

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД



Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2010; August vol. 67 (No. 8): pp. 609-698.



ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

Часопис наставља традицију *Војно-санијететског 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 Шуљгаић**

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: vmainil@EUnet.rs (главни и одговорни уредник) и vmavsp@hotmail.com (редакција).

Радове објављене у „Војносанијететском 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 Војносанијететски 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

UVODNIK / EDITORIAL

Lidija Kandolf Sekulović

Sunčanje ili zdravlje – izaberite sami

Sunbathing or health – choice is yours 613

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Aleksandra Gudović, Svetlana Spremović-Radjenović, Gordana Lazović, Jelena Marinković, Andreja Glišić, Srbojlob Milićević

Autoimunske bolesti štitaste žlezde majke i komplikacije u trudnoći

Maternal autoimmune thyroid disease and pregnancy complication 617

Žaklina Davičević, Dragan Tavčiovski, Radomir Matunović, Snježana Vukotić, Zdravko Mijailović

Značaj natriuretskih peptida u proceni težine aortne stenozе

Role of natriuretic peptides in the assessment of severity of aortic stenosis 622

Ljiljana Trajković-Pavlović, Budimka Novaković, Mirjana Martinov-Cvejin, Vera Gusman, Sanja Bijelović, Nataša Draganić, Dragana Balać

How a routine checking of *Escherichia coli* in retailed food of animal origin can protect consumers against exposition to *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*?

Kako rutinska provera hrane životinjskog porekla u prometu na prisustvo *Escherichia coli* može zaštititi potrošača od izloženosti *Campylobacter spp.* i *Listeria monocytogenes*? 627

Ljiljana Marković-Denić, Vesna Skodrić Trifunović, Vladimir Žugić V., Dragana Radojčić D., Goran Stevanović

The first outbreak of brucellosis in the region of Šabac

Prva epidemija bruceloze u šabačkom okrugu 634

Svetozar Sečen, Nebojša Moljević, Milivoje Vuković, Ljiljana Somer

Patohistološki nalaz kao prognostički faktor ishoda operativnog lečenja karcinoma debelog creva

Histopathological finding as a prognostic factor of the surgical treatment outcome in colorectal cancer 638

Ana Kostić, Andjelka Slavković, Zoran Marjanović, Jelica Madić, Marijana Krstić, Dragoljub Živanović, Danijela Djerić

Ocena primene Alvarado skora i C-reaktivnog proteina u dijagnostici akutnog apendicitisa kod dece

Evaluation of using Alvarado score and C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis in children 644

Dimitrije Jeremić, Saša Vojinović, Goran Marušić, Ivan Levakov, Srdjan Živojinović

Radikalna cistektomija – analiza postoperativnog toka

Radical cystectomy – analysis of postoperative course 649

Ljiljana Samardžić, Gordana Nikolić, Grozdanko Grbeša, Maja Simonović, Tatjana Milenković

Povezanost nepovoljnih iskustava u detinjstvu sa psihijatrijskim poremećajima i agresivnošću kod odraslih

Correlation of adverse childhood experiences with psychiatric disorders and aggressiveness in adulthood 653

Ivana Budić, Dušica Pavlović, Tatjana Cvetković, Nina Djordjević, Dušica Simić, Irina Milojević, Miodrag Stojanović

The effects of different anesthesia techniques on free radical production after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury at children's age

Uticaj različitih anestezioloških tehnika na produkciju slobodnih radikala nakon poveskog izazvanih ishemijsko-reperfuzionih povreda u dečjem uzrastu 659

Ivan Marjanović, Miodrag Jevtić, Sidor Mišović, Miodrag Čolić, Uroš Zoranović, Momir Šarac, Siniša Rusović, Milan Jovanović

Morbiditet i mortalitet u ranom postoperativnom toku kod elektivne rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte endovaskularnom i otvorenom hirurškom tehnikom

Morbidity and mortality in the early postoperative course following elective reconstruction of abdominal aorta aneurysm using endovascular and open surgical techniques 665

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

Boško Milev, Darko Mirković, Mihailo Bezmarević, Sidor Mišović, Miroslav Mitrović, Milan Jovanović, Liljana Mirković, Borka Milev, Dejan Radenković

Intraabdominalna hipertenzija i abdominalni kompartment sindrom

Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome 674

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Zorica Mladenović, Zdravko Mijailović, Dragan Tavčiovski, Radoje Ilić, Siniša Rusović, Zoran Trifunović, Radomir Matunović

A young soldier with syncope, shortness of breath and palpitations

Sincopa, nedostatak vazduha i palpitacije kod mladog vojnika 681

Mirjana Krotin, Jelisaveta Milenkovic Krotin, Marija Zdravković

Triple Björk-Shiley valve – more than 30 years of asymptomatic functioning: to the memory of late Academic Prof. Isidora Papa and the 45th anniversary of the first valve implantation in Yugoslavia

Istovremena implantacija trostruke Björk-Shiley valvule – više od 30 godina uspešnog funkcionisanja: u znak sećanja na akademika prof. Isidora Papa i 45. godišnjicu prve implantacije mehaničke veštačke valvule u Jugoslaviji 685

Zoran Golubović, Vojkan Stanić, Srbobran Trenkić, Predrag Stojiljković, Goran Stevanović, Aleksandar Lešić, Ivan Golubović, Dragan Milić, Aleksandar Višnjić, Stevo Najman

Penetrantna povreda pluća i multiple povrede donjih ekstremiteta izazvanih gelerima avionske bombe

Penetrating injury of the lungs and multiple injuries of lower extremities caused by aircraft bombs splinters 688

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 695



Spomenik Florens Najtingejl (Florence Nightingale, 12. maj 1820 – 13. avgust 1910) u Londonu.

Florens Najtingejl poznata je kao utemeljitelj modernog sestinstva. Njen rođendan, 12. maj, obeležava se širom sveta kao Međunarodni dan sestinstva. Ove godine, 13. avgusta, navršava se 100 godina od smrti čuvene Engleskinje.

Monument to Florence Nightingale (12 May, 1890 – 13 August, 1910) in London.

Florence Nightingale is known as a founder of modern professional nursing. The International Nurses Day is celebrated each year around the world on her birthday.

This year, on August 13, 100 years of her death are passing.



Sunčanje ili zdravlje – izaberite sami

Sunbathing or health – choice is yours

Lidija Kandolf Sekulović

Vojnomedicinska akademija, Klinika za kožne i polne bolesti, Beograd, Srbija

„Onaj ko nije u stanju da svoje vreme računa celih 3 000 godina, živi samo od danas do sutra“

Gete

Vreme je godišnjih odmora i ono se još uvek vezuje za odlazak u sunčane krajeve, na plažu, „uživanje“ u moru i sunčanju – između ostalog u cilju dobijanja zdravog i lepog tena. Malo ko razmišlja da je ovaj model ponašanja deo životnog stila starog nepunih 100 godina, koji je opštu popularnost doživeo pre svega 50 godina. Do tada putovanja velikog broja ljudi sa značajnom promenom geografskih širina u potrazi za idealnim odmorom jednostavno nisu bila običaj, a ljudi se nisu sunčali u cilju unapređenja zdravlja. Upravo ovaj životni stil, razvijen tokom dvadesetog veka doveo je, između ostalog, do značajnog povećanja incidencije raka kože, uključujući i melanom, za koji još uvek, osim ranog otkrivanja i uklanjanja, nije pronađen efikasan lek.

Odakle, zapravo, ovo pogrešno ubeđenje da je osunčana koža simbol zdravlja i kako je ono tako drastično promenilo ponašanje ljudi u 20. veku? Nošnje naroda širom sveta ukazuju nam na to da je zaštita od sunca deo tradicije, kako u pojasi tropske, tako i u umerenoj klimi. Još krajem 19. veka gospoda, a posebno žene iz viših društvenih slojeva intenzivno su se štitili od sunca odećom i prvim kremama u cilju zaštite od opekotina i oštećenja bele puti koja je bila simbol visokog položaja u društvu. Odlazak u letovališta bio je vezan za šetnje, zabavu i odmor, sunčanje nije postojalo kao aktivnost, dok je plivanje bilo rezervisano samo za rane jutarnje sate i nije bilo naročito popularno¹.

Krajem 19. veka pojavili su se prvi podaci o povoljnom dejstvu UV zračenja na kožu, o njegovom baktericidnom i fungicidnom dejstvu, pa i prve fototerapijske lampe i, mada su se već tada po prvi put pojavili i podaci o mogućnosti izazivanja raka kože ovim lampama, oni su bili ignorisani tokom sledećih decenija. Ranih dvadesetih godina prošlog veka otkriveno je da se vitamin D sintetiše u koži pod uticajem sunčevog zračenja i da je izlaganje suncu važno u prevenciji

rahitisa, iako je već tada bilo poznato da je hrana obogaćena vitaminom D (riblje ulje) dovoljna za prevenciju². Vremenom se UV zračenju počelo pripisivati blagotvorno dejstvo na celokupno zdravlje, a istovremeno se 30-tih godina pojavljuju i dokazi o eksperimentalno UV zračenjem izazvanim tumorima kod glodara. Četrdesetih i pedesetih godina naučnih radova o kancerogenim efektima UV zračenja bilo je sve više, ali se i dalje umereno izlaganje uz zaštitu od opekotina i sunčanice preporučivalo kao zdravo³. Tek je kasnih osamdesetih godina po prvi put prevladao jedinstven stav medicinske javnosti da je sunčanje faktor rizika od nastanka kancera kože i da je zaštita od sunca osnovna u prevenciji, te su počele prve javne kampanje za prevenciju kancera kože, promovisanjem zaštite od sunca.

Uzroke promene ponašanja i stila života treba potražiti i u društvenim promenama, koje su menjale odnos prema izlaganju suncu. Žene su postale aktivne u mnogim sferama života koje im nisu bile dostupne, a koje su podrazumevale izlaganje suncu, a osunčan ten i kod muškaraca i kod žena postao simbol slobodnog duha i multipotentne, moderne ličnosti. Tek četrdesetih godina prošlog veka i modna industrija je u potpunosti prihvatila osunčan ten kao ne samo zdrav, već lep i poželjan. Do šezdesetih godina, dobro osunčan ten nastao tokom godišnjih odmora provedenih u krajevima na niskim geografskim širinama, već se smatrao veoma važnim u održavanju dobrog zdravlja, ali je predstavljao i modni diktat, a ovo ubeđenje se od tada veoma teško menja, mada su promene evidentne, ukoliko se uporede modni magazini sedamdesetih godina prošlog veka i onih iz ove decenije³.

Industrija je pomno pratila i naučna saznanja i preporuke medicinske javnosti i društvene promene, te su se naizmenično razvijale industrija UV lampi, turizam i industrija krema za zaštitu od sunca. Dok su se 30-tih godina agresivno reklamirale UV lampe za kućnu upotrebu u cilju unapređenja zdravlja, istovremeno se razvijala i modna industrija kupaćih kostima, a potom i kreme za zaštitu od sunca slabe efikasnosti sve do 90-tih godina ovog veka^{2,3}. Upravo ova industrija danas promovise „bezbedno sunčanje“, a istina je da bezbe-

dno sunčanje ne postoji, već kreme za sunčanje treba koristiti ukoliko je izlaganje suncu u nepovoljnom periodu dana neizbežno, a uvek kada se boravi na plaži, čak i u jutarnjim satima. Takođe, i dalje je u ekspanziji industrija solarijuma, mada je jasno pokazano da je odlazak u solarijum faktor rizika od nastanka kancera kože, uključujući i melanom⁴.

Ono što, takođe, privlači pažnju je lakoća kojom su se navike promenile kada je reč o sunčanju, odnosno rado prihvatanje izlaganja suncu. Jedno od objašnjenja može se naći u dokazanom dejstvu UV zračenja, i to vidljivog i infracrvenog dela spektra na popravljavanje raspoloženja, i njegovog korišćenja u lečenju depresije i sezonskog afektivnog poremećaja u severnim regijama sa malom insolacijom. Ovi efekti, povezuju se sa uticajem UV zračenja na produkciju melatonina, serotonina i kateholamina, mada se tačan mehanizam dejstva još uvek ne zna⁵. Opisan je i sindrom zavisnosti od sunčanja i odlaska u solarijum, povezanog ne samo sa usađenom slikom od dobrom izgledu i samopouzdanjem, već i sa raspoloženjem posle izlaganja suncu. Ovi efekti, pak, nisu vezani za izlaganje celog tela suncu, već za prenos optičkih signala do centara u mozgu.

Promena stava prema sunčanju i rak kože

Ovako nagla promena u ponašanju i stilu života širokih slojeva društva može se, između ostalog, smatrati uzrokom povećane incidencije raka kože u zapadnoj civilizaciji. Jednostavno rečeno, koža bele rase, koja tokom evolucije pre neko-

vima velike insolacije, kakva je prisutna u ekvatorijalnom pojasu i u Africi, koža ljudi se prilagodila i stvorila odbrambeni omotač sastavljen od velikih melanozoma koji sadrže eumelanin, koji efikasno apsorbuje UV zračenje i štiti DNK keratinocita i melanocita od oštećenja⁶. Zbog toga je kod crne rase melanom znatno ređi i javlja se na dlanovima i tabanima, gde koža ima najmanje pigmenta. Istovremeno, baš ta količina UV zračenja i baš ta količina melanina u koži dovoljna je za optimalnu produkciju vitamina D. Sa druge strane, kod stanovnika severa Evrope, koža je morala da ima minimalnu produkciju melanina da bi mogla da apsorbuje malu količinu UV zraka koja joj je dostupna na ovim geografskim širinama za optimalnu produkciju vitamina D⁶.

Velike migracije stanovništva u modernom dobu drastično menjaju taj fino podešen ekvilibrijum između čoveka i okoline u kojoj živi. Tako, migracija ljudi bele rase u krajeve sa velikom insolacijom (Južna Afrika, Australija) ili odlazak na godišnji odmor iz severnih u južne krajeve povećava rizik od nastanka raka kože. Sa druge strane, migracija ljudi crne rase u severnu Evropu i Severnu Ameriku izaziva deficit vitamina D⁷. Može se reći, da zapravo nije prirodno za ljude bele rase izlagati se po ceo dan suncu, i da baš zato što nije prirodno nije ni zdravo. Dok se daljom evolucijom koža svakog pojedinca ne prilagodi novim uslovima okruženja, jedino što nam preostaje je da se promovira štetnost sunčanja i izlaganja UV zracima u solarijumu (tabela 1) sa jedne strane, i oralna suplementacija vitaminom D kod rizičnih grupa za deficienciju vitamina D (tabela 2). Takođe, posle otkrića u prethodnoj deceniji o

Tabela 1

Preporuke za zaštitu od sunca

Izbegavati nezaštićeno izlaganje suncu.
Ne koristiti solarijum.
Ne postoji „zdravo sunčanje“ - tamnjenje kože je odgovor na oštećenje DNK.
Izbegavati produžen boravak napolju bez zaštite između 10 i 15 h od juna do septembra.
Nositi zaštitnu odeću, šešir sa širokim obodom i naočare tokom letnjih meseci.
Na kožu koja je otkrivena nanositi kreme sa zaštitnim faktorom UVA+UVB sa SPF 15 u prolećnim i SPF 30 u letnjim mesecima.
Zaštita od sunca na većim nadmorskim visinama (planina) mora biti ista kao i na moru.
Od oktobra do marta zaštita od sunca u umerenoj klimi nije potrebna.

