(9): 1859–66.
- O'Brien KD, Probstfield JL, Caulfield MT, Nasir K, Takasu J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and change in aortic valve calcium. *Arch Intern Med* 2005; 165: 858–62.
- Rosenhek R, Rader F, Lobo N, Gabriel H, Heger M, Klaar U, et al. Statins but not angiotensin-converting enzyme inhibitors delay progression of aortic stenosis. *Circulation* 2004; 110: 1291–5.
- Jimenez-Candil J, Bermejo J, Yotti R, Cortina C, Moreno M, Cantalapiedra JL, et al. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors in hypertensive patients with aortic valve stenosis: a drug withdrawal study. *Heart* 2005; 91: 1311–8.
- Shavelle DM. Are angiotensin converting enzyme inhibitors beneficial in patients with aortic stenosis? *Heart* 2005; 91: 1257–9.
- O'Brien KD, Zhao XQ, Shavelle DM, Caulfield MT, Letterer RA, Kapadia SR, et al. Hemodynamic effects of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, in patients with mild to moderate aortic stenosis and preserved left ventricular function. *J Invest Med* 2004; 52: 185–91.
- Chockalingam A, Venkatesan S, Subramaniam T, Jagannathan V, Elangovan S, Alagesan R, et al. Safety and efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors in symptomatic severe aortic stenosis: symptomatic cardiac obstruction-pilot study of enalapril in aortic stenosis (SCOPE-AS). *Am Heart J* 2004; 147: E19.

Received on March 24, 2009.

Revised on May 26, 2009.

Accepted on August 26, 2009.



Reconstruction of the penile skin loss due to “radical” circumcision with a full thickness skin graft

Rekonstrukcija gubitka kože penisa zbog radikalne cirkumcizije kožnim graftom pune debljine

Ivan Ignjatović*, Predrag Kovačević†, Nina Medojević*, Milan Potić*,
Vladimir Milić*

Clinical Center Niš, *Clinic of Urology; †Clinic for Plastic and Reconstructive Surgery,
Niš, Serbia

Abstract

Background. Excessive resection of penile skin is a rare but important complication of circumcision. Penis “trapping” under the skin and consequent sexual dysfunction occur as a result. **Case report.** Excessive circumcision with complete resection of the penile skin is shown. Penis, trapped under the skin, was deliberated and skin defect was substituted with the full thickness skin graft. One year after the surgery penis has a good cosmetic appearance, adequate size and sexual function. **Conclusion.** Full thickness skin graft is a good option for augmentation of the penile skin loss in cases with intact hypodermal tissue and extensive skin loss, for the reconstruction in a single act.

Key words:

circumcision, male; treatment outcome; reconstructive surgical procedures; postoperative complications; skin transplantation.

Apstrakt

Uvod. Preterana resekcija kože penisa je retka, ali značajna komplikacija cirkumcizije. Ona dovodi do potkožnog „zarobljavanja“ penisa i posledične seksualne disfunkcije. **Prikaz slučaja.** Prikazan je slučaj ekscisivne cirkumcizije i potpune resekcije kože penisa. Penis zarobljen ispod kože, oslobođen je, a nedostatak kože supstituisan kožnim graftom pune debljine. Nakon godinu dana od operacije penis je bio estetski adekvatan, odgovarajućih dimenzija i seksualno funkcionalan. **Zaključak.** Kožni graft pune debljine pokazao se kao dobra mogućnost za nadomeštanje resecirane kože penisa u slučajevima sa intaktnim hipodermom i ekstenzivnim gubitkom kože, a za rekonstrukciju u jednom aktu.

Ključne reči:

cirkumcizija, muškarci; lečenje, ishod; hirurgija, rekonstruktivna, procedure; postoperativne komplikacije; transplantacija kože.

Introduction

Adult phimosis is uniformly treated by circumcision. Surgery is simple and complication rate is low, but it is usually performed by relatively inexperienced surgeons. Incidence of complications varies from 0.2% and may reach up to 85% from relatively simple up to catastrophic ones^{1,2}. Excessive excision of the penile skin that results in the so-called „trapped” penis can severely compromise both voiding and sexual performance of a patient. A case with excessive resection of the penile skin and reconstruction with the full thickness skin graft is discussed.

Case report

Fifty five years old, sexually active male underwent a circumcision due to difficulties during sexual intercourse. Infection of the penile shaft skin developed after the circumcision. The final result was the penis completely sunk into the prepubic fat, with only a glans protruding outside even in erection. The operation was performed in general anaesthesia. The penis was completely deliberated, during the secondary surgery, and almost complete defect of the penile skin was evident (Figure 1). Full thickness skin grafts were taken from the non-hirsute area of inguinal region and the penis was covered (Figure 2).



Fig. 1 – Deliberated penis before the surgery



Fig. 2 – Full thickness skin graft attached to the penis shaft

A graft was fixed in place with several sutures, and non adherent compressive wound dressing was performed. The penis was fixed in a dorsal position and dressing was removed after five days. One year after the surgery the penis has a good cosmetic appearance with the satisfactory sensation and adequate sexual activity (Figure 3).



Fig. 3 – Postoperative appearance of the penis one year after the surgery

Discussion

The goal of the treatment, after extensive loss of the penile skin, is to achieve good cosmetic appearance of the penis and restoring adequate sexual function.