Tabela 2

Osobe sa povećanim rizikom od nastanka deficiencije/insuficijencije vitamina D

Stare osobe.
Osobe sa tipom kože IV-VI koje žive na severnoj hemisferi.
Stanovnici urbanih sredina zimi.
Pripadnici određenih kultura.
Bolesnici preosetljivi na sunce.
Bolesnici sa cističnom fibrozom i sindromom kratkih creva.
Bolesnici sa povećanim rizikom od nastanka karcinoma kože:
transplantacija bubrega
<i>xeroderma pigmentosum</i> , Gorlinov sindrom i dr.

liko hiljada godina nije bila izložena velikoj insolaciji, nije naviknuta na količinu UV zračenja koju dobija na jednom prosečnom godišnjem odmoru, i nema odbrambene mehanizme za oštećenja koja ovo zračenje izaziva. Tokom evolucije, u uslo-

signalnim putevima stvaranja melanina, u razvoju su pojedini farmakološki agensi koji bi omogućili stvaranje eumelanina bez izlaganja UV zračenju. Da li će to biti efikasan odgovor za prevenciju kancera kože ostaje da se vidi⁸.

Da li postoji bezbedno sunčanje?

Osim otkrivenih kancerogenih efekata UV zračenja, klimatske promene i pojava oštećenja ozonskog omotača, dalje povećavaju insolaciju u pojedinim regijama, o čemu se danas pojavljuju svakodnevna obaveštenja i u medijima. Danas, kada u nekim delovima ima znakova obnavljanja ozonskog omotača, mnogi su u zabludi da će im to omogućiti najzad bezbedno izlaganje suncu. Istina je da za ljude bele rase izlaganje UV zračenju za sada jednostavno ne može biti bezbedno. Slična korelacija postoji između pušenja i karcinoma pluća: da li možemo da kažemo da postoji bezbedno i umereno pušenje? Kampanje protiv pušenja i promena odnosa prema pušenju u kulturnom obrascu i medijima uspele su da smanje broj pušača, a time i incidenciju karcinoma pluća u zapadnoj civilizaciji. Isto tako, nedavno su se pojavili prvi rezultati koji su potvrdili da su kampanje za zaštitu od sunca, koje se od ranih devedesetih intenzivno sprovode u Australiji u svim starosnim grupa, počevši od vrtića – urodile plodom. Zabeležen je po prvi put pad incidencije melanoma u Australiji⁹. Moguće je verovati da će se ovakav trend nastaviti u zapadnoj civilizaciji, a kasnije i u manje razvijenim zemljama. Ono što je već sada jasno je da se informacije o zaštiti od sunca moraju predočiti već u vrtićima, jer se tada zdrave navike najlakše prihvataju⁹. Najteže je promeniti ponašanje tinejdžera, kod kojih je danas visok procenat onih koji se sunčaju ili odlaze u solarijume, a čije ponašanje najviše zavisi od ponašanja grupe i jedini način je da ove informacije usvoje u ranijem detinjstvu. Takođe, dokazano je da je teško izmeniti ponašanje populacije starijih muškaraca, koji nisu zainteresovani na redovne odlaske lekaru i brigu o zdravlju.

U ovoj populaciji procenat debelih melanoma daleko je veći nego u mladim grupama ženskog pola⁹.

Deficijencija vitamina D i izlaganje suncu

U poslednjih deset godina ponovo se govori o neophodnosti UV zračenjem izazvane sinteze vitamina D i o do sada još uvek nedovoljno ispitanim efektima vitamina D u prevenciji kardiovaskularnih, endokrinoloških oboljenja i kancera¹⁰. Međutim, zajednički stav je da se i u slučajevima deficijencije vitamina D, suplementacija uvek obezbeđuje putem hrane, a samo u pojedinim rizičnim grupama i izlaganjem suncu kontrolisano i kratkotrajno, jer je poznato da je u uslovima umerene klime (Boston, Beograd) 15 minuta nezaštićenog izlaganja suncu tokom većeg dela godine dovoljno za adekvatnu sintezu vitamina D^{6,7}. Prema tome, stavove o zaštiti od sunca ne treba menjati (tabela 1).

U zaključku, možemo još jednom potvrditi da je istorija učiteljica života. Iz podataka o izlaganja suncu kroz istoriju, možemo zaključiti da se ljudsko ponašanje može relativno brzo promeniti. Ako je bilo moguće za svega nekoliko decenija izmeniti duboko uvrežena mišljenja ranijih generacija da je sunčanje štetno u, takode, duboko uvreženo ubedenje da je sunčanje poželjno, to mora da znači da se kampanjama u sektoru javnog zdravlja, kroz medije i sistem obrazovanja može ponovo promeniti stav svakog pojedinca prema sunčaju a, time, i rizično ponašanje, o čemu već postoje podaci iz Australije. Ovakve kampanje u Srbiji, iako postoje, moraju biti kontinuirane i posebno okrenute najmlađoj populaciji, koja baš ovih dana, na nekoj od plaža, stiće rizik od nastanka kancera kože u odrasloj dobi.

L I T E R A T U R A

1. *Michael R. Albert, MD, Kristen G. Ostheimer.* The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: Part 1. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 930–7.
2. *Albert MR, Ostheimer KG.* The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 2. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 909–18.
3. *Albert MR, Ostheimer KG.* The evolution of current medical and popular attitudes toward ultraviolet light exposure: part 3. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 49: 1096–106.
4. *Garvia-Toro M, Ibarra O, Gili M, Salva J, Monzon S, Vives M, et al.* BMC Effectiveness of hygienic-dietary recommendations as enhancers of antidepressant treatment in patients with depression: study protocol of a randomized controlled trial. *Public Health* 2010; 404. [Epub ahead of print].
5. *Woo DK, Eide MJ.* Tanning beds, skin cancer, and vitamin D: an examination of the scientific evidence and public health implications. *Dermatol Ther* 2010; 23: 61–71.
6. *Chen TC, Chimeh F, Lu Z, Mathieu J, Person KS, Zhang A, et al.* Factors that influence the cutaneous synthesis and dietary sources of vitamin D. *Arch Biochem Biophys* 2007; 460: 213–7.
7. *Engelsen O, Brustad M, Aksnes L, Lund E.* Daily duration of vitamin D synthesis in human skin with relation to latitude, total ozone, altitude, ground cover, aerosols and cloud thickness. *Photochem Photobiol* 2005; 81: 1287–90.
8. *Miller AJ, Tsao H.* New insights into pigmentary pathways and skin cancer. *Br J Dermatol.* 2010; 162: 22–8.
9. *Sinclair C, Foley P.* Skin cancer prevention in Australia. *Br J Dermatol* 2009; 161 (3): 116–23.
10. *Wolfowitz D, Gilcrest BA.* The vitamin D questions: How much do you need and how should you get it? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 301–17.



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

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

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

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



Autoimunske bolesti štitaste žlezde majke i komplikacije u trudnoći

Maternal autoimmune thyroid disease and pregnancy complication

Aleksandra Gudović*, Svetlana Spremović-Radjenović*, Gordana Lazović*,
Jelena Marinković†, Andreja Glišić*, Srboљjub Milićević*

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

†Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za medicinsku statistiku i informatiku, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Poremećaj funkcije štitaste žlezde ima važan uticaj na tok i ishod trudnoće. Cilj rada bio je da se ispita uticaj autoimuskog oboljenja štitaste žlezde trudnica na tok i ishod trudnoće, učestalost nepovoljnog ishoda trudnoće i zastupljenost komplikacija. **Metode.** U ovu prospektivnu studiju, koja je sprovedena u periodu od 1995. do 2007. godine, bile su uključene 63 trudnice. U protokol istraživanja ušlo je 28 trudnica obolelih od hipertireoze autoimuskog uzroka, 15 obolelih od hipotireoze autoimuskog uzroka i 20 zdravih trudnica. Protokol istraživanja podrazumevao je kliničko praćenje i ispitivanje trudnica. Svim ispitanicama između 28. i 30. nedelje gestacije urađen je test opterećenja glukozom ili su im u toku nakoliko dana u bolničkim uslovima praćene glikemije našte i postprandijalno. **Rezultati.** Nije pronađena statistički značajna razlika u zastupljenosti prethodnih kako terminskih, tako ni prevremenih porođaja između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 2,309$; $p > 0,05$). Nije pronađena značajna razlika u učestalosti kako spontanog, tako ni izostalog pobačaja iz-

među ispitivanih grupa (Fisher; $p > 0,05$). Razlika u zastupljenosti gestacijskog dijabetesa u grupi ispitanica sa hipotireozom u poređenju sa ispitanicama kontrolne grupe bila je visoko statistički značajna ($\chi^2 = 7,638$; $p = 0,022$). Zastupljenost gestacijskog dijabetesa u grupi ispitanica obolelih od hipertireoze i ispitanica kontrolne grupe ($\chi^2 = 1,078$; $p > 0,05$), kao i ispitanica obolelih od hipotireoze nije se značajno razlikovala ($\chi^2 = 3,619$; $p > 0,0$). Razlika u zastupljenosti hipertenzije indukovane trudnoćom u ispitivanim grupama nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 1,953$; $p > 0,05$). **Zaključak.** Dobra kontrola oboljenja štitaste žlezde majke može značajno da smanji učestalost komplikacija u toku trudnoće. Učestalost gestacijskog dijabetesa koja je značajno veća u grupi trudnica obolelih od hipotireoze, ukazuje na potrebu ispitivanja glikoregulacije kod svih trudnica s ovim oboljenjem.

Ključne reči:
trudnoća, ishod; fetus, zaostajanje u rastu; hipertireoidizam; hipotireoidizam; glukoza, test tolerancije.

Abstract

Background/Aim. Thyroid disorders exert a great impact on pregnancy course and outcome. The aim of the study was to investigate impact of autoimmune thyroid disorders on pregnancy course and outcome, frequency of pregnancy complications and pregnancy loss. **Methods.** We followed 63 pregnancies prospectively during the period 1985-2007, 28 with hyperthyroid and 15 with hypothyroid autoimmune disorders, and 20 healthy pregnancies. Follow up included clinical, sonographic and laboratory investigations, including OGTT and postprandial glycaemia. **Results.** There was no difference between previous preterm and term labor in the observed groups ($\chi^2 = 2.309$; $p > 0.05$). Analysis of previous early pregnancy loss showed no significance ($\chi^2 = 4.918$; $p > 0.05$), including varieties of spontaneous and missed

abortion (Fisher, $p < 0.05$). The hypothyroid patients developed gestational diabetes more frequently than the controls ($\chi^2 = 7.638$; $p = 0.022$), which is not the case with hyperthyroid patients ($\chi^2 = 1.078$; $p > 0.05$), or between the groups with thyroid disorders ($\chi^2 = 3.619$; $p > 0.05$). There was no difference among the groups in developing pregnancy-induced hypertension ($\chi^2 = 1.953$; $p > 0.05$). **Conclusions.** Controlling thyroid diseases reduces pregnancy complications. Development of gestational diabetes in hypothyroid patients requires controlling glycoregulation in all pregnant women with hypothyroidism.

Key words:
pregnancy outcome; fetal growth retardation; hyperthyroidism; hypothyroidism; glucose tolerance test.

Uvod

Oboljenja štitaste žlezde nalaze se na drugom mestu po učestalosti u odnosu na sva ostala endokrinološka oboljenja u trudnoći. Poremećaj funkcije štitaste žlezde trudnice ima važan uticaj na tok i ishod trudnoće i razvoj fetusa i novorođenčeta. Najčešći uzrok hipotireoze u toku trudnoće, hronični autoimunski Hashimoto tireoiditis, zastupljen je kod oko 2% trudnica. Karakterišu je smanjena funkcija štitaste žlezde i prisustvo antitiroidnih antitela u serumu. Najčešći uzrok hipertireoze u trudnoći je Graves-Basedova bolest. Karakteriše je hiperfunkcija štitaste žlezde autoimune etiologije i sreće se kod 1 do 2 na 1 000 trudnoća¹.

Kod trudnica sa autoimunskim oboljenjem štitaste žlezde češći su spontani pobačaji, prevremeni porođaj, intrauterini zastoj u rastu ploda, intrauterina smrt ploda i mrtvorodnost. Češći su gestacijski dijabetes i hipertenzija. Rizik od razvoja preeklampsije pet puta je veći kod trudnica sa neregulisanom hipertireozom. Prisutna je veća učestalost poremećaja mentalnog i somatskog razvoja i veći perinatalni morbiditet i mortalitet novorođene dece¹.

Cilj rada bio je da se ispita uticaj autoimunskog oboljenja štitaste žlezde majke na učestalost nepovoljnih ishoda trudnoće (prevremeni porođaj i spontani pobačaj) i komplikacija u toku trudnoće kao što su gestacijski dijabetes i hipertenzija indukovana trudnoćom.

Metode

Ispitivanje je sprovedeno prospektivnim praćenjem 63 trudnice koje su lečene u Institutu za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Srbije, u periodu od 1995. do 2007. godine.

U protokol istraživanja ušlo je 28 trudnica obolelih od hipertireoze, 15 trudnica obolelih od hipotireoze i 20 zdravih trudnica. Kod svih trudnica dijagnozu oboljenja štitaste žlezde postavio je internista endokrinolog pre početka trudnoće. Sve trudnice u toku trudnoće bile su eutiroidne.

Grupu trudnica obolelih od hipertireoze činile su bolesnice sa hipertireozom autoimunskog uzroka: 23 bile su lečene antitiroidnim lekovima, a pet trudnica nije imalo terapiju. U ovu grupu svrstane su i tri trudnice kojima je u sklopu le-

čenja Gravesove bolesti urađena totalna tiroidektomija i koje su imale jatrogenu hipotireozu.

Grupu trudnica obolelih od hipotireoze činilo je 15 trudnica obolelih od hipotireoze autoimunskog porekla. Dvanaest trudnica imalo je supsticionu terapiju tiroksinom, a tri trudnice iz ove grupe bilo je bez terapije.

Kontrolnu grupu činilo je 20 zdravih trudnica sa normalnim razvojem trudnoće.

Protokol istraživanja podrazumevao je kliničko praćenje i ispitivanje trudnica, kao i podatke značajne za ove bolesnice (tok i ishod prethodnih trudnoća, posebno prevremenih porođaja, pobačaja, postojanje intrauterinog zastoja u rastu, intrauterine smrti ploda, perinatalnog morbiditeta i mortaliteta). Kod svih ispitivanja između 28. i 30. nedelje gestacije urađen je test opterećenja glukozom (OGTT) ili su im, u toku nekoliko dana, u bolničkim uslovima praćene glikemije našte i postprandijalno. Dijagnoza gestacijskog dijabetesa postavljena je ukoliko je u toku OGTT vrednost glikemije u 2. satu bila veća od 8 mmol/L ili je bilo koja vrednost u toku testa prelazila 11 mmol/L ili ukoliko je u toku praćenja glikemija bilo koja vrednost našte bila veća od 7 mmol/L, a postprandijalno veća od 8 mmol/L.