Multistage operations with a significant time delay can lead to secondary sexual dysfunction due to psychological phenomena so, less aggressive approach performed as a single act surgery is preferable³.

Submersion of the penis under the scrotal skin is a simple and reliable method for skin substitution³. However skin is hirsute, that is permanent problem, as well as multiple scars that occur after second stage of the surgery. Local flaps from the abdominal skin have almost the same disadvantages and less success rate³.

Other alternative is a skin grafting from the non-hirsute area with the full thickness or split thickness skin graft. Skin grafting of the penile shaft is generally less successful and strictly depends on surgical technique and infection prophylaxis^{4,5}. The most important prerequisite for graft survival is well vascularized "bed", appropriate tension, as well as firm compression of dressing over it^{4,5}. Skin graft could be harvested from non-hirsute skin, that has adequate elasticity to enable function of the penis in the flaccid and erect state, as well as, tactile sensation^{6,7}. Graft from the scrotum is the most similar but the skin is hirsute, unsuitable for the excessive skin loss. Split thickness skin graft is used in numerous reports successfully, but with the expressed shrinkage of the graft and sensitivity to infection⁸. Full thickness skin graft was a successful technique and keeps elasticity of the skin better⁹. In elective cases with "trapped" penis, hypodermal tissue is kept *in situ*, so the circumstances for graft survival are substantially better than in cases with traumatic degloving of the penis, in whom skin with hypodermal tissue are removed and Buck's fascia exposed. So, opportunities for graft survival are fairly improved. Keeping in mind elasticity of the skin as very important for postoperative sexual function, semi erect state was used during the surgery in order to tailorize graft appropriately. Postoperative vacuum devices are sometimes advised to keep adequate length of the penis especially when the excessive amount of suprapubic fat is present^{8,9}.

Conclusion

Full thickness skin graft from groin region could be suggested as preferable way for the skin substitution of the penile shaft due to low contraction rate, hairlessness and good elasticity. It remains to be a good option, for the single act surgery, in selected cases with extensive skin loss in genital region.

R E F E R E N C E S

1. *Atikeler MK, Onur R, Gecit I, Senol FA, Cobanoglu B.* Increased morbidity after circumcision from a hidden complication. *BJU Int* 2001; 88: 938–40.
2. *Sylla C, Diao B, Diallo AB, Fall PA, Sankale AA, Ba M.* Complications of circumcision. Report of 63 cases. *Prog Urol* 2003; 13(2): 266–72. (French)
3. *Paraskevas KI, Anagnostou D, Bouris C.* An extensive traumatic degloving lesion of the penis. A case report and review of the literature. *Int Urol Nephrol* 2003; 35: 523–7.
4. *Ratner D.* Skin grafting. From here to there. *Dermatol Clin* 1998; 16: 75–90.
5. *Robson MC, Krizek TJ.* Predicting skin graft survival. *J Trauma* 1973; 13: 213–7.
6. *Borsellino A, Spagnoli A, Vallasciani S, Martini L, Ferro F.* Surgical approach to concealed penis: technical refinements and outcome. *Urology* 2007; 69(6): 1195–8.
7. *Wilson C, Wilson M.* Plastic repair of the denuded penis. *South Med J* 1959; 52: 288–90.
8. *Black PC, Friedrich JB, Engrav LH, Wessells H.* Meshed unexpanded split-thickness skin grafting for reconstruction of penile skin loss. *J Urol* 2004; 172: 976–9.
9. *Jannah F, Thompson H, Zmaj P, Cummings J, Steinhardt J.* An approach for using full thickness skin grafts for complex penile surgeries in children. *J Urol* 2006; 175: 1869–71.

Received on March 12, 2009.

Revised on November 19, 2009.

Accepted on December 11, 2009.



Retke lokalizacije ekstrakranijalnih švanoma glave i vrata

Rare extracranial localizations of the head and neck schwannomas

Milan B. Jovanović*, Ljiljana Čvorović*, Rastislav Poljovka*,
Aleksandar Oroz*, Ljubomir Pavićević†

*Kliničko-bolnički Centar „Zemun“, Odeljenje za otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju, Beograd, Srbija; †Vojnomedicinska akademija, Klinika za uho, grlo i nos, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Švanomi su tumori nervnog tkiva koji nastaju od Švanovih ćelija koje okružuju periferne, kranijalne i autonomne nerve. Kod čoveka 5% svih benignih tumora čine švanomi, a 25–45% ekstrakranijalnih švanoma nalaze se na glavi i vratu. Najčešće se klasifikuju prema nervu sa koga polaze i prema mestu gde se nalaze na glavi i vratu. **Prikaz bolesnika.** U radu su prikazani bolesnici sa ekstremno retkim ekstrakranijalnim lokalizacijama švanoma, van parafaringealnog prostora uz diskusiju o dijagnozi i mogućim terapijskim pristupima ovim tumorima. **Zaključak.** Švanomi rastu sporo, što otežava dijagnozu i lečenje obolelih. Neophodno je sprovođenje odgovarajućeg dijagnostičkog protokola radi diferencijalne dijagnoze malignih i benignih lezija. Lokalizacija švanoma uslovljava terapijski pristup bolesniku.