Rezultati

Prosečna starost trudnica obolelih od hipertireoze, koje su bile uključene u ovu studiju, bila je $29,90 \pm 4,53$ godine (najmanje 23, najviše 40 godina), u grupi trudnica obolelih od hipotireoze $30,30 \pm 5,82$ godine (najmanje 23, najviše 45 godina), dok je u kontrolnoj grupi prosečna starost bila $36,30 \pm 1,49$ godina (najmanje 23, najviše 45 godina).

Analizom učestalosti prethodnih porođaja između ispitivanih grupa trudnica nije pronađena statistički značajna razlika u zastupljenosti prethodnih porođaja ($\chi^2 = 3,491$; $p > 0,05$).

Nije pronađena statistički značajna razlika u zastupljenosti prethodnih prevremenih porođaja između ispitivanih grupa ($\chi^2 = 2,309$; $p > 0,05$) (tabela 1).

Analizom učestalosti prethodnih spontanih pobačaja, između ispitivanih grupa nije pronađena statistički značajna razlika ($\chi^2 = 4,918$; $p > 0,05$). Nije pronađena značajna razlika u učestalosti spontanih pobačaja u ispitivanim grupama (Fisher, $p > 0,05$) (tabela 2), kao ni statistički značajna razli-

Tabela 1

Prikaz zastupljenosti prevremenih porođaja u ispitivanim grupama

Broj preveremenih porođaja	Kontrolna grupa n (%)	Trudnice sa hipertireozom n (%)	Trudnice sa hipotireozom n (%)	Ukupno n (%)
0	7 (77,8%)	12 (80%)	5 (100%)	24 (82,8%)
1	2 (22,2%)	2 (13,3%)	0	4 (13,8%)
2	0	1 (6,7%)	0	1 (3,4%)
Ukupno	9 (100%)	15 (100%)	5 (100%)	29 (100%)

Tabela 2

Prikaz zastupljenosti spontanih pobačaja u ispitivanim grupama

Broj spontanih pobačaja	Kontrolna grupa n (%)	Trudnice sa hipertireozom n (%)	Trudnice sa hipotireozom n (%)	Ukupno n (%)
0	3 (75%)	1 (16,7%)	2 (40%)	6 (40%)
1	1 (25%)	3 (50%)	0	4 (26,7%)
2	0	2 (33,3%)	3 (60%)	5 (33,3%)
Ukupno	4 (100%)	6 (100%)	5 (100%)	15 (100%)

ka u učestalosti izostalog pobačaja između ispitivanih grupa (Fisher, $p > 0,05$) (tabela 3).

($\chi^2 = 1,953$; $p > 0,05$), mada se hipertenzija sa najvećom učestalošću (29%) javila u grupi trudnica obolelih od hipertireoze (slika 2).

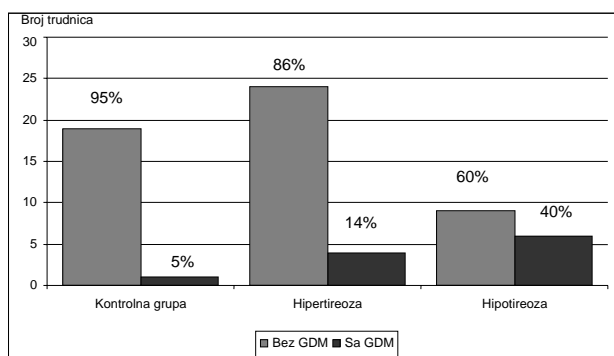
Prikaz zastupljenosti izostalog pobačaja u ispitivanim grupama

Broj izostalih spontanih pobačaja	Kontrolna grupa n (%)	Trudnice sa hipertireozom n (%)	Trudnice sa hipotireozom n (%)	Ukupno n (%)
0	1 (25%)	5 (83,3%)	3 (60%)	9 (60%)
1	3 (75%)	1 (16,7%)	2 (40%)	6 (40%)
Ukupno	4 (100%)	6 (100%)	5 (100%)	15 (100%)

Tabela 3

Prema našim nalazima, kod trudnica obolelih od hipertireoze, spontani pobačaj konstatovan je kod 21,4% slučajeva. U grupi trudnica obolelih od hipotireoze spontani pobačaj konstatovan je kod 33,3%.

Analiza učestalosti komplikacija u aktuelnoj trudnoći pokazala je da je zastupljenost gestacijskog dijabetesa u grupi ispitanica sa hipotireozom, u poređenju sa ispitanicama kontrolne grupe visoko statistički značajna ($\chi^2 = 7,638$; $p = 0,022$), (slika 1).



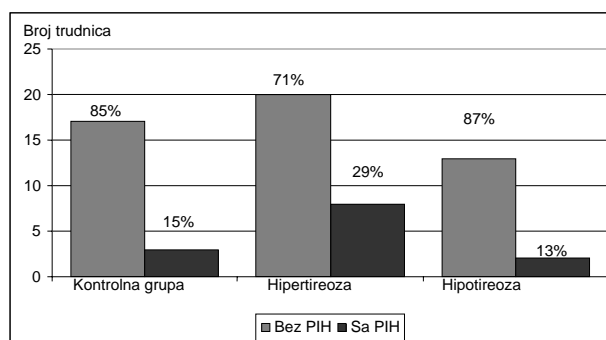
GDM – gestacijski dijabetes melitus

Sl. 1 – Zastupljenost gestacijskog dijabetesa u ispitivanim grupama

Razlika u zastupljenosti gestacijskog dijabetesa u grupi ispitanica sa hipertireozom i ispitanica kontrolne grupa nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 1,078$; $p > 0,05$), kao ni razlika u zastupljenosti gestacijskog dijabetesa u grupi ispitanica sa hipertireozom i ispitanica sa hipotireozom ($\chi^2 = 3,619$; $p > 0,05$).

Zastupljenost gestacijskog dijabetesa u grupi ispitanica obolelih od hipotireoze bila je 60% i značajno se razlikovala

oze (slika 2). U kontrolnoj grupi hipertenzija indukovana trudnoćom bila je prisutna kod 15%, a u grupi trudnica obolelih od hipotireoze kod 13% (slika 2).



Sl. 2 – Zastupljenost hipertenzije indukovane trudnoćom (PIH) u ispitivanim grupama.

U grupi žena obolelih od hipertireoze nije bilo spontanih pobačaja. Dve bolesnice prevremeno su se porodile u 28. i 30. nedelji gestacije (7%). Učestalosti prevremenih porođaja u opštoj populaciji bila je 6–10%. U grupi trudnica obolelih od hipotireoze dve (13%) bolesnice imale su spontani pobačaj (u 8. i 11. nedelji trudnoće). U grupi trudnica obolelih od hipotireoze nije bilo prevremenih porođaja. Ni kod jednog od novorođene dece nisu registrovane anomalije.

Razlika u pojavi zastoja u rastu fetusa u ispitivanim grupama nije bila statistički značajna ($\chi^2 = 3,162$; $p > 0,05$). U grupi ispitanica obolelih od hipertireoze četiri fetusa (13,8%), imala su zastoj u rastu, dok je jedan fetus (6,7%) sa zastojem u rastu bio iz grupe ispitanica obolelih od hipotireoze. U kontrolnoj grupi svi fetusi imali su normalan rast (tabela 4).

Rast fetusa u ispitivanim grupama

Tabela 4

Rast fetusa	Kontrolna grupa n (%)	Trudnice sa hipertireozom n (%)	Trudnice sa hipotireozom n (%)	Ukupno n (%)
Normalan rast	20 (100%)	25 (86,2%)	14 (93,3%)	59 (92,2 %)
Zastoj u razvoju	0	4 (13,8%)	1 (6,7%)	5 (7,8%)
Ukupno	20 (100%)	29 (100%)	15 (100%)	64 (100%)

od zastupljenosti gestacijskog dijabetesa u kontrolnoj grupi (5%) i grupi ispitanica obolelih od hipertireoze (14,4%) (slika 1).

Razlika u zastupljenosti hipertenzije indukovane trudnoćom u ispitivanim grupama nije bila statistički značajna

Diskusija

Opšti zaključak većine istraživača je da u trudnoći komplikovanoj autoimunskim oboljenjem štitaste žlezde majke raste i rizik od spontanog pobačaja^{2,3}. Mehanizam

ugroženosti fetusa i gubitka ploda nije sasvim jasan, iako je autoimunitet sam po sebi povezan sa povećanim rizikom od spontanog pobačaja. Literaturni podaci sugeriraju da je stepen rizika od lošeg ishoda trudnoće u korelaciji sa intenzitetom autoimunskog procesa, posebno u prvom trimestru trudnoće¹. Učestalost spontanih pobačaja kod trudnica obolelih od hipertireoze prema različitim autorima, varira od 10 do 20%²⁻⁴. Prema našim nalazima, kod trudnica obolelih od hipertireoze u prethodnoj anamnezi, spontani pobačaj konstatovan je kod 21,4% bolesnica. U aktuelnoj trudnoći ni kod jedne od 28 trudnica obolelih od hipertireoze nije bilo spontanih pobačaja.

U grupi trudnica obolelih od hipotireoze, u prethodnoj anamnezi spontani pobačaj konstatovan je kod 33,3%, a u aktuelnoj trudnoći kod dve (13%) od 15 žena. Prema podacima iz literature, incidencija spontanih pobačaja kod neregulirane hipotireoze u prvom trimestru dostiže i 50%⁴. Iako postoji samo mali broj radova o ishodu trudnoće kod žena koje nisu lečene od hipotireoze, većina dostupnih informacija ukazuje da odgovarajuća terapija tiroidnim hormonima značajno smanjuje učestalost komplikacija^{5,6}.

Ubrzo nakon prvih saznanja o povezanosti tiroidnih antitela i spontanih pobačaja, više istraživača počelo je da ispituje postojanje veze između ponovljenih spontanih pobačaja i autoimuniteta usmerenog ka štitastoj žlezdi. Pratt i sar.^{7,8} 1993. godine prvi su objavili podatke koji ukazuju da postoji povezanost autoantitela na štitastu žlezdu i habitualnih pobačaja. Bussen i sar.⁹, takođe, pronašli su veću zastupljenost tiroidnih antitela u grupi žena sa ponovljenim spontanim pobačajima u poređenju sa kontrolnom grupom.

Izvestan broj radova sa kraja devedesetih godina dovodi u pitanje udružnost hipotireoze i spontanih pobačaja. Muller i sar.¹⁰ 1999. godine u prospektivnoj studiji na 173 bolesnice iz programa asistiranog oplodjenja, nisu našli korelaciju između prisustva antiperoksidaznih antitela pre graviditeta i habitualnih pobačaja. Esplin i sar.¹¹, na uzorku od 74 bolesnice sa habitualnim pobačajima u anamnezi i 75 bolesnica kontrolne grupe, našli su veću učestalost povišenog titra antitiroidnih antitela u kontrolnoj grupi (37%) u poređenju sa 29% u ispitivanoj grupi i zaključili da antitela na tiroidni receptor nisu diskriminativna u kliničkoj proceni bolesnika sa habitualnim pobačajima.

Kod trudnica sa neregulisanom hipertireozom incidencija kongenitalnih anomalija je povećana.

Strukturne i numeričke hromozomske aberacije sa većom učestalošću javljaju se kod trudnica sa poremećajem funkcije štitaste žlezde, što takođe može doprineti povećanom riziku od spontanog pobačaja. Studija koju su sprovedi Momotani i sar.¹² 1984. godine, obuhvatila je 643 novorođenčeta majki sa Bazedovom bolešću. Incidencija kongenitalnih anomalija bila je 6% kod nelečenih trudnica obolelih od hipertireoze, 1,7% kod trudnica koje su imale antitiroidnu terapiju i 0,3% kod eutiroidnih žena bez antitiroidne terapije. Zaključak ove studije bio je da postoji visok rizik od razvoja kongenitalnih anomalija fetusa kod žena koje su hipertiroidne u toku prvog trimestra trudnoće. Novija studija koju su

sprovedi Bournaud i sar.¹³ došla je do sličnih rezultata, (zastupljenost anomalija fetusa kod majki obolelih od hipertireoze bila je 6,9% u poređenju sa zdravim ženama gde je procenat anomalija fetusa bio 0,9%). Rezultati istraživanja drugih autora, takođe ukazuju na povećanu učestalost anomalija ploda u trudnoćama komplikovanim hipo- ili hipertireozom majke^{14,15}.

Našu grupu bolesnika sa hipo- ili hipertireozom činile su žene kojima je dijagnoza postavljena pre trudnoće, koje su bile pod nadzorom endokrinologa i primale određenu terapiju. To je grupa žena sa kontrolisanom i dobro regulisanom bolešću pre trudnoće i sa intenzivnim nadzorom endokrinologa i ginekologa u toku trudnoće. Stopa spontanih pobačaja i prevremenih porođaja, koja je slična stopi u kontrolnoj grupi, može se objasniti dobrom kontrolom oboljenja. Izgleda da je metabolička sredina u kojoj se razvija fetus u prvom trimestru značajnija od prisustva antitiroidnih antitela ili je povećana incidencija spontanih pobačaja posledica udruženog delovanja autoimuniteta, povećane učestalosti strukturnih i numeričkih hromozomskih aberacija kod ovih bolesnika i izmenjenog metaboličkog okruženja u kome se razvija fetus.

Prema našim rezultatima, gestacijski dijabetes u grupi ispitanica obolelih od hipertireoze zastupljen je kod 14%, a u grupi ispitanica obolelih od hipotireoze kod 40%. Incidencija gestacijskog dijabetesa značajno je veća u grupi bolesnica sa hipotireozom i u poređenju sa trudnicama kontrolne grupe. Naši nalazi u skladu su sa rezultatima koji ukazuju da se gestacijski dijabetes češće javlja kod trudnica obolelih od hipertireoze¹⁶.

Davis i sar.⁴ izveštavaju o visokom procentu preeklampsije u trudnoćama komplikovanih hipotireozom, koja je u njihovoj studiji dostigla 44%.

Analiza zastupljenosti hipertenzije indukovane trudnoćom u ispitivanim grupama naše studije ukazuje da je ovaj poremećaj u grupi ispitanica sa hipertireozom imalo 29%, u grupi ispitanica obolelih od hipotireoze 13%, a u kontrolnoj grupi 15% trudnica, što nije bila statistički značajna razlika.

Izvestan broj autora konstatuje da se hipertenzija indukovana trudnoćom češće javlja kod trudnica sa hipertireozom^{15,17}, a Millar i sar.¹⁸ istakli su je da je rizik od razvoja preeklampsije pet puta veći kod trudnica sa nekontrolisanom hipertireozom.

Zaključak

Učestalost gestacijskog dijabetesa značajno je veća u grupi trudnica sa hipotireozom, što ukazuje na potrebu ispitivanja glikoregulacije kod svih trudnica sa hipotireozom.

Analiza zastupljenosti hipertenzije indukovane trudnoćom u ispitivanim grupama pokazala je da ne postoji statistički značajna razlika, mada se hipertenzija sa najvećom učestalošću (29%) javila u grupi trudnica sa hipertireozom.

Stopa spontanih pobačaja i prevremenih porođaja koja je slična stopi u kontrolnoj grupi, može se objasniti dobrom kontrolom oboljenja.

L I T E R A T U R A

1. *Glinoe D.* Management of hypo-and hyperthyroidism during pregnancy. *Growth Horm IGF Res* 2003; 13(Suppl A): S45–54.
2. *Poppe K, Glinoe D.* Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. *Hum Reprod Update* 2003; 9(2):149–61.
3. *Anselmo J, Cao D, Karrison T, Weiss R, Refetoff S.* Fetal loss associated with excess thyroid hormone exposure. *JAMA* 2004; 292: 691–5.
4. *Davis LE, Leveno KJ.* Hypothyroidism complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 1988; 72: 108–12.
5. *Abramson J, Stagnaro-Green A.* Thyroid antibodies and fetal loss: an evolving story. *Thyroid* 2001; 11: 57–63.
6. *Glinoe D.* Miscarriage in women with positive anti-TPO antibodies: is thyroxine the answer? *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(7): 2500–2.
7. *Pratt D, Novotny M, Kaberlein G, Dudkiewich A, Gleicher N.* Antithyroid antibodies and the association with non-organ-specific antibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 837–41.
8. *Pratt D, Kaberlein G, Dudkiewich A, Karande V, Gleicher N.* The association of antithyroid antibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent first trimester abortion in the next pregnancy. *Fertil Steril* 1993; 60: 1001–5.
9. *Bussen S, Steck T.* Thyroid autoantibodies in euthyroid nonpregnant women with recurrent spontaneous abortion. *Hum Reprod* 1995; 10(11): 2938–40.
10. *Muller AF, Vernoeff A, Mantel MJ, Bergbom A.* Thyroid autoimmunity and abortion: a prospective study in women undergoing in vitro fertilisation. *Fertil Steril* 1999; 71(1): 30–4.
11. *Esplin MS, Branch DW, Silver R, Stagnaro-Green A.* Thyroid autoantibodies are not associated with recurrent pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: 1583–6.
12. *Momotani N, Ito K, Hamada N, Ban Y, Nishikawa Y, Mimura T.* Maternal hyperthyroidism and congenital malformation in the offspring. *Clin Endocrinol* 1984; 20(6): 695–700.
13. *Bournaud C, Orgiazzi J.* Antithyroid agents and embryopathies. *Ann Endocrinol* 2003; 64(5 Pt 1): 366–9. (French).
14. *Abalovich M, Gutierrez S, Alcaraz G, Maccallini G, Garcia A, Levalle O.* Overt and subclinical hypothyroidism complicating pregnancy. *Thyroid* 2002; 12(1): 63–8.
15. *Leung AS, Millar LK, Koonings PP, Montoro M, Mestman JH.* Perinatal outcome in hypothyroid pregnancies. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 349–53.
16. *Smallridge RC, Ladenson PW.* Hypothyroidism in pregnancy: consequences et neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2349–53.
17. *Mestman JH.* Hyperthyroidism in pregnancy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 267–88.
18. *Millar LK, Wing DA, Leung AS, Koonings PP, Montoro MN, Mestman JH.* Low birth weight and preeclampsia in pregnancies complicated by hyperthyroidism. *Obstet Gynecol* 1994;84(6): 946–9.

Primljen 30. IV 2009.
Prihvaćen 13. VII 2009.



Značaj natriuretskih peptida u proceni težine aortne stenozе

Role of natriuretic peptides in the assessment of severity of aortic stenosis

Žaklina Davičević*, Dragan Tavčiovski[†], Radomir Matunović[†],
Snježana Vukotić[‡], Zdravko Mijailović[†]

Vojnomedicinska akademija, *Dijagnostičko-poliklinički centar,

[†]Klinika za kardiologiju, [‡]Klinika za urgentnu medicinu, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Nastanak simptoma je kritična tačka u prirodnom toku aortne stenozе i najznačajnija indikacija za zamenu aortne valvule. Cilj ove studije bio je da se ispita značaj koncentracije natriuretskih peptida u proceni simptomatskog statusa bolesnika sa teškom aortnom stenozom i očuvanom sistolnom funkcijom leve komore. **Metode.** Kod 67 bolesnika sa izolovanom teškom aortnom stenozom izvršena je procena na osnovu simptomatskog i funkcionalnog statusa, transtoraksne ehokardiografije i određivanja plazmatskog nivoa B-tipa natriuretskog peptida (BNP) i njegovog cirkulišućeg fragmenta (NT-proBNP). Natriuretski peptidi određeni su i kod 36 zdravih osoba. **Rezultati.** Koncentracija BNP i NT-proBNP bila je visoko statistički značajno povišena kod bolesnika sa aortnom stenozom u odnosu na zdrave osobe odgovarajućeg životnog doba. Simptomatski bolesnici imali su značajno veće vrednosti NT-proBNP nego asimptomatski bolesnici sa teškom aortnom stenozom (BNP 118 [29–266] vs 79 [44–90] pg/mL, $p < 0,001$; NT-proBNP 258 [67–520] vs 79 [77–112] pmol/L, $p < 0,0001$). Nivo natriuretskih peptida rastao je sa porastom težine NYHA klase, a najznačajnija razlika uočena je između bolesnika u NYHA II i NYHA III klasi. Koncentracija NT-proBNP veća od 122 pmol/L bila je granična (*cutoff*) vrednost za detekciju nastanka simptoma kod bolesnika sa teškom aortnom stenozom. **Zaključak.** Koncentracija BNP i NT-proBNP u plazmi značajno je povišena kod simptomatskih bolesnika sa aortnom stenozom i raste sa pogoršanjem funkcionalnog statusa bolesnika. Određivanje natriuretskih peptida moglo bi biti značajna dopuna kliničkoj i ehokardiografskoj proceni za određivanje optimalnog vremena za hirurško lečenje bolesnika sa teškom aortnom stenozom.

Ključne reči:

zalistak, aortni, stenozа; znaci i simptomi; natriuretski peptid.

Abstract

Background/Aim. Symptom onset is a critical point in natural course of aortic stenosis and the most important indication for aortic valve replacement. The aim of the study was to evaluate the role of natriuretic peptides level in the assessment of symptomatic status of patients with severe aortic stenosis and the preserved left ventricular systolic function. **Methods.** In 67 patients with isolated severe aortic stenosis symptomatic status, transthoracic echocardiography, and BNP and NT-proBNP plasma level were assessed. Natriuretic peptides levels were also measured in 36 healthy controls. **Results.** BNP and NT-proBNP levels were significantly higher in the patients with aortic stenosis compared with the healthy controls. The symptomatic patients had a higher level of natriuretic peptides than the asymptomatic ones (BNP 118 [29–266] vs 79 [44–90] pg/mL, $p < 0,001$; NT-proBNP 258 [67–520], vs 79 [77–112] pmol/L, $p < 0,0001$). Natriuretic peptides levels increased with the severity of NYHA class. NT-proBNP level higher than 122 pmol/L was a cutoff value for detection of symptoms in the patients with severe aortic stenosis. **Conclusion.** The levels of natriuretic peptides were significantly higher in the patients with symptomatic aortic stenosis, and increased with NYHA class. Measurement of natriuretic peptides levels could be important addition to clinical and echocardiographic assessment in determining optimal timing for valve replacement in aortic stenosis.

Key words:

aortic valve stenosis; signs and symptoms; natriuretic peptides.

Uvod

Prema velikim studijama, prevalencija aortne skleroze raste sa starenjem i prisutna je kod oko 25% osoba starijih od 65

godina¹. Klinički značajna stenozа aortne valvule prisutna je kod oko 3% odraslih, starijih od 65 godina i većina ovih bolesnika ima simptome koji zahtevaju zamenu valvule. Sa nastankom angine, sinkope i srčane slabosti klinički ishod u ovoj bole-

sti dramatično se menja i prosečno preživljavanje na medikamentnoj terapiji manje je od 3 godine²⁻⁴. Dobro je poznato da se ovako loš ishod značajno smanjuje sa hirurškom zamenom valvule, uz prihvatljiv operativni rizik i postoperativno preživljavanje koje je slično zdravima odgovarajućeg životnog doba.

Interesantno je da postoje varijacije u stepenu stenozе i nastanku simptoma. Danas se ehokardiografski otkrivaju asimptomatski bolesnici sa hemodinamski teškom aortnom stenozom. Kod ovih bolesnika nismo sigurni u dalji prirodni tok bolesti, kao ni u to da li bi valvulu trebalo zameniti pre nastanka simptoma^{5,6}. U literaturi se nalaze podaci koji sugerišu zamenu valvule u teškoj aortnoj stenozu pre nastanka simptoma, dok drugi pokazuju da je rizik od iznenadne smrti kod ovih bolesnika ispod 1% godišnje, što je manje od operativnog rizika i da treba sačekati nastanak simptoma⁷. Prema sadašnjim preporukama *American College of Cardiology/American Heart Association* (ACC/AHA) nijedan klinički, hemodinamski, niti ehokardiografski parametar nije usvojen kao klasa I preporuka za zamenu aortne valvule u odsustvu simptoma^{8,9}.

Ranije studije pokazale su da povišen nivo natriuretskih peptida može ukazivati na rano oštećenje funkcije miokarda u različitim bolestima srca¹⁰⁻¹⁷. Dokazano je da koncentracija natriuretskih peptida predviđa pogoršanje bolesti i ishod kod bolesnika sa kongestivnom srčanom slabošću, i da koreliše sa hemodinamskim varijablama i sa težinom simptoma prema *New York Heart Association* (NYHA) klasifikaciji^{18,19}. Ovi nalazi probudili su nadu da natriuretski peptidi mogu detektovati rano oštećenje miokarda u valvularnim bolestima srca²⁰⁻²³.

Cilj ovog rada bio je da ispita značaj natriuretskih peptida u proceni simptomatskog statusa bolesnika sa teškom aortnom stenozom i očuvanom sistolnom funkcijom leve komore.

Metode

U ovoj prospektivnoj kliničkoj studiji ispitivano je 67 bolesnika sa aortnom stenozom. Kriterijumi za uključivanje bili su: izolovana teška aortna stenozа (sa maksimalnim transvalvularnim gradijentom preko aortne valvule – AV > 4,0 m/s i površina aortne valvule – AVA < 1,0 cm²) sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore (EF > 45%). Kriterijumi za isključivanje iz ispitivanja bili su: bubrežna insuficijencija, infarkt miokarda unutar 6 meseci, umerena i teška aortna regurgitacija i mitralna mana, kao i teška bolest pluća.

Težina dispneje procenjivana je NYHA klasifikacijom. Bolesnici koji nisu imali nedostatak vazduha, anginu, slabost i simptome na napor klasifikovani su kao asimptomatski.

Ehokardiografski pregledi koji su uključivali procenu težine aortne stenozе i procenu funkcije leve komore urađeni su na aparatu Hewlett Packard 5500 Sonos, Philips Inc.

Natriuretski peptidi određivani su kod bolesnika sa teškom aortnom stenozom i 36 zdravih osoba. Iz uzoraka venske krvi, koji su uzimani u Vacutainer epruvete sa EDTA, izolovana je krvna plazma, koja je čuvana na -70° C. N-terminalni B-tip natriuretskog peptida (NT-proBNP) od 1 do 76 određivan je elektrohemiluminescentnim imunoesejom (ProBNP Elecsys, Roche Diagnostics GmbH), a B-tip natriuretskog peptida imunoesejom za kvantitativno određivanje koncentracije u humanoј plazmi, (Bayer Advia Centaur BNP).

Prikupljeni podaci analizirani su na nivou deskriptivne statistike merama centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i merama varijabiliteta (standardna devijacija i standardna greška). Na nivou inferencijalne statistike, značajnost hipoteza istraživanja testirana je χ^2 testom, *t*-testom i Mann Whitney U-testom. Linearni Pearsonov i neparametarski Spearmanov koeficijent korelacije korišćeni su za testiranje povezanosti. Takođe, korišćene su i analiza varijansnog količnika za ponovljena merenja i Fridmanova dvosmerna varijansa sa rangovima u dizajnu ponovljenih merenja. Kriva ROC (*Receive Operating Characteristic*) korišćena je za ispitivanje dijagnostičkog značaja BNP i NT-proBNP u detekciji simptomatskih bolesnika. Optimalne *cutoff* tačke za dijagnozu simptomatske aortne stenozе izabrane su kada su senzitivnost i specifičnost bile maksimalne. Statistički podaci obrađeni su statističkim programima SPSS 16.0 i MedCalc 9.2.1.

Rezultati

Opšte karakteristike bolesnika prikazane su u tabeli 1. Grupe asimptomatskih i simptomatskih bolesnika sa teškom aortnom stenozom nisu se međusobno razlikovale po godinama i polu. U grupi simptomatskih bolesnika registrovana je statistički značajno povišena maksimalna transvalvularna brzina protoka, kao i maksimalni i srednji transvalvularni gradijent pritiska ($p < 0,0001$), dok su površina aortnog ušća i ejekciona frakcija leve komore bili statistički značajno manji u poređenju sa asimptomatskim bolesnicima sa teškom aortnom stenozom ($p < 0,0001$).

Tabela 1.

Osnovne karakteristike bolesnika sa teškom aortnom stenozom

Bolesnici	Ukupno	Asimptomatski	Simptomatski	<i>p</i>
Broj	67	35	32	NS
Starost (god.)	69 ± 6,57 ¹	69,34 ± 6,05	68,78 ± 7,17	NS
PoL, M/Ž	32/35	19/16	19/19	NS
AV V max (m/s)	4,44 ± 0,59 ¹	4,05 ± 0,41	4,87 ± 0,44	$p < 0,0001$
Max gradijent (mmHg)	80,53 ± 21,22 ¹	66,48 ± 13,5	95,90 ± 17,10	$p < 0,0001$
Srednji gradijent (mmHg)	51,22 ± 16,15 ¹	41,2 ± 10,38	62,18 ± 14,2	$p < 0,0001$
AVA (cm ²)	0,77 ± 0,2 ¹	0,88 ± 0,17	0,65 ± 0,15	$p < 0,0001$
Masa LK (gr)	182,41 ± 21,22 ¹	179,37 ± 22,76	185,75 ± 19,2	NS
EF	54,22 ± 5,05 ¹	56,85 ± 5,1	51,34 ± 2,95	$p < 0,0001$
BNP (pg/ml)	88 [44–118] ²	79 [44–90]	118 [29–266]	$p < 0,0001$
NT-proBNP (pmol/L)	111 [77–257] ²	99 [77–112]	258 [67–520]	$p < 0,0001$

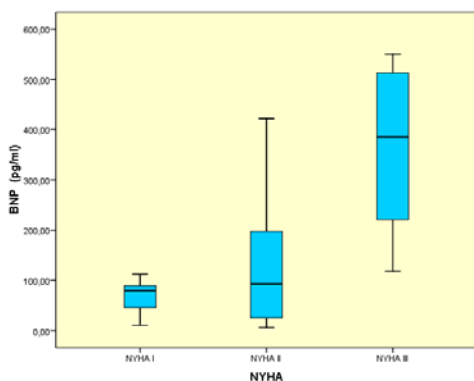
¹ Vrednosti su prikazane kao srednja vrednost ± SD; ² Vrednosti su prikazane kao medijana i interkvartilni opseg

AV V max – maksimalna brzina protoka preko aortne valvule; AVA – površina aortne valvule; LK – leva komora; EF – ejekciona frakcija; BNP – B tip natriuretskog peptida; NT-proBNP – cirkulišući fragment B-tipa natriuretskog peptida.