Ključne reči:

švanom; glava i vrat, neoplazme; dijagnoza; dijagnoza, diferencijalna; lečenje; hirurgija, operativne procedure; hirurgija, otorinolaringološka, procedure.

Abstract

Introduction. Schwannomas are tumors of neurogenic origin, that arise from Schwann cells which surround peripheral, cranial and autonomic nerves. Schwannomas account for only 5% of all benign soft tissue tumors, and 25–45% of extracranial schwannomas are present in the head and neck region. They are usually classified according to the nerve of origin and the site within the head and neck. **Case report.** We presented extremely rare extracranial localizations of schwannomas and discussed about diagnosis and management of these tumors. **Conclusion.** Schwannomas are slow-growing tumors and late symptoms appearance may cause a delay in diagnosis and treatment of patients with these tumors. An appropriate diagnostic protocol is indispensable tool in performing a differential diagnosis of malignant from benign lesions. Choice of surgical approach depends on schwannomas localization.

Key words:

neurilemmoma; head and neck neoplasms; diagnosis; diagnosis, differential; therapeutics; surgical procedures, operative; otorhinolaryngologic surgical procedures.

Uvod

Švanomi su tumori nervnog tkiva koji potiču od Švanovih ćelija koje okružuju periferne nerve. Ekstrakranijalni švanomi kod 25–45% bolesnika nalaze se na glavi i vratu i najčešće se javljaju u parafaringealnom prostoru¹. U zavisnosti od mesta nastanka, nerva koji je zahvaćen i veličine tumora oni daju različite simptome i znakove bolesti^{2–5}. Švanomi se najčešće manifestuju kao spororastuće mase, a bol i neurološki deficit sugerišu potencijalnu malignost. Maligni švanomi su retki i čine oko 5% mekotkivnih sarkoma⁶.

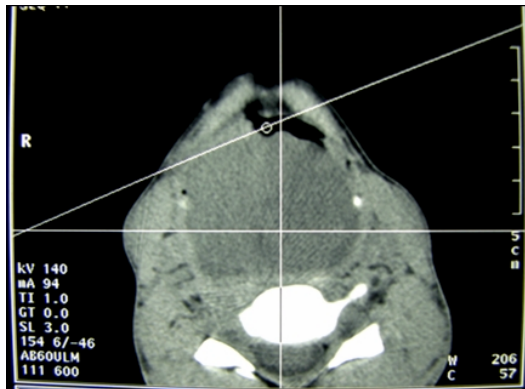
Cilj ovog rada bio je da se prikažu četiri bolesnika sa retkom lokalizacijom ekstrakranijalnih švanoma – van parafaringealnog prostora, i da se analiziraju dijagnostika i mogući terapijski pristupi ovim tumorima.

Bolesnik 1

Bolesnica, starosti 38 godina, primljena je u Odeljenje za otorinolaringologiju sa osećajem stranog tela u guši u trajanju od šest meseci i progresivnim otežanim gutanjem, značajnim gubitkom telesne mase, oko 15 kg, u poslednja tri meseca. Orofaringoskopskim pregledom ustanovljena je velika, meka, jasno ograničena, submukozna masa zadnjeg zida orofarinksa, koja se spuštala ka hipofarinksu i kompromitovala disajni prostor. Kompjuterizovana tomografija prikazala je homogenu, jasno ograničenu inkapsuliranu masu koja je ukazivala na benignu promenu. Tumor je sužavao disajni prostor za 95% (slika 1a). Punkcija finom iglom nije bila od dijagnostičke pomoći. Načinjena je traheotomija i tumoru se pristupilo spoljašnjim transcervikalnim putem kroz lateralnu

faringotomiju. Tumor nije bio aherentan za okolno tkivo i intrafaringealna masa kompletno je uklonjena (slika 1b). Ekscidirani tumor bio je veličine $25 \times 6 \times 4$ cm. Histopatološka dijagnoza tumora bila je benigni švanom. Intraoperativno,

Načinjena je endoskopska ekscizija tumora. Histopatološka dijagnoza bila je benigni švanom. Nakon detamponade bolesnik je dobro disao na nos i nakon dve godine praćenja nije bilo recidiva bolesti.



Sl. 1a – Aksijalni presek farinksa na kompjuterizovanoj tomografiji prikazuje jasno ograničenu ogromnu intrafaringealnu masu



Sl. 1b – Lateralna faringotomija – prikaz tumora sa intaktnom kapsulom

nazogastrična sonda nije bila plasirana i oralna ishrana započeta je trećeg postoperativnog dana. U drugoj nedelji postoperativnog toka bolesnica je dekanilisana i uspostavljeno je normalno disanje. Postoperativno, nije bilo simptoma oštećenja nerva. Nakon godinu dana praćenja, nije bilo recidiva tumora.

Bolesnik 2

Bolesnik star 57 godina, primljen je u Odeljenje za otorinolaringologiju sa simptomima otežanog disanja na nos u trajanju od četiri nedelje i povremenim oskudnim krvarenjem iz nosa. Prednjom i zadnjom rinoskopijom uočen je polipoidni izraštaj obe strane prednjeg, hrskavičavog dela nosnog septuma. Kompjuterizovana tomografija paranazalnih šupljina u aksijalnim i koronalnim preseccima prikazala je tumorsku masu nehomogenog prebojavanja nakon davanja kontrasta koja je zahvatala nosni septum (slika 2).