Koncentracija BNP i NT-proBNP bila je značajno povišena kod bolesnika sa aortnom stenozom u odnosu na zdrave osobe odgovarajućeg životnog doba (BNP 88 [44–118] vs 3,5 [0,5–22] pg/mL, $p < 0,0001$; NT-proBNP 111 [77–257] vs 3,67 [2,6–6,6] pmol/L, $p < 0,0001$). Registrovan je porast koncentracije natriuretskih peptida kod simptomatskih bolesnika sa teškom aortnom stenozom u odnosu na asimptomatske bolesnike (BNP 118 [29–266] vs 79 [44–90] pg/mL, $p < 0,001$; NT-proBNP 258 [67–520], vs 79 [77–112] pmol/L, $p < 0,0001$).

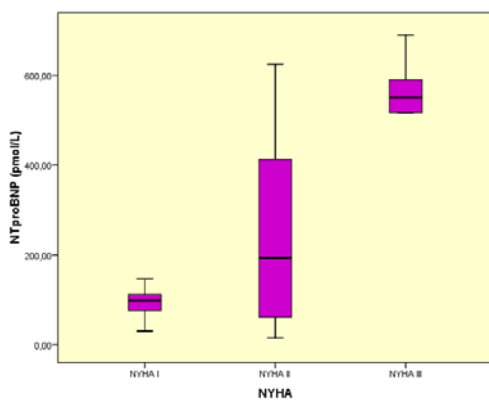
Bolesnici sa asimptomatskom teškom aortnom stenozom pripadali su NYHA I funkcionalnoj klasi. Simptomatski bolesnici sa teškom aortnom stenozom ($n = 32$) pripadali su NYHA klasi II ($n = 26$) i NYHA III klasi ($n = 6$).

Registrovan je statistički značajan porast koncentracije natriuretskih peptida sa pogoršanjem funkcionalnog statusa bolesnika. Poređenjem koncentracija BNP i NT-proBNP kod asimptomatskih bolesnika u NYHA klasi I i simptomatskih bolesnika u NYHA klasi II nije nađena statistički značajna razlika (Mann-Whitney test, za BNP $p = 0,271$; za NT-proBNP $p = 0,09$). U grupi simptomatskih bolesnika sa teškom aortnom stenozom registrovana je visoko statistički značajna razlika između bolesnika u klasi NYHA II i NYHA III (Mann-Whitney Test, BNP $p < 0,005$; NT-proBNP $z = -3,878$ $p < 0,0001$). Rezultati su prikazani na slikama 1 i 2.



Sl. 1 – Odnos koncentracije B-tipa natriuretskog peptida (BNP) i funkcionalnog statusa bolesnika sa teškom aortnom stenozom.

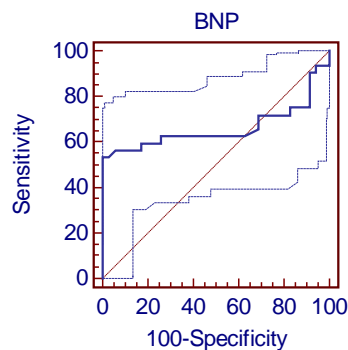
NYHA – New York Heart Association



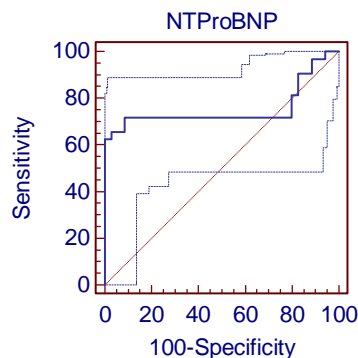
Sl. 2 – Odnos koncentracije cirkulišućeg fragmenta B-tipa natriuretskog peptida (NT-proBNP) i funkcionalnog NYHA statusa bolesnika sa teškom aortnom stenozom.

NYHA – New York Heart Association

Senzitivnost i specifičnost BNP i NT-proBNP za detekciju simptomatskih bolesnika sa aortnom stenozom ispitivana je analizom ROC krive. Optimalna *cutoff* vrednost BNP koja detektuje prisustvo simptoma iznosila je 112 pg/mL sa specifičnošću 53,1% i senzitivnošću 100% ($p < 0,01$, površina ispod krive – AUC 0,661), a NT-proBNP 122 pmol/L sa specifičnošću 71,87% i senzitivnošću 91,43% ($p < 0,0001$, AUC 0,756). Rezultati su prikazani na slikama 3 i 4.



Sl. 3 – Analiza ROC krive za B-tip natriuretskog peptida (BNP) kod bolesnika sa teškom aortnom stenozom.



Sl. 4 – Analiza ROC (Receiver Operating Characteristic) krive cirkulišućeg fragmenta B-tipa natriuretskog peptida (NT-proBNP) kod bolesnika sa teškom aortnom stenozom.

U ovom istraživanju registrovana je statistički visokoznačajna korelacija u koncentraciji BNP u plazmi bolesnika sa teškom aortnom stenozom (asimptomatskih i simptomatskih) u odnosu na ejekcionu frakciju leve komore (Pearsonova korelacija, $r = -0,323$, $p < 0,008$).

Kod bolesnika sa teškom aortnom stenozom registrovana je visoko statistički značajna korelacija između koncentracije BNP i maksimalnog transvalvularnog gradijenta pritiska (Pearsonova korelacija, $r = -0,336$, $p < 0,05$), srednjeg transvalvularnog gradijenta pritiska (Pearsonova korelacija, $r = -0,459$, $p < 0,0001$) i maksimalne brzine protoka preko aortne valvule (Pearsonova korelacija, $r = -0,335$, $p < 0,006$). Kod ovih bolesnika zapažena je statistički značajna korelacija između površine aortne valvule i koncentracije BNP (Pearsonova korelacija, $r = -0,278$, $p < 0,02$), ali nije registrovana statistički značajna korelacija između koncentracije BNP i mase leve komore kod bolesnika sa teškom aortnom stenozom (Pearsonova korelacija, $r = 0,024$, $p = 0,846$). Slične korelacije dobijene su i za NT-proBNP.

Diskusija

Dosadašnjim ispitivanjima potvrđeno je da je ishod hemodinamski teške, ali asimptomatske aortne stenozе povoljan sve dok je bolesnik bez simptoma^{2, 23}. U ovakvim stanjima iznenadna srčana smrt javlja se retko^{2, 4}. Nastanak simptoma, za sada, predstavlja klasu I indikacija za zamenu aortne valvule^{5, 8}. Ipak, odlaganje hiruškog lečenja do jasnog nastanka simptoma ostavlja brojne dileme. Blagi simptomi dispneje i zamora otkrivaju se veoma teško, posebno kod starijih bolesnika. Ovi bolesnici mogu nesvesno izbegavati fizički napor usled prisustva ranih simptoma i negirati simptome pri pregledu. Takođe, bolesnici se ne javljaju odmah svom lekaru kada dođe do nastanka simptoma. Simptomatski bolesnici su u značajnom riziku za vreme čekanja operacije, a teška hipertrofija i fibroza miokarda mogu poremetiti povoljan posteoperativni ishod. Operativni rizik raste sa težinom simptoma. Ovi razlozi govore u korist elektivne hirurgije u teškoj asimptomatskoj aortnoj stenozu. Ipak, operativni rizik, posebno kod starijih bolesnika, morbiditet i mortalitet udružen sa prostetičkom valvulom, jaki su argumenti protiv operativnog lečenja svakog bolesnika sa teškom aortnom stenozom²⁴⁻²⁷.

Skorija ispitivanja fokusirana su na otkrivanje novih prediktora ishoda koji bi olakšali selekciju bolesnika koji bi imali korist od rane elektivne hirurgije. Neophodni su novi parametri kojima će se poboljšati stratifikacija rizika bolesnika sa teškom aortnom stenozom. Do sada, biomarkeri nisu rutinski korišćeni za dijagnozu i procenu bolesnika sa aortnom stenozom.

Rezultati ovog ispitivanja pokazuju da su natriuretski peptidi, BNP i NT-proBNP, u plazmi svih ispitivanih bolesnika sa teškom aortnom stenozom značajno povišeni u odnosu na zdrave osobe.

Takođe, dokazana je korelacija između ehokardiografskih parametara funkcije aortne valvule i sistolne funkcije leve komore sa nivoom natriuretskih peptida u krvi. BNP i NT-proBNP korelišu sa maksimalnom transvalvularnom brzinom, maksimalnim i srednjim transvalvularnim gradijentom preko AV i EF leve komore, što je u skladu sa podacima iz literature^{28, 29}.

Poredeći koncentracije BNP i NT-proBNP između bolesnika sa teškom aortnom stenozom, najizraženije povišenje registrovano je kod simptomatskih bolesnika. Ovi rezultati u skladu su sa nalazima iz literature koji ukazuju da povišen nivo natriuretskih peptida u plazmi odražava nastanak simptoma vezanih za aortnu stenozu i da njihovo određivanje može pomoći, pored kliničke i ehokardiografske procene, u proceni težine aortne stenozе³⁰.

Naši rezultati potvrđuju da nivo natriuretskih peptida raste sa porastom težine NYHA klase. Gerber i sar.³¹ registrovali su da je nivo natriuretskih peptida značajno povišen kod bolesnika u NYHA klasi II u odnosu na NYHA klasu I, sugerišući da oni mogu biti korišćeni u razlikovanju blage srčane slabosti i normalne tolerancije napora. Nasuprot tome, u ovom istraživanju dokazali smo značajno povećanje nivoa natriuretskih peptida između NYHA klase II i III i NYHA klase I i III, dok je bilo velikog preklapanja između NYHA klase I i II. Ovi rezultati su u skladu sa rezultatima Bergger-Klein i sar.²². Razlike u rezultatima u odnosu na rezultate Gerber i sar.³¹ mogu biti u tome što su oni uključili bolesnike sa maksimalnom transvalvularnom brzinom 2,5 m/s, tako da su mnogi asimptomatski bolesnici imali nesigificantnu aortnu stenozu, dok su u ovo istraživanje i istraživanje Bergger-Klein i sar.²² bili uključeni samo bolesnici sa teškom aortnom stenozom.

U literaturi postoje različiti podaci o *cutoff* vrednostima natriuretskih peptida za razlikovanje simptomatskih od asimptomatskih bolesnika sa teškom aortnom stenozom. Razlike su najverovatnije posledica malog broja ispitanika u istraživanjima, kao i različitih testova korišćenih za određivanje natriuretskih peptida.

Maisel i sar.⁹ detektovali su *cutoff* vrednost BNP od preko 100 pg/mL za otkrivanje srčane slabosti. Prema našim rezultatima koncentracije BNP preko 112 pg/mL i NT-proBNP preko 122 pmol/L mogle bi pomoći u diferenciranju simptomatskih od asimptomatskih bolesnika sa teškom aortnom stenozom. Ovi rezultati u skladu su i sa nalazima Berger-Klein i sar.³⁰ iz 2004. godine, kao i Nessmith i sar.³² iz 2005. godine.

Zaključak

Nastanak simptoma u aortnoj stenozu od najvećeg je značaja za donošenje odluke o hirurškom lečenju. Kod nekih bolesnika nastanak simptoma je jasan, ali nekada je teško proceniti da li su simptomi posledica aortne stenozе. Potcenjivanje simptoma često je i od strane bolesnika, koji uglavnom smanjuju fizičku aktivnost u cilju bolje tolerancije bolesti. Nedostatak direktne povezanosti hemodinamske težine bolesti i kliničkog nalaza, posebno kod bolesnika sa asimptomatskom aortnom stenozom, ukazuje na značaj dobijanja dodatnih podataka o realnom statusu bolesnika da bi se pratio tok bolesti. Promene u cirkulišućem nivou BNP i NT-proBNP mogle bi odražavati prelazak iz kompenzovane u dekompenzovanu fazu bolesti i ukazivati na kliničku progresiju bolesti. Određivanjem koncentracije natriuretskih peptida u plazmi asimptomatskih bolesnika sa teškom aortnom stenozom moglo bi se utvrditi optimalno vreme za hirurško lečenje.

L I T E R A T U R A

1. 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(3): 630-4.
2. Otto CM, Burwash IG, Legget ME, Munt BI, Fujioka M, Healy NL, et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis: clinical, echocardiographic, and exercise predictors of outcome. Circulation 1997; 95: 2262-70.

3. Ross J Jr, Braunwald E. Aortic stenosis. *Circulation* 1968; 38(Suppl 1): 61–7.
4. Rosenhek R, Binder T, Porenta G, Lang I, Christ G, Schemper M, et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611–7.
5. Baumgartner H, Hung J, Bermejo J, Chambers JB, Evangelista A, Griffin BP, et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis: EAE/ASE recommendations for clinical practice. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22(1): 1–23.
6. Carabello BA. Timing of valve replacement in aortic stenosis: moving closer to perfection. *Circulation* 1997; 95: 2241–3.
7. Lund O, Nielsen TT, Emmertsen K, Flo C, Rasmussen B, Jensen FT, et al. Mortality and worsening of prognostic profile during waiting time for valve replacement in aortic stenosis. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44: 289–95.
8. Jung B, Messika-Zeitoun D, Cachier A, Delabaye F, Baron G, Tornos P, et al. Actual management of patients with asymptomatic aortic valve disease: how practice fits with guidelines. *Am Heart J* 2007; 153(4): 696–703.
9. Maisel AS, Krishnaswamy P, Novak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161–7.
10. Dickstein K, Larsen AI, Bonarjee V, Thoresen M, Aarsland T, Hall C, et al. Plasma proatrial natriuretic factor is predictive of clinical status in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 679–83.
11. Richard AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1921–9.
12. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Hisanaga T, Maeda Y, Fukui D, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509–16.
13. Stanek B, Frey B, Huelsmann M, Berger R, Sturm B, Strametz-Juranek J, et al. Prognostic evaluation of neurohumoral plasma levels before and during beta-blocker therapy in advanced left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 436–42.
14. Nagaya NN, Nishikimi T, Uematsu M, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865–70.
15. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, et al. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2786–92.
16. Berger R, Huelsmann M, Strecker K, Bojic A, Moser P, Stanek B, et al. B-Type natriuretic peptide predicts sudden death in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2002; 105: 2392–7.
17. Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, Simonsen S, Bjornerheim R, Endresen K, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 2001; 142: 725–32.
18. Morrison LK, Harrison A, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Clopton P, Maisel A. Utility of a rapid B-natriuretic peptide assay in differentiating congestive heart failure from lung disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 202–9.
19. Ikeda T, Matsuda K, Itob H, Shirakami G, Miyamoto Y, Yoshimasa T, et al. Plasma levels of brain and atrial natriuretic peptides elevate in proportion to left ventricular end-systolic wall stress in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; 133: 307–14.
20. Prasad N, Bridges AB, Lang CC, Clarkson PB, MacLeod C, Pringle TH, et al. Brain natriuretic peptide concentrations in patients with aortic stenosis. *Am Heart J* 1997; 133: 477–9.
21. Talvar S, Downie PF, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 15–9.
22. Bergler-Klein J, Mundigler G, Pibarot P, Burwash IG, Dumesnil JG, Blais C, et al. B-type natriuretic peptide in low-flow, low-gradient aortic stenosis: relationship to hemodynamics and clinical outcome: results from the Multicenter Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis (TOPAS) study. *Circulation* 2007; 115(22): 2848–55.
23. Pellika PA, Nishimura RA, Bailey KR, Tajik AJ. The natural history of adults with asymptomatic, hemodynamically significant aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1012–7.
24. Moertl D, Berger R, Struck J, Gleiss A, Hammer A, Morgenthaler NG, et al. Comparison of midregional pro-atrial and B-type natriuretic peptides in chronic heart failure: influencing factors, detection of left ventricular systolic dysfunction, and prediction of death. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(19): 1783–90.
25. Kolha P, Lahayea L, Gerardb P, Limeta R. Aortic valve replacement in the octogenarians: perioperative outcome and clinical follow-up. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(1): 68–73.
26. Rahimtoola SH. Choice of prosthetic heart valve for adult patients. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 893–904.
27. Hammermeister K, Sethi GK, Henderson WG, Grover FL, Oprian C, Rahimtoola SH. Outcomes 15 years after valve replacement with a mechanical versus a bioprosthetic valve: final report of the Veterans Affairs randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1152–8.
28. Weber M, Arnold R, Rau M, Brandt R, Berkovitsch A, Mitrovic V, et al. Relation of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to severity of valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2004; 94: 740–5.
29. Lim P, Monin JL, Monchi M, Garot J, Pasquet A, Hittinger L, et al. Predictors of outcome in patients with severe aortic stenosis and normal left ventricular function: role of B-type natriuretic peptide. *Eur Heart J* 2004; 25: 2048–53.
30. Bergler-Klein J, Klaar U, Heger M, Rosenhek R, Mundigler G, Gabriel H, et al. Natriuretic peptides predict symptom-free survival and postoperative outcome in severe aortic stenosis. *Circulation* 2004; 109(19): 2302–8.
31. Gerber I, Stewart R, Legget M, West T, French T, Sutton T, et al. Increased plasma natriuretic peptide levels reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation* 2003; 107: 1884–90.
32. Nessmith M, Fukuta H, Brucks S, Little W. Usefulness of elevated B-type natriuretic peptide in predicting survival in patients with aortic stenosis treated without surgery. *Am J Card* 2005; 96(10): 1445–8.

Primljen 13. V 2009.
Prijvaćen 5. VI 2009.



How a routine checking of *Escherichia coli* in retailed food of animal origin can protect consumers against exposition to *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*?

Kako rutinska provera hrane životinjskog porekla u prometu na prisustvo *Escherichia coli* može zaštititi potrošača od izloženosti *Campylobacter spp.* i *Listeria monocytogenes*?

Ljiljana Trajković-Pavlović, Budimka Novaković, Mirjana Martinov-Cvejin,
Vera Gusman, Sanja Bijelović, Nataša Dragnić, Dragana Balać

University of Novi Sad, School of Medicine, Institute of Public Health of Vojvodina,
Novi Sad, Srbija

Abstract

Background/Aim. According to the literature that has been published over the last two decades *Campylobacter spp.* i *Listeria monocytogenes* can be identified as causes of numerous diseases derived by consuming food of animal origin. The purpose of this paper was to find out how established national microbiological criteria of the Republic of Serbia on food safety in retailed food of animal origin could contribute to consumer's protection against exposition to food-borne pathogens such as *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*. **Methods.** During a routine microbiological safety control of randomly selected 60 samples of fresh poultry meat, 30 samples of other fresh meat readymade for grilling, 30 samples of sausage products, 37 samples of heat-treated meat, 39 samples of toppings for fast food of animal origin and 31 samples of dairy products a national food safety criteria (*Escherichia coli*, aerobic plate count, *Salmonella spp.*, coagulasa positive *Staphylococcus*, *Proteus spp.*, sulphito-reducing *Clostridia*) were applied and, as well as, testing to *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*. In determination of *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*, food quality control methods of the Food and Agriculture Organization (FAO) were applied, while in determination of the other above motioned bacteria, national provisions on microbiological methods were applied who are adjusted to the FAO

ones. **Results.** Related to the national criteria on microbiological food safety, 88 (38.8%) samples, out of the total 227 tested, were rejected. When to these results, the results of laboratory tests on *Listeria monocytogenes* were added, a terminal number of rejected samples were not changed. When to these results, the results of *Campylobacter spp.* testing were added, 91 (40.1%) out of the 227 samples were unsatisfied. Results of logistic regression model with occurrence of *Escherichia coli* as dependent variable indicated that *Escherichia coli* was 4.5 times likely to occur among samples with *Campylobacter spp.* than among samples without *Campylobacter spp.* (OR = 4.515, 95% CI: 1.019–20.002). Sensitivity of the fitted model (Hosmer-Lemeshow $p = 0.268$) was 76.8% and its specificity was 75.0%. At the same time *Escherichia coli* was confound in all (100%) food samples that were contaminated by *Listeria monocytogenes*. **Conclusion.** Statistical analysis indicated that *Escherichia coli* was completely sensitive to identify all samples contaminated with *Listeria monocytogenes* and highly sensitive to identify samples contaminated with *Campylobacter spp.* Nevertheless, 3 (1.3%) of the tested samples were not covered with *Escherichia coli*.

Key words:

food contamination; food inspection; food microbiology; *escherichia coli*; *campylobacter*; *listeria monocytogenes*.

Apstrakt

Uvod/cilj. Prema podacima publikovanim u poslednje dve decenije *Campylobacter spp.* i *Listeria monocytogenes* su identifikovani kao uzročnici brojnih oboljenja nastalih unošenjem namirnica životinjskog porekla. Cilj rada bio je da se utvrdi koliko primena nacionalnih kriterijuma Republike Srbije

(RS) za mikrobiološku ispravnost namirnica animalnog porekla u prometu štiti stanovništvo od izloženosti *Campylobacter spp.* i *Listeria monocytogenes* poreklom iz namirnica. **Metode.** U skladu sa kriterijumima RS za mikrobiološku ispravnosti namirnica u prometu, metodom slučajnog izbora obavljena je kontrola mikrobiološke ispravnosti 60 uzoraka svežeg pilećeg mesa, 30 uzoraka svežeg mesa prip-

remljenog za roštilj, 30 uzoraka kobasica, 37 uzoraka termički obrađenog mesa, 39 uzoraka preliwa za brzu hranu i 31 uzorka mlečnih proizvoda iz maloprodajnih objekata u Novom Sadu. U uzorcima obavljena je provera prisustva *Salmonella spp.*, koagulaza pozitivnog stafilokoka, *Escherichia coli*, ukupnog broja aerobnih mezofilnih bakterija, *Proteus spp.* i sulfiredukujućih *Clostridia*, kao i provera prisustva patogenih mikroorganizama *Campylobacter spp.* i *Listeria monocytogenes*. **Rezultati.** Mikrobiološkom analizom utvrđeno je da je iz grupe ispitivanih bakterija samo *Escherichia coli* bila prisutna u svim grupama namirnica u kojima su identifikovani *Campylobacter spp.* i *Listeria monocytogenes*. Rezultati logističkog regresionog modela, sa *Escherichia coli* kao zavisnom varijablom, pokazali su da je verovatnoća prisustva ove bakterije 4,5 puta veća u uzorcima sa *Campylobacter spp.*, nego u uzor-

cima bez *Campylobacter spp.* (OR = 4,515, 95% CI: 1,019–20,002). Senzitivnost za identifikaciju *Campylobacter spp.*, prema Hosmer-Lemeshow testu, $p = 0,268$, iznosila je 76,8%, a specifičnost 75,0%, dok je za senzitivnost za identifikaciju uzoraka kontaminiranih sa *Listeria monocytogenes* bila potpuna. **Zaključak.** Prisustvo *Escherichia coli* bilo je identifikovano u svim uzorcima namirnica u kojima je bila identifikovana i *Listeria monocytogenes*, dok je senzitivnost ovog mikroorganizma da identifikuje uzorke kontaminirane sa *Campylobacter spp.* iznosila 76,8%, a specifičnost 75%.

Ključne reči:

hrana, zagađenje; hrana, kontrola; hrana, mikrobiologija; escherichia coli; campylobacter; listeria monocytogenes.

Introduction

According to data published in the last two decades, *Campylobacter spp.* appeared as an emerging causative agent of foodborne diseases¹⁻³. It was identified in various kinds of food of animal origin^{4,5}. Infections of vulnerable population groups caused by *Listeria monocytogenes* are also a growing problem^{6,7}. Different degrees of severity of foodborne diseases caused by *Listeria monocytogenes* with systematic manifestation, and even, lethal outcome were described⁸⁻¹⁰. Data of the official reporting system on infectious diseases in the Province of Vojvodina (PV) of the Republic of Serbia showed that a total number of the reported cases of human campylobacteriosis has an increasing tendency and that every year sporadic cases of human listeriosis are recorded in hospital obstetric wards, as well¹¹. Related to the actual food safety legislation of the Republic of Serbia, checking of Aerobic plate count, *Escherichia coli*, coagulasa positive *Staphylococcus*, sulphite-reducing *Clostridia*, *Proteus spp.* and *Salmonella spp.* are mandatory in food of animal origin but does not require mandatory checking of *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes* in any kind of food¹². Presence of these bacteria in food can be investigated provided this is indicated from the epidemiological point of view¹³. Our pilot investigation showed that *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes* were more frequently isolated than *Salmonella spp.* in the tested food samples of animal origin retailed in Novi Sad¹⁴ and was in line with the results of other authors¹⁵⁻¹⁸.

The purpose of this paper was to find out how the established microbiological criteria for food safety in the Republic of Serbia that requires a regular laboratory checking of certain pathogenic bacteria like *Salmonella spp.* and coagulase positive *Staphylococcus* and bacteria indicators of food processing hygiene like *Escherichia coli spp.*, Aerobic plate count, *Proteus spp.*, sulphite-reducing *Clostridia* in retailed food of animal origin could contribute to consumers protection against exposition to foodborne pathogens such as *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*.

Methods

The investigation was performed during a routine microbiological safety control of food of animal origin retailed in Novi Sad, the capital of the PV with approximately 400 000 inhabitants, by the Sanitary Inspectorate of the Secretariat for Health and Social Welfare of the PV. In the period July-October 2004 and July-October 2005, 227 samples of food of animal origin were chosen randomly between 9 am and 2 pm. Samplers were trained to perform sampling under sterile circumstances. They did not have any instructions to chose, nor to avoid specific shops. The investigation included 97 samples of fresh meat (60 samples of fresh poultry meat, 37 samples of other kinds of fresh meat readymade for grill) and 130 samples ready-to-eat foodstuffs (30 samples of sausage products, 30 samples of heat-treated meat of "fast food", 39 samples of "fast food" toppings and 31 samples of dairy products).

Methods for the laboratory determination of Aerobic plate count, *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, coagulasa positive *Staphylococcus*, sulphite-reducing *Clostridia* and *Proteus spp.* were adjusted to the National Provisions on microbiological methods for analysis of food¹⁹. The food groups were tested as follows:

- Fresh poultry meat: *Salmonella spp.* in 25 g, coagulasa positive *Staphylococcus* in 0.01 g, sulphite-reducing *Clostridia* in 0.1, *Proteus* and *Escherichia coli* in 0.001 g and Aerobic plate count 1g no more than 1000;

- Fresh meat readymade for grilling: *Salmonella spp.* in 25 g, coagulasa positive *Staphylococcus* and *Proteus*, sulphite-reducing *Clostridia* in 0.01 g, *Escherichia coli* in 0.001 g and total Aerobic plate count in 1g no more than 3 000 000;

- Sausage: *Salmonella spp.* in 25 g, coagulasa positive *Staphylococcus*, *Escherichia coli* and *Proteus* in 0.01 g and sulphite-reducing *Clostridia* in 0.1 g;

- Heat-treated meat of "fast food": *Salmonella spp.* in 25g, coagulasa positive *Staphylococcus*, sulphite-reducing *Clostridia*, *Proteus*, and *Escherichia coli* in 0.1 g and Aerobic plate count in 1 g no more than 10 000;

- Topping for fast food: *Salmonella spp.* in 25 g, coagulasa positive *Staphylococcus* sulphite-reducing *Clostridia*

tridia, *Proteus* and *Escherichia coli* in 0.1 g and Aerobic plate count in 1g no more than 10 000;

- Soft cheese: *Salmonella spp.* in 25 g, coagulasa positive *Staphylococcus*, sulphite-reducing *Clostridia*, *Proteus* and *Escherichia coli* in 0.01 g and Aerobic plate count in 1 g no more than 10 000;

The applied method was adjusted to the national criteria on microbiological food safety following the provisions of the general articles and the articles specified for certain food items¹².

All food items were, also, tested on *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes* per 25 g of aseptically weighted samples, applying methods for microbiological analysis of the FAO/Manuel of Food Quality²⁰.

Laboratory methods are validated according the Serbian standards SRPS ISO/ IEC 17025:2006²¹.

The number of the bacterial colonies were counted manually using a Reichert Darkfield Colony Counter-model 3328.

Serotyping of the tested bacteria was not performed.