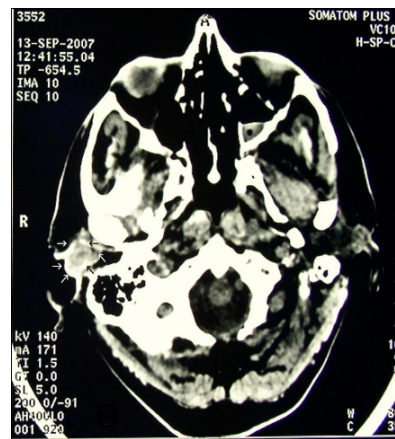
Sl. 2 – Kompjuterizovana tomografija paranazalnih šupljina nakon primene kontrasta: polipoidna lezija aherentna za obe strane nosnog septuma

Bolesnik 3

Bolesnik, star 59 godina, primljen je u Odeljenje za uho, grlo i nos sa osećajem punoće u desnom uvu i slabijim sluhom u trajanju od šest meseci. Nije se žalio na bolove u uvu, niti curenje iz uva. Makroskopski, uočavala se loptasta, mekotkivna masa koja je obliterisala ulaz u spoljašnji slušni hodnik (slika 3a). Kompjuterizovanom tomografijom viđena je kružna, jasno ograničena mekotkivna masa, bez erozije okolne kosti, koja je ukazivala na benignost promene (slika 3b). Tonalna



Sl. 3a – Loptast tumor koji obliteriše ulaz u spoljašnji slušni hodnik



Sl. 3b – Aksijalni presek temporalne kosti na kompjuterizovanoj tomografiji prikazuje jasno ograničenu masu spoljašnjih delova desnog uva

audiometrija ukazala je na srednje tešku konduktivnu naglupost na desnom uvu. Tumoru se pristupilo retroaurikularno bez resekcije hrskavice. Tumorska masa polazila je sa zadnjeg zida slušnog hodnika i bila promera 3,5 cm u najvećem prečniku. Histopatološka analiza ukazala je na benigni švanom. Postoperativno, bolesnik je imao potpuni oporavak slu-

ha, a ožiljna stenoza kanala i recidiv bolesti nisu se javili ni nakon osam meseci praćenja.

Bolesnik 4

Bolesnik, star 59 godina, primljen je u Odeljenje za otorinolaringologiju sa šestomesečnim osećajem otežanog gutanja uz skorašnje otežano disanje. Indirektnom i direktnom laringoskopijom, u opštoj anesteziji, viđen je submukozni, glatki tumor zadnjeg zida hipofarinksa, veličine do 2 cm u najvećem prečniku (slika 4a). Aritenoidni, ariepiglотиčni i ventrikularni nabori nisu se jasno vizualizovali, ali je bila očuvana pokretljivost larinksa. Kompjuterizovanom tomografijom viđena je kružna faringealna masa, jasno ograničena od okoline, što je ukazivalo na benignost lezije (slika 4b).



Sl. 4a – Submukozna masa (strelice) koja zahvata zadnji zid farinksa

Tumorska masa, koja je polazila sa zadnjeg zida farinksa, nije značajno sužavala disajni prostor. Angiografijom, viđena je loša vaskularizacija tumora. Tumoru se pristupilo spolja, kroz lateralnu faringotomiju, bez prethodne traheotomije. Histološka analiza ukazala je na benigni švanom. Nije bilo potrebe za plasiranjem nazogastrične sonde i oralna ishrana je započeta trećeg postoperativnog dana. U ranom postoperativnom toku uspostavljeno je dobro gutanje i nesmetano disanje. Nakon godinu dana praćenja nije bilo recidiva tumora.

Diskusija

Faringealni švanomi nisu česti i najčešće se ispoljavaju kao asimptomatske mase i često rastu tiho unutar lumena farinksa dok ne dosegnu znatnu veličinu koja daje jasne simptome⁷. Švanomi nosnog septuma i spoljašnjeg slušnog hodnika ekstremno su retke lokalizacije^{8,9} bez specifičnih znakova i simptoma za koje se preoperativno utvrđuje od kojeg nerva potiču.

Nekoliko važnih tema u vezi sa dijagnozom i lečenjem ovih tumora naglašeno je kroz prikaz ovih bolesnika. Prva je

teškoća u preoperativnoj dijagnostici. Kako je i navedeno kroz prikaz naših bolesnika, ovi tumori mogu biti prisutni na različitim mestima na glavi i vratu i mogu imitirati različitu patologiju. U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je misliti na druge moguće tumefakte glave i vrata (kongenitalne, neoplastične ili inflamatorne) i sprovesti adekvatan dijagnostički protokol, naročito u diferenciranju malignih od benignih lezija. Spor i tih rast tumora dovodi do odložene dijagnoze i definitivnog lečenja. Punkcija finom iglom najčešće ne pomaže kod ovih tumora zbog insuficijentnosti materijala za citološku analizu, najčešće zbog jake kapsule tumora, što potvrđuju i drugi autori¹⁰. Preoperativna dijagnostika snimanjem (*image*) neophodna je, ali nije uvek i značajno korisna. Kompjuterizovanom tomografijom jasno se diferencira tu-



Sl. 4b – Aksijalni presek farinksa na kompjuterizovanoj tomografiji prikazuje dobro ograničenu postkrikoidnu masu

mor od koštanih struktura i ukazuje na njihovu potencijalnu eroziju. Magnetna rezonanca je superiornija od kompjuterizovane tomografije u diferenciranju tumora od inflamatornih promena ili zdravog tkiva i naročito je značajna kod određivanja moguće granice intrakranijalne ekstenzije tumora. Pozitronska emisiona tomografija preporučuje se, takođe, kao potencijalno korisna metoda snimanja¹¹.