The obtained data were presented by the use of a descriptive statistical method including frequency distributions and frequency percent of the identified bacteria. We analyzed logistic regression model with dependent variable occurrence of *Escherichia coli* (positive = 1, negative = 0) and independent variable occurrence of *Campylobacter spp.* adjusted for the groups of food. The model was presented by estimated coefficients of model (B), estimated odd standard errors (SE) of the coefficients, *p*-values for Wald test, odds ratio (OR) with 95% confident interval (CI). For the assessment of the model fit, the Hosmer Lemeshow test was applied that included table of classification and area under the ROC curve. The goodness fit test of Hosmer Lemeshow was compared with the observed and expected frequencies (using logistic regression model) in each deciles of risk. Classification table (with a cut-off volume of 0.5) was used for calcu-

samples *E. coli* was found in 67 (29.5%) ones, followed by coagulasa positive *Staphylococcus*, *Campylobacter spp.* and Aerobic plate count above the national microbiological criteria that were found in 16 (7%), 15 (6.6%), and 15 (6.6%) respectively. *Listeria monocytogenes* was identified in 4 (1.8%) and *Salmonella spp.* in 2 (0.9%) tested samples. *Proteus* and sulphite-reducing *Clostridia* were not identified in any of the tested samples. *Campylobacter spp.* was identified in 11 (18.3%) samples of fresh poultry meat, in 3 (8.1%) samples of fresh meat readymade for grilling and in 1 (2.56%) sample of toppings of animal origin for grilled meat. *Listeria monocytogenes* was identified in 3 (5%) samples of fresh poultry meat and in 1 (2.7%) sample of fresh meat readymade for grilling. Out of all tested samples, only *Escherichia coli* was identified in all three food groups (fresh poultry meat, fresh meat readymade for grilling and toppings for grilled meat of animal origin) as it was for *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*. *Escherichia coli* was identified in 41 (68.33%) samples of fresh meat, in 13 (35.14%) samples of fresh meat readymade for grilling and in 2 (5.13%) samples of toppings of animal origin for grilled meat.

Related to the national criteria on microbiological food safety, 88 (38.8%) samples, out of the total 227 tested, were rejected. When to these results, the results of laboratory tests on *Listeria monocytogenes* were added, a terminal number of rejected samples were not changed. When to these results, the results of *Campylobacter spp.* testing were added, 91 (40.1%) out of the 227 samples were unsatisfied.

Out of a total number of the tested samples (n = 227) in 157 (69.2%) *Escherichia coli* nor *Campylobacter spp.* were identified. Samples contaminated only by *Escherichia coli* participated with 24.2%, contaminated by *Escherichia coli* and *Campylobacter spp.* participated with 5.3% and contaminated only by *Campylobacter spp.* participated with 1.3%, in the total number of the tested samples respectively (Figure 1).

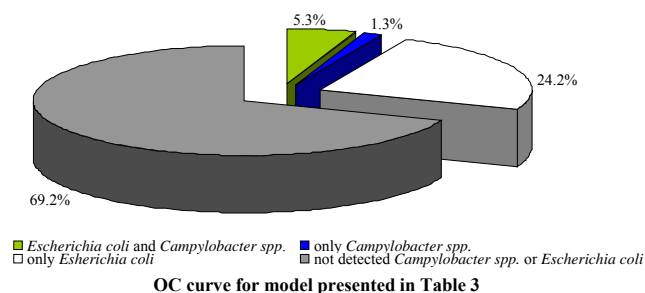


Fig. 1– Distribution of samples contaminated by *Escherichia coli* and *Campylobacter spp.*

lating sensitivity (percent correctly classified samples with *Escherichia coli*), specificity (percent correctly classified samples without *Escherichia coli*) and the overall percent correct classification. Power of the model's predicted value to discriminate positive and negative cases was identified by an area under the ROC curve (AUC).

Results

Escherichia coli was the most frequently identified bacteria as a reason for food samples rejection. Out of 227

Escherichia coli was confound in 80% of all tested samples that *Campylobacter spp.* was identified. It was confound with *Campylobacter spp.* in 81.8% samples of fresh poultry meat, in 66.7% samples of fresh meat readymade for grilling, in 100% samples of toppings of animal origin for grilled meat (Table 1).

The results of logistic regression model with dependent variable, occurrence of *Escherichia coli* (positive = 1, negative = 0) indicated that *Escherichia coli* was 4.5 times likely to occur among samples with *Campylobacter spp.* than among samples without *Campylobacter spp.* (Table 2). The

Table 1

Samples contaminated with *Campylobacter* and *Escherichia coli* in the tested food groups

Bacteria of interest (positive)	Fresh poultry meat (N = 60)		Fresh meat ready-made for grilling (N = 37)		Toppings for grilled meat of animal origin (N = 39)		Total (N = 136)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<i>Campylobacter</i>	11	18.3	3	8.1	1	2.6	15	11.0
<i>Escherichia coli</i>	41	68.3	13	35.1	2	5.1	56	41.2
<i>Campylobacter</i> and <i>Escherichia coli</i>	9	81.8*	2	66.7*	1	100.0*	12	80.0*

* Percent are number of positive *Escherichia* and *Campylobacter* / number of positive *Campylobacter*

Table 2

Logistic regression model with dependent variables of *Escherichia coli* occurrence

Variables	B	SE	p	OR (95% CI)
<i>Campylobacter</i> -positive	1.513	0.756	0.045	4.542 (1.033, 19.984)
Groups of food	-1.614	0.305	0.000	0.199 (0.109, 0.362)
Constant	2.251	0.529	0.000	9.498

B – estimated coefficients of logistic regression model; SE – estimates of standard errors of the coefficients; p – values for Wald test; OR – odds ratio; CI – confidence interval.

Hosmer Lemeshow goodness of fit test, $C = 5.194$, $df = 4$, $p = 0.268$ indicated that model fitted quite well. The results of classifying the observations of *Escherichia coli* using the fitted model (cut-off 0.50) are presented in Table 3. Sensitivity of the model was 76.8% (correctly classified samples with *Escherichia coli*), specificity was 75%. The overall rate of a correct classification was estimated as 75.7%. Area under Receiver Operating Characteristic (ROC) curve was 0.814, (95% CI: 0.743–0.884), so we found good discrimination, mining the likelihood that samples contaminated by *Campylobacter spp.* would have higher expected probability (using model) to be contaminated with *Escherichia coli* than samples without *Campylobacter spp.* (Figure 2).

At the same time *Escherichia coli* was confound in all (100%) food samples that were contaminated by *Listeria monocytogenes*.

Discussion

Campylobacteriosis and listeriosis are foodborne infections of a great public health concern. *Campylobacter spp.* was recognized as the most common cause of bacterial gastroenteritis in many countries. Infections can be associated with sequels-like reactive arthritis and Gillian–Bare syndrome^{22–24}. Additional problem is its resistance to some antimicrobial medications^{24, 25}. Infections caused by *Listeria*

Table 3

Classification table of *Escherichia coli* occurrence

<i>Escherichia coli</i> (observed frequency)	<i>Escherichia coli</i> (predicted frequency)		
	Negative	Positive	Total
Negative	60	20	80
Positive	13	43	56
Total	73	63	136

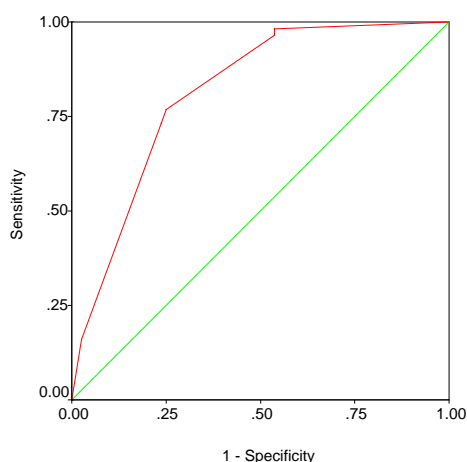


Fig. 2 – Receiver Operating Characteristic (ROC) curve for model presented in Table 2

monocytogenes are usually associated with clinical severity, high rate of hospitalization and relatively high fatality rate^{7, 9, 26–28}. The PV official reporting system every year indicates an increasing number of cases of campylobacteriosis. Several cases of human listeriosis were also reported mainly in clinical obstetrics wards¹¹. It would be difficult to speculate on the proportion of the reported cases attributable to food because these pathogens can be transmitted by other routes, but there is no doubt that food is a dominant route of transmission^{26, 29–33}.

A presence of *Proteus* and sulphite-reducing *Clostridia*, bacteria that are widely presented in the environment, in human and animal intestine^{34–36} were not identified in any of the tested samples. Enzymes produced by these bacteria cause food spoilage. The obtained results indirectly showed that at the time of microbiological analyses, the tested food samples were not under process of spoilage³⁷. Aerobic plate

count above national microbiological criteria was not founded in the same food groups as it was for *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*. These results were in line with other investigations that found an Aerobic plate count a poor predictor for enteric pathogens³⁸. A common presence of *Salmonella spp.* and *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes* in our tested food groups was not also demonstrated. In the tested samples *Salmonella spp.*, as an enteric pathogen and fecal indicator, was less presented in food of animal origin than *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*. The results were in line with other investigations^{4, 15, 16, 39}. Coagulase positive *Staphylococcus*, also, was not identified in the same food groups as it was for *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*. This was expected regarding coagulase positive *Staphylococcus* was not fecal-derived bacteria⁴⁰. The results of our investigation showed that only *Escherichia coli* was found in the same food groups as it was for *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*. We were interested how fare *Escherichia coli*, as an index organism, could contribute to protect population from possible exposition to *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*. Statistical analysis indicated that it was completely sensitive to identify all samples contaminated with *Listeria monocytogenes* and highly sensitive to identify samples contaminated with *Campylobacter spp.* Nevertheless 3 (1.3%) of the tested samples were not covered with *Escherichia coli*. The obtained data indirectly supported the results of investigations that confirmed a fecal contamination of meat during processing as a main way of transmission of *Campylobacter spp.* and *Listeria monocytogenes*^{5, 28-30}.

These findings were in line with already well documented practice that the most efficient method for food safety protection was a preventive approach derived throughout the risk assessment method^{41, 42}. Food business operators, regarding this approach, are required to decide themselves sampling frequency and parameters that should be checked in intermediate products and processing environment in order to prevent the presence of pathogenic microorganisms and parameters that can help them to control safety of raw materials, hygiene and other parameters important for production process safety. They should conduct studies in order to investigate potential source of pathogenic bacteria and compliance with the established criteria for microbiological safety of food that is placed on the market, as well as, studies concerning shelf life of a product^{43, 44}. A special, science-based programs should be performed for food that have received minimal processing or pre-cooking and have enhanced, but limited, shelf life like vacuum-packaging meat, meat salads, soft cheese, dairy products, some kind of sausages, etc^{45, 46}. Depending on environmental conditions, some spoilage microorganisms, like *Proteus* and *Clostridia*, can grow in deep tissues which checking is of special importance for vacuum packaged meats³⁷. Some spoilage microorganisms have adapted themselves to

coexistence with other spoilage microorganisms⁴⁷. Some microorganisms can change oxidative stability of the product⁴⁸, other can inhibit growing of certain pathogenic bacteria^{49, 50}.

The European Commission (the Regulation No 2073/2005 on microbiological criteria for foodstuffs), recognized *Escherichia coli* as an index organism of faecal contamination that must be checked on regular bases throughout the whole processing line of fresh mechanically separated, minced meat, meat preparations, cheese made from milk or whey that undergoes heat treatment, butter and cream made from raw milk or milk that undergoes a lower heat treatment than pasteurization. Retailed food is not checked for *Escherichia coli*, except for some sea food that can be eaten raw⁴⁴. As it was suggested by the EU Committee on Veterinary Measures relating to Public Health, this regulation does not require checking verotoxigenic *Escherichia coli* in end-products because it was unlikely to reduce associated risk for consumers. The EU authorities on food safety included mandatory checking of *Listeria monocytogenes* in the majority of ready-to-eat food and *Salmonella spp.* in the majority of food of animal origin. The established microbiological criteria on food safety in EU do not recognize *Proteus* and sulphite-reducing *Clostridia* as indicator organisms for retail food safety⁴⁴. Harmonization of efforts and interdisciplinary communication of veterinary and medical practices are of great importance in the whole process of achieving an appropriate level of protection of the population from zoonotic foodborne diseases, such are campylobacteriosis and listeriosis^{41, 42, 51}. The EU member countries are in charge to implement that kind of practice throughout national programs for monitoring zoonoses and zoonotic agents thereof. The programs include mandatory survey of campylobacteriosis, listeriosis, salmonellosis and agents thereof and verotoxigenic *Escherichia coli* on a regular basis⁵². Microbiological testing of retail food throughout application of the established microbiological criteria for assumption/rejection of food placed on the market by the local authorities remains only a tool of contribution^{41, 42}.

Conclusion

Our investigation and the performed statistical analysis indicated that *Escherichia coli* was completely sensitive to identify all tested retail food samples of animal origin contaminated with *Listeria monocytogenes* and highly sensitive to identify samples contaminated with *Campylobacter spp.*

Acknowledgements

This investigation was conducted as a part of the project "Food safety control at green market in Novi Sad" supported by the Department for Environment Health Protection of the Municipality of Novi Sad.