Ni kod jednog prikazanog tumora nije bilo moguće odrediti nerv sa koga je tumor nastao. Autori navode da se samo kod 47% bolesnika može odrediti poreklo švanoma i to ako su zahvaćeni veći nervi¹². Odvajanje tumora od nerva teorijski je moguće u toku hirurģije¹³. Švanomi su odvojeni od nerva fibroznom kapsulom, za razliku od neurofibroma gde je nerv integralni deo neoplazme i mora biti otklonjen zajedno sa tumorom. Kada su zahvaćeni značajni nervi, hirurģ može preciznom tehnikom da odvoji tumor od nerva da bi očuvao senzornu ili motornu funkciju. Nekompletno otklanjanje tumora može dovesti do ponovnog javljanja tumora i ponavljanih ekscizija. Odsustvo znakova zahvatanja 9. i 10. kranijalnog nerva ne znači da tumor ne vodi poreklo od njih¹⁴.

Švanomi nosa najčešće vode poreklo od grana trigeminalnog nerva. Simpatički nervi za septalne krvne sudove, parasimpatički nervi za septalne mukozne žlezde, senzorni nervi za nazalnu mukozu jesu nervi od kojih je moguće da švanom vodi poreklo¹⁵.

Iako su ovi tumori, uglavnom, benigni, njihova resekcija može biti udružena sa značajnim postoperativnim morbiditetom. Zbog mogućeg neurološkog deficita udruženog sa resekcijom ovih tumora, pojedini autori sugerišu konzervativniji pristup kao što je enukleacija tumora, pre nego resekcija od ili sa nervom¹⁶. Takođe, pojedini hirurzi zagovaraju i isključivo praćenje bolesnika ukoliko tumor ne izaziva značajne simptome.

Hirurški pristup tumorima farinksa otežan je zbog limitiranog intraoperativnog prikaza tumora i blizine važnih neurovaskularnih struktura. Preporučuju se dva pristupa: spoljašnji - transcervikalni pristup¹⁷ i transoralni pristup direktnom endoskopijom¹⁸.

Iako su švanomi uglavnom benigni, njihova resekcija iz spoljašnjeg slušnog hodnika može biti udružena sa značaj-

nom postoperativnom ožiljnom stenozom. Adekvatan pristup podrazumeva kompletnu eksciziju sa minimalnim oštećenjem nezahvaćenih okolnih struktura. Moguć je transmeatalni, endauralni i retroaurikularni pristup¹⁹.

Terapija izbora za švanom nosnog septuma je hirurško lečenje. Različiti pristupi kao što je lateralna rinotomija sa spoljašnjom etmoidektomijom, Caldwell Luc pristup (*midface degloving*) ili endoskopski endonazalni pristup preporučuju se u zavisnosti od ekstenzije tumora⁸.

Zaključak

Švanomi mogu biti prisutni na različitim mestima glave i vrata i mogu imitirati različitu patologiju. Spor i tih rast tumora uzrokuje odloženu dijagnozu i definitivno lečenje. U diferencijalnoj dijagnozi potrebno je misliti na druge moguće tumefakte glave i vrata, i sprovesti adekvatni dijagnostički protokol, naročito u diferenciranju malignih od benignih oboljenja. Terapijski pristup zavisi isključivo od mesta tumora.

L I T E R A T U R A

1. *Das Gupta T, Brassfield R, Strong E.* Benign solitary schwannoma (neurolemmoma). *Cancer* 1969; 24: 355–66.
2. *Leu YS, Chang KC.* Extracranial head and neck schwannomas: a review of 8 years experience. *Acta Otolaryngol* 2002; 122(4): 435–7.
3. *Malone JP, Wha-Joon L, Levin RJ.* Clinical characteristics and treatment outcome for nonvestibular schwannomas of the head and neck. *Am J Otolaryngol* 2005; 26(2): 108–12.
4. *Colreavy MP, Lacy PD, Hughes J, Bouchier-Hayes D, Brennan P, O'Dwyer AJ, et al.* Head and neck schwannomas -10 year review. *J Laryngol Otol* 2000; 114(2): 119–24.
5. *Moukarbel RV, Sabri AN.* Current management of head and neck schwannomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 3: 117–22.
6. *Bailet JW, Abermayor E, Andrews JC, Rowland JP, Fu Y, Dawson DE.* Malignant nerve sheath tumours of the head and neck: a combined experience from two university hospitals. *Laryngoscope* 1991; 101: 1044–9.
7. *Thurnber D, Quint C, Pammer J, Schima W, Knerer B, Denk DM.* Dysphagia due to a large schwannoma of the oropharynx: case report and review of the literature. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 128: 850–2.
8. *Berlucchi M, Piazza C, Blanzuoli L, Battaglia G, Nicolai P.* Schwannoma of the nasal septum: a case report with review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000; 257: 402–5.
9. *Yang CH, Su CY, Wei YC, Hwang CF.* Schwannoma of the tympanic membrane. *J Laryngol Otol* 2006; 120: 247–9.
10. *Yu GH, sack MJ, Baloch Z, Gupta PK.* Difficulties in the fine needle aspiration (FNA) diagnosis of schwannoma. *Cytopathology* 1999; 10(3): 186–94.
11. *Beaulieu S, Ruin B, Djang D, Conrad E, Turcotte E, Eary JF.* Positron emission tomography of schwannomas: emphasizing its potential in preoperative planning. *Am J Roentgenol* 2004; 182(4): 971–4.
12. *Biswas D, Marnane CN, Mai R, Baldwin D.* Extracranial head and neck schwannomas –a 10 year review. *Auris Nasus Larynx* 2007; 34(3): 353–9.
13. *Rosen FS, Pou AM, Quinn FB Jr.* Obstructive supraglottic schwannoma: a case report and review of the literature. *Laryngoscope* 2002; 112(6): 997–1002.
14. *Rosenfeld L, Graves H Jr, Lawrence R.* Primary neurogenic tumours of the lateral neck. *Ann Surg* 1968; 167: 847–55.
15. *Pasic TR, Makielski K.* Nasal schwannoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1990; 103: 943–6.
16. *Katz AD, Passy V, Kaplan L.* Neurogenous neoplasms of major nerves of face and neck. *Arch Surg* 1971; 103: 51–6.
17. *Ochiai A, Takahashi H, Hirayama M, Nakayama M, Nishiyama K, Nagai H, et al.* Hypopharyngeal neurinoma: report of two cases. *Acta Otolaryngol* 2002; 547: 100–3.
18. *Huang CM, Leu YS.* Schwannoma of the posterior pharyngeal wall. *J Laryngol Otol* 2002; 116: 740–1.
19. *Galli J, Decclesia A, La Rocca LM, Almadori G.* Giant schwannoma of the external auditory canal: a case report. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001; 124: 473–4.

Primljen 18. III 2009.
Prihvaćen 16. IV 2009.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД
ВОЈНОМЕДИЦИНСКА АКАДЕМИЈА
Црнотравска 17, 11040 Београд, Србија
Тел/факс: +381 11 2669689
vmain1@eunet.rs
vmavsp@hotmail.com

Позив на рекламирање у 2010. години

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

Часопис „Војносанитетски преглед“, званични орган лекара и фармацеута Војске Србије, научно-стручног је карактера и објављује радове из свих области медицине, стоматологије и фармације. Радове равноправно објављују стручњаци из војних и цивилних установа и из иностранства. 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*: vmain1@eunet.rs или vmavsp@hotmail.com

P R I K A Z K N J I G E



Dragan Mikić

CISTIČNA EHINOKOKOZA

Echinococcus granulosus

Savremeni Aspekti

Medikamentozne terapije

Recenzenti

Miodrag Čolić

Milan Šašić

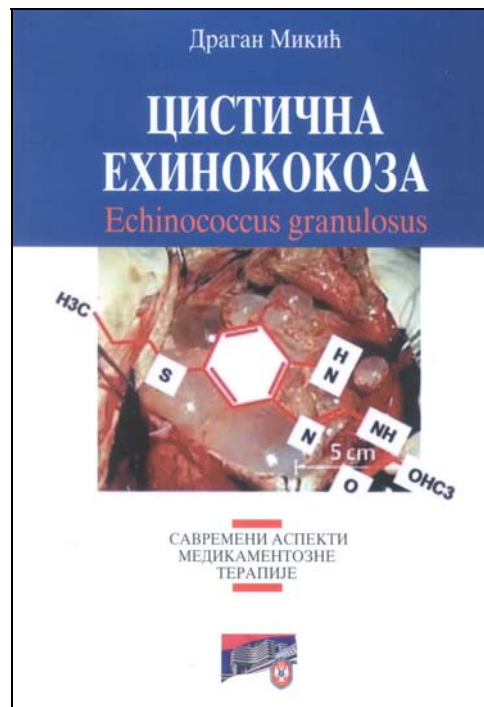
Urednik

Elizabeta Ristanović

Izdavač

Vojnomedicinska akademija

Beograd, 2009.



Knjiga sadrži 131 stranicu teksta, osam tabela, 46 crno-belih i slika u boji, i 233 reference, među kojima su zastupljeni i domaći autori. Jedna referenca potiče iz 1939. godine, 93 iz perioda 2000-2009, a najveći broj ostalih iz poslednje dve decenije, tek nedavno prošlog, prethodnog veka. Knjiga je podeljena na sledeća poglavlja: Cistična ehinokokoza (Uvod), Terapija cistične ehinokokoze, Medikamentozna terapija kao samostalni vid tretmana cistične ehinokokoze, Rezime, Summary i Literatura.

U uvodnom delu, autor iznosi istorijat cistične ehinokokoze. Prvi radovi o njoj potiču još od Hipokrata, oca medicine, pet vekova pre nove ere, opisane kao „jetra puna vode“. Tek krajem 18. veka otkriven je uzročnik bolesti. Terapija lekovima započeta je 1977, a drenaža ehinokokne ciste jetre 1985 godine. Ti podaci su interesantni, jer je sa efikasnom terapijom već više milenijuma poznate bolesti započeto praktično tek nedavno. To je velika retkost za najveći broj sadašnjih bolesti, gde neka vrsta lečenja datira i više vekova unazad.

Bolest se javlja u čitavom svetu. Na čoveka je najčešće prenosi pas. Regstruje se kod osoba starosti od 3 do 86 godina. Nakon ingestije, jaja *E. granulosus*-a mogu dospeti u bilo koji organ ili tkivo čoveka, ali najčešće završavaju u jetri (65–75%) ili plućima (20%). Retko dospevaju u mozak (1%), ali je ta lokalizacija mnogo opasnija, jer je smrtnost daleko veća nego kod drugih lokalizacija ciste. Ehinokokne

ciste mogu da budu solitarne ili multiple. U jetri mogu dostići veličinu i 20–30 cm i da sadrže nekoliko litara tečnosti. Rast ciste može da traje i 20-30 godina, a najstarija ehinokokna cista kod čoveka živela je 53 godine. Klinička slika oboljenja ispoljava se u vidu kompresivnog sindroma, a ponekad i alergijskim reakcijama. Brojni antigeni oslobođeni iz hidatidne ciste mogu da izazovu i anafilaktičku reakciju.

Učestalost oboljenja u najvećem broju zemalja u svetu kreće se od 1 do 10/100 000 (u bivšoj SFRJ 4.8/100 000), dok ona npr. u Keniji iznosi 220/100 000 stanovnika.

Dijagnoza cistične ehinokokoze često je usputna. Najčešće se postavlja radiološki, ultrasonografski, kompjuterizovanom tomografijom, magnetnom rezonancom i detekcijom specifičnih antigena u serumu. Terapija se sprovodi hirurški, perkutanom drenažom i antihelminthicima, i to samostalno ili u kombinaciji sa hirurškim zahvatom ili perkutanom drenažom ciste. Hirurška eradikacija ehinokokne ciste najčešći je izbor u lečenju oboljenja, a naročito ako se radi o velikim, multilokularnim cistama, o komplikacijama ili kod lokalizacija u vitalnim organima (pluća, CNS, kičmena moždina, srce, kosti). Najveća opasnost kod hirurškog tretmana je diseminacija sadržaja ciste. Perkutana drenaža danas je terapija izbora kod dobro selektovanih bolesnika. Ako ne mogu da se sprovedu navedeni načini lečenja, primenjuju se antihelminthici (albendazol, mebenda-

zol ili prazikvantel). Oni su nezaobilazni i kod hirurških zahvata i perkutane drenaže, i tada se daju tokom nekoliko ciklusa pre i nekoliko ciklusa posle tih zahvata, značajno povećavajući njihovu efikasnost. Antihelmintici se daju pojedinačno, ali u poslednje vreme sve češće i u kombinaciji (npr. albendazol i prazikvantel).

Efikasnost terapije ehinokokne ciste retko kada je potpuna, odnosno 100%-tna. Bez obzira na mono- ili kombinovanu terapiju, efikasnost izlečenja, registrovana posle dve godine, kreće se od 20% do 60%, uz moguću pojavu recidiva. Razlozi tome su još nedovoljno poznavanje biologije *E. granulosus*-a, njegovih veza sa imunom odgovorom domaćina i značaja sniženja, odnosno povišenja nivoa pojedinih citokina u toku bolesti, kao i nedovoljna efikasnost sadašnjih antihelmintika.

Knjiga je pisana jasno i veoma stručno. Sa lakoćom se čita. Očigledno je da autor ima veliko iskustvo u lečenju bolesnika sa cističnom ehinokokozom stečeno tokom dugogodišnjeg samostalnog i timskog rada sa hirurzima i interventnim radiolozima. Imponira autorovo suvereno poznavanje materije koje se u tekstu prepoznaje ne samo kroz ocenu rezultata terapije svakog od tri navedena lečenja, već i kroz kritičnu procenu odnosa njihovih prednosti i nedostataka. Na taj način autor je sagledao i na čitaoca preneo jasne stavove o problemima vezanim za cističnu ehinokokozu, počevši od

istorijata i epidemiologije, pa do dijagnoze, kliničke slike, terapije, novih tendencija i mera prevencije.

Knjiga može veoma korisno da posluži specijalizantima odgovarajućih grana medicine u savladavanju gradiva u toku specijalizacije, a specijalistima kao standard u terapiji cistične ehinokokoze. Pored toga, nastavnici i iskusni specijalisti knjigu mogu da koriste i kao izbor za jednu od aktuelnih i nezaobilaznih tema u svojim predavanjima u okviru kontinuirane medicinske edukacije, koja se danas u našoj zemlji već uveliko primenjuje.

Posebno raduje činjenica da se u poslednjih nekoliko godina pojavilo više novih knjiga čiji su autori nastavnici VMA, od kojih je jedna i ova. One doprinose ne samo afirmaciji autora, njihovih klinika i VMA, već i afirmaciji medicinske publicistike u Srbiji. Sada je već prepoznatljivo da naponi VMA uloženi u izdavačku delatnost ove vrste daju značajne rezultate. Njih će, ako se i dalje nastavi sa ovakvom podrškom, biti još i više. Da bi čitaocima VSP bilo jasno šta znači takva podrška, dovoljno je reći da je u našoj zemlji, pa i u VMA, sve do nedavno bilo knjigu mnogo lakše napisati, nego objaviti. To je za najveći broj potencijalnih autora uvek delovalo destimulativno. Kada je to prevaziđeno, rezultati su više nego očigledni.

Bogdan Bošković



**Проф. др
ДУШАН МАНОЈЛОВИЋ**
пуковник у пензији
1928–2010.

Манојловић Живана Душан рођен је 23.8.1928. године у селу Ресник, срез Крагујевачки, где је завршио основну школу. Ниже разреде гимназије завршио је у Крагујевцу за време окупације, док му се отац налазио у заробљеништву у Немачкој, преживљавајући тешке године рата и страхоте стрељања крагујевачких ђака. После ослобођења, матурирао је као ђак крагујевачке мушке гимназије.



Проф. др Душан Манојловић
(23.8.1928 – 24.6.2010)

Начелник Уролошког одељења Клинике за хируршке болести ВМА (1981–1983)

Начелник Клинике за Урологију ВМА (1983–1994)

Ступио је у армију 6.10.1948. године. Завршио је Савезну пилотску школу и Ваздухопловну академију. Као војни стипендиста, дипломирао је на Медицинском факултету у Београду 1.10.1956. године. Обавезни лекарски стаж обавио је у ВМА. ШРО СнСл завршио је 1957. године. Групну службу у трајању од три и по године провео у гарнизонима Југословенског ратног ваздухо-

пловства. Специјализацију из урологије завршио је у ВМА, а специјалистички испит положио је 15.5.1965. године пред испитном комисијом којом је председавао академик проф. др Сава Петковић.

Наставио је да ради као уролог на Уролошком одељењу Клинике за хируршке болести ВМА чији је начелник био пук. проф. др Соломон Адања. Изабран је у звање асистента на предмету хирургија 1966. године. У звање доцента изабран је 25.4.1970. године. Докторирао је 11.7.1977. са темом: „Прилог проучавању неких фактора који утичу на болничку инфекцију у уролошких болесника“. Провео је на усавршавању у Лондону шест месеци у болници Хамер Смит. У звање ванредног професора ВМА, за предмет Хирургија, изабран је 1978. године. По одласку у пензију пук. проф. др Мирка Чернића 1981. године постављен је за начелника Уролошког одељења Клинике за хируршке болести ВМА. Уролошко одељење издвојило се из Клинике за хируршке болести ВМА 1983. године и постало Клиника за Урологију ВМА, а пук. проф. др Душан Манојловић њен први начелник. Исте године изабран је у звање редовног професора. Аутор је и коаутор у више од 200 радова објављених у домаћим и страним часописима и више монографија. Био је коаутор у књизи „Урологија“ академика др Саве Петковића и „Ратна хирургија“ групе аутора ВМА.

Био је председник испитне комисије за полагање специјалистичког испита из предмета урологија у ВМА и члан испитне комисије на Медицинском факултету у Београду, ментор у изради више магистарских и докторских теза. Као испитивач трудио се да кандидатима омогући да изнесу своје знање не инсистирајући на ономе што не знају.

У више наврата био је председник Уролошке секције СЛД и дао значајан допринос унапређењу њеног рада. Био је редовни члан Медицинске академије Српског лекарског друштва од 1988. године. Био је секретар и потпредседник удружења Уролога Југославије, члан Балканске медицинске уније, Европског и Интернационалног удружења уролога. Био је дугогодишњи члан Са-

везне комисије за лекове, као и члан уређивачког одбора *Archivum urologicum*, и Српског архива за целокупно лекариство. Добитник је Златне плакете Ратног ваздухопловства и награде Града Београда, више пута је награђиван од стране Управе ВМА и Санитетске управе, носиоц је шест домаћих и три страна одликовања.

Пензионисан је 31.12.1993. године. По одласку у пензију није престало његово интересовање за рад Клинике и Уролошке секције. Наставио је да пружа несебичну помоћ млађим колегама у стручном усавршавању и објављивању публикација. Оставио нам је чисту и пре-

цизну хируршку технику која нам је омогућила даљи истраживачки и напредак урологије.

Проф. др Душан Манојловић умро је у Београду 24. јуна 2010. године.

Његов топли људски лик и благу реч чуваћемо у сећању и са захвалношћу и поштовањем односити се према његовом лику и делу.

Нека му је вечна слава и хвала.

Пук. проф. др Новак Миловић
Начелник Клинике за урологију ВМА

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 prilozima.

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 priložima); aktuelne teme – osam, kazuistika – šest, prethodna saopštenja – pet, a pisma uredniku, izveštaji sa skupova i prikazi knjiga – dve stranice.

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

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

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

Priprema rada

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

1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

2. Apstrakt i ključne reči

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

3. Tekst članka

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

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

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

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

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

Literatura

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

Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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

Tabele

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

Ilustracije

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

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

Skraćenice i simboli

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

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

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

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

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

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

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

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

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

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

Tables

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

Illustrations

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

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

Abbreviations and symbols

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

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



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

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

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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



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

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

PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

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