R E F E R E N C E S

1. Butzler JP. Campylobacter, from obscurity to celebrity. *Clin Microb Infect* 2004; 10 (10): 868–76.
2. Friedman CR, Hoekstra RM, Samuel M, Marcus R, Bender J, Shiferaw B, et al. Emerging programme Food Net Working Group. Risk factors for sporadic Campylobacter infection in United States: a case-control study in Food Net sites. *Clin Infect Disease* 2004; 38(Supp 3): S285–96.
3. Yoda K, Ushimura M. An outbreak of Campylobacter jejuni food poisoning caused by secondary contamination in cooking practice at high school. *Jpn J Infect Dis* 2006; 59(6): 408–9.
4. Meldrum RJ, Tucker D, Smith RMM, Edwards C. Survey of Salmonella and Campylobacter contamination of whole, raw poultry on retail sale in Wales in 2003. *J Food Prot* 2005; 68(7): 1447–9.
5. Kramer JM, Frost JA, Bolton FJ, Wareing DR. Campylobacter contamination of raw meat and poultry at retail sale: identification of multiple types and comparison with isolates from human infection. *J Food Prot* 2000; 63(12): 1654–9.
6. Jemmi T, Stephan R. Listeria monocytogenes: food borne pathogen and hygiene indicator. *Rev Sci Tech Off Int Epiz* 2006; 25(2): 571–80.
7. Norrung B, Andersen JK, Schlundt J. Incidence and control of Listeria monocytogenes in food in Denmark. *Int J Food Microbiol* 1999; 53(2–3): 195–203.
8. Sim J, Hood D, Finnie L, Wilson M, Graham C, Brett M, et al. Series of incidences of Listeria monocytogenes in non invasive febrile gastroenteritis involving ready to eat meats. *Lett Appl Microbiol* 2002; 35(5): 409–13.
9. Denny J, Mc Lauchlin J. Human Listeria monocytogenes infections in European opportunity for improved European Surveillance. *Eurosurveillance* 2008; 13(1–3): 1–5.
10. Mead PS, Slutsker L, Dietz V, McCaig LF, Bressie JS, Shapiro C, et al. Food related illness and death in the United States. *Emerging Infect Dis* 1999; 5(5): 607–25.
11. Institute of Public Health Novi Sad. Infectious diseases in Vojvodina in 2007. Novi Sad: Institute of Public Health; 2008. (Serbian)
12. Provisions on microbiological criteria on food safety. Official Journal FRY No 26/1993. (Serbian)
13. Law on protection of the population from infectious diseases. Official Gazette of RS 125/2004. (Serbian)
14. Trajković-Parlović Lj, Popović M, Novaković B, Gusman Pasterko V, Jević M, Mirilov J. Occurrence of Campylobacter, Salmonella, Yersinia enterocolitica and Listeria monocytogenes in some retail food products in Novi Sad. *Cent Eur J Public Health* 2007; 15 (4): 167–75.
15. Wilson IG. Salmonella and Campylobacter contamination of raw retail chickens from different products: a six year survey. *Epidemiol Infect* 2002; 129(3): 635–45.
16. Zhao C, Ge B, De Villena J, Sudler R, Yeh E, Zhao S, et al. Prevalence of Campylobacter spp, Escherichia coli and Salmonella serovars in retail chicken, turkey, pork, and beef from the greater Washington. *Appl Environment Microbiol* 2001; 67(12): 5431–6.
17. Uyttendaele M, de Troy P, Devereux J. Incidence of Salmonella, Campylobacter jejuni, Campylobacter coli and Listeria monocytogenes in poultry carcasses and different types of poultry products for sale on the Belgian retail market. *J Food Prot* 1999; 62(7): 735–40.
18. Busani L, Cigliano A, Taoli E, Caliguri V, Chianvacci L, de Bella C, et al. Research note: prevalence of Salmonella enterica and Listeria monocytogenes contamination in food of animal origin in Italy. *J Food Prot* 2005; 68(8): 1729–33.
19. Provisions on methods for microbiological analysis and super-analysis of food. Official Journal SFRY No 25/1980. (Serbian)
20. Andrews W. Manual of Food Quality Control. Microbiological analysis. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations: FAO Food and Nutrition Paper 14/4; 1992.
21. Institute for Standardization of Republic of Serbia: General requirements for the competence of testing and calibration for laboratories/SCS ISO/IEC 17025:2006. Belgrade: Institute for standardization; 2006. (Serbian)
22. Altekruze SF, Stern NJ, Fields PI, Swerdlow DL. Campylobacter jejuni an emergency food borne pathogen. *Emerg Infect Dis* 1999; 5(1): 8–35.
23. Mishu B, Ilyas AA, Koski CL. Serologic evidence of previous Campylobacter jejuni infection in patients with Guillain-Barré syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 118(12): 947–53.
24. Miljković-Selimović B, Babić T, Kocić B, Ristić B. Antimicrobial susceptibility profiles of the thermophilic campylobacters isolated from patients in the town Niš. *Vojnosanit Pregl* 2009; 66(17): 522–6.
25. Anderson RS, Saadbye P, Shukri NM, Rosenquist H, Nielsen NL, Boel J. Antimicrobial resistance among campylobacter jejuni isolated from raw poultry meat at retail level in Denmark. *Int J Food Microbiol* 2006; 18(4): 321–5.
26. Okutani A, Okada Y, Yamamoto S, Igimi S. Nationwide survey of human Listeria monocytogenes infection in Japan. *Epidemiol Infect* 2004; 132(4): 769–72.
27. De Valk H, Jacquet CG, Goulet V, Vaillant V, Perra A, Simon F, et al. Surveillance of Listeria infections in Europe. *Euro Surveill* 2005; 10(10): 251–5.
28. Koch J, Stark K. Significant increase of listeriosis in Germany - Epidemiological patterns. 2001-2005. *Euro Surveill* 2006; 11(6): 85–8.
29. Studahl A, Andersson Y. Risk factors for indigenous Campylobacter infection: a Swedish case-control study. *Epidemiol Infect* 2000; 125(2): 269–75.
30. Tenkate TD, Stafford RJ. Risk factors for Campylobacter infection in infants and young children: a matched case-control study. *Epidemiol Infect* 2001; 127(3): 399–404.
31. Ivaneck R, Gröhn YT, Wiedmann M. Listeria monocytogenes in multiple habitats and host populations: review of available data for mathematical modeling. *Foodborne Pathog Dis* 2006; 3(4): 319–36.
32. World Health Organization. Consultation to develop a strategy to estimate the global burden of foodborne diseases. Geneva: World Health Organization; 2006.
33. World Health Organization. WHO initiative to estimate the global burden of food borne diseases. Geneva: WHO; 2007.
34. Tymczyna L, Chmielowiec-Korzeniowska A, Saba L. Bacteriological and parasitological pollution of the natural environment in the vicinity of a pig farm. *Polish J Environment Studies* 2000; 9(3): 209–14.
35. Harwood V, Levine AD, Scott TM, Chivucula V, Lukasik J, Frarab RS, et al. Validity of the indicator organism paradigm for pathogen reduction in reclaimed water and public health protection. *Appl Environ Microb* 2005; 71(16): 3163–70.
36. Delgado S, Suarez A, Mayo B. Identification of dominant bacteria in feces and colonic mucosa from healthy Spanish adults by culturing and by 16S rDNA sequence analysis. *Dig Dis Sci* 2006; 51(4): 744–51.
37. Brann P, Fehlhaber K, Klug C, Koop K. Investigations into the activity of enzymes produced by spoilage-causing bacteria: a possible basis for improved shelf-life estimation. *Food Microbiol* 1999; 16(5): 531–40.

38. *Cason JA, Bailey JS, Stern NJ, Whittemore AD, Cox NA.* Relationship between aerobic bacteria, Salmonellae, and Campylobacter on broiler carcasses. *Poult Sci* 1997; 76(7): 1037–41.
39. *Soulos N, Koidis P, Madden RH.* Presence of Listeria and Salmonella spp. in retail chicken in Northern Ireland. *Lett Appl Microbiol* 2003; 37(5): 421–3.
40. *Adams M, Motarjemi Y.* Basic food safety for health workers. Geneva: World Health Organization; 1999.
41. *FAO/WHO.* The use of microbiological risk assessment outputs to develop practical risk management strategies. Germany, Kiel: A Joint FAO/WHO Expert Meeting; 2006.
42. *FAO/WHO.* Food safety risk analysis. A guide for national food safety authorities. FAO Food and nutrition paper No 87. Rome: FAO/WHO; 2006.
43. *European Commission.* Regulation (EC) No 852/2004 of the European Parliament and the Council on the Hygiene of foodstuffs. Official Journal of the European Union L 139/2004.
44. *European Commission.* Regulation (EC) No 2073/2005 on microbiological criteria for foodstuffs. Official Journal of the European Union L 338/2005. pp. 1–26.
45. *Marth E.* Extended shelf life refrigerated foods: microbiological quality and safety. *Food Technol* 1999; 52(2): 57–62.
46. *Fontana C, Cocconcelli PS, Vignolo G.* Direct molecular approach to monitoring bacterial colonization on vacuum-packaged beef. *App Environ Microbiol* 2006; 72(8): 5618–22.
47. *Savova I, Nikolova M.* Isolation and taxonomic study of yeast strains from bulgarian dairy products. *J Cul Collec* 2002; 3(1): 59–65.
48. *Cortez-Savitzi M, Fiorentini AM, Cumba A, Bertol T, Sant'Anna ES.* Lactobacillus plantarum AJ2 isolated from naturally fermented sausage and its effects on the technological properties of Milano-type salami. *Cienc Technol Aliment* 2008; 28(3): 2–17.
49. *Ghalji H, Thonart P, Benkerroum N.* Inhibitory activity of lactobacillus curvatus CWBI-B28 against Listeria monocytogenes and ST2-verotoxin producing Escherichia coli O157. *Afr J Biotechnol* 2006; 5(22): 2303–6.
50. *Kuleasan H, Cakmakc L.* Effect of reuterin produced by Lactobacillus reuteri on the surface of sausages to inhibition to growth of Listeria monocytogenes and Salmonella spp. *Nahrung/Food* 2002; 46(6): 408–10.
51. *World Health Organization.* Methods for food borne diseases surveillance in selected sites. WHO report of a consultation. Germany, Leipzig: World Health Organization; 2002.
52. *European Parliament and the Council.* Directive 2003/99/EC of the European Parliament and of the Council of 17 November 2003 on the monitoring of zoonoses and zoonotic agents, amending Council Decision 90/424/EEC and repealing Council Directive 92/117/EEC.

Received on May 13, 2009.

Revised on June 24, 2009

Accepted on July 24, 2009.



The first outbreak of brucellosis in the region of Šabac

Prva epidemija bruceloze u šabačkom okrugu

Ljiljana Marković-Denić*, Vesna Skodrić Trifunović[†], Vladimir Žugić V.[†],
Dragana Radojčić D.[‡], Goran Stevanović[§]

*School of Medicine, Institute of Epidemiology, Belgrade, Serbia; Clinical Center of Serbia, [†]Institute of Pulmonary Diseases and Tuberculosis, [§]Institute of Infectious and Tropical Diseases, Belgrade, Serbia; [‡]Institute of Public Health, Šabac, Serbia

Abstract

Background/Aim. In Serbia brucellosis is a primary disease of the animals in the southern parts of the country. The aim of this study was to describe the first outbreak of human and animal brucellosis in the region of Šabac, Serbia. **Methods.** An epidemiological investigation was conducted to identify a source of outbreak and the ways of transmission of brucellosis infection in human population. A descriptive and analytical epidemiological methods (cohort study) were used. Additional data included monthly reports of the infectious diseases from the Institutes of Public Health and data from the Veterinary Specialistic Institute in Šabac. The serological tests for human brucellosis cases were performed in the Laboratory of the Military Medical Academy; laboratory confirmation of animal brucellosis cases was obtained from the reference laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine, Belgrade. **Results.** Twelve cases of brucellosis were recorded from February 9 to September 1, 2004. Total attack rate was 8.1% (7.5% of males, 14.2% of females). Relative risk (RR) of milk consumption was 8.9 (95% confidence interval: 1.63-13.38), and RR for direct contact with animals was 14 (95% confidence interval: 3.5-55.6). The prevalence of seropositive animals in 33 villages of the Mačva region accounted for 0.8%. Regarding animal species, sheep were predominant – 264 (95.7%). Out of a total number of seropositive animals, ELISA results were positive in 228 (88.7%) of them. **Conclusion.** As contact epidemics generally last longer, it is probable that the implemented measures of outbreak control did reduce the length of their duration.

Key words:

brucellosis; serbia; disease outbreaks; epidemiologic methods; serologic test; humans; animals.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Bruceloza je prvenstveno oboljenje životinja u južnom delu Srbije. Cilj ovog rada bio je da prikaže prvu epidemiju humane i animalne bruceloze na području Šapca. **Metode.** Sprovedeno je epidemiološko istraživanje u cilju otkrivanja izvora i puteva prenošenja bruceloze u humanoju populaciji. Korišćen je deskriptivni i analitički (kohortna studija) epidemiološki metod. Analizirane su mesečne prijave zaraznih bolesti Zavodu za javno zdravlje Šabac i Veterinarskom specijalističkom institutu u Šapcu. Serološki test za humanu brucelozu rađen je na Vojnomedicinskoj akademiji, a potvrda animalne bruceloze na Veterinarskom fakultetu u Beogradu. **Rezultati.** Dvanaest slučajeva humane bruceloze otkriveno je u periodu od 9. februara do 1. septembra 2004. god. Stopa javljanja iznosila je 8,1% (7,5% kod muškaraca i 14,2% kod žena). Relativni rizik od konzumacije mleka iznosio je 8,9 (interval poverenja: 1,63–13,38), a za kontakt sa životinjama 14 (interval poverenja: 3,5–55,6). Prevalencija seropozitivnih životinja u 33 sela mačvanskog regiona iznosila je 0,8%. Najviše je bilo obolelih ovaca – 264 (95,7%). Od ukupnog broja seropozitivnih životinja, ELISA test bio je pozitivan kod njih 228 (88,7%). **Zaključak.** Iako kontaktne epidemije obično traju dugo, primenjene mere suzbijanja verovatno su doprinele kraćem trajanju ove epidemije.

Ključne reči:

bruceloza; srbija; epidemije; epidemiološki metodi; serološki testovi; ljudi; životinje.

Background

Brucellosis is one of the most common zoonotic infections of domestic and wild animals caused by members of the genus *Brucella*¹. The humans become infected by di-

rect contact with infected animals or inhalation of infected aerosols, or through the consumption of raw animal products such as unpasteurized milk or cheese. In humans, ovine and caprine brucellosis caused by *B. melitensis* is the most important clinically apparent disease. Reported inci-

dence and prevalence of the disease vary widely from country to country. According to annual reports from the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), the eradication campaign resulted in elimination of cattle brucellosis and substantial decline in the incidence of human disease in the USA. During 1993–2002, 46 states reported at least one case, mainly attributed to *B. melitensis*². Mexico is one of the most important reservoirs of human brucellosis in Latin America³. The disease remains a major problem in the Mediterranean region, Western Asia and parts of Africa⁴. North European countries declared as “officially bovine and/or ovine and canine brucellosis free”⁵. Incidence of disease was reported high in the Balkan Peninsula, Greece, Macedonia, Albania and Bosnia-Herzegovina^{4,6}. In Serbia, brucellosis used to be a primary disease of animals in the territories of Kosovo and Metohija and southern parts of the country.

The aim of this study was to describe the first outbreak of human and animal brucellosis in the region of Šabac, Mačva, Serbia.

Methods

An epidemiological investigation was conducted to identify a source of outbreak and the ways of transmission of the brucellosis infection in human population. In addition, the sources of data included monthly reports on infectious diseases from the Institute of Public Health, Šabac⁷ as well as the official reported data about infectious diseases for Serbia⁸. A descriptive and analytical epidemiological method (cohort study) were used. Relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were calculated. Moreover, data were obtained from the Veterinary Specialistic Institute in Sabac, e.g., decisions on verified household infection and implemented measures were used⁹.

Brucellosis was diagnosed on the basis of clinical symptoms and signs compatible with brucellosis, supported by laboratory results, as it was recommended by the World Health Organisation¹⁰. A regional health center sent blood samples to the laboratory of the Military Medical Academy in Belgrade. In Serbia, PCR test, as a gold standard for diagnosis of brucellosis, was not in use during the period of the study. Consequently, a rapid agglutination reaction – BAB test (in Serbian: *brza serumska aglutinacija* – spead serra agglutination) for brucella antibodies with antigen solution prepared from brucella species of interest in region of Serbia was used. Detection of antibodies to brucellas was done in some patients by Wright serological reaction. This method was performed in the Institute of Public Health of Serbia in Belgrade.

The veterinarian investigation was conducted simultaneously with epidemiological investigation of human population. As serological test was positive in a animal sample, a laboratory confirmation of animal brucellosis cases was obtained from the reference laboratory of the Faculty of Veterinary Medicine, Belgrade, using the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results

Twelve cases of human brucellosis were recorded during the outbreak, which developed in the Šabac district from February 9 to September 1, 2004. Figure 1 shows the distribution of patients presented with human brucellosis. The epidemic curve suggested common and persistent source of contamination. The largest number of patients was recorded in March. Ten patients were males and two patients females, and their age ranged from 20 to 59 years. A severe clinical picture was manifested in eight patients (fever, muscular pain, headache, spleno- and hepatomegaly), so they were hospitalized. A prompt response to antibiotics was seen in all the cases but one. No case had any former history of brucellosis.

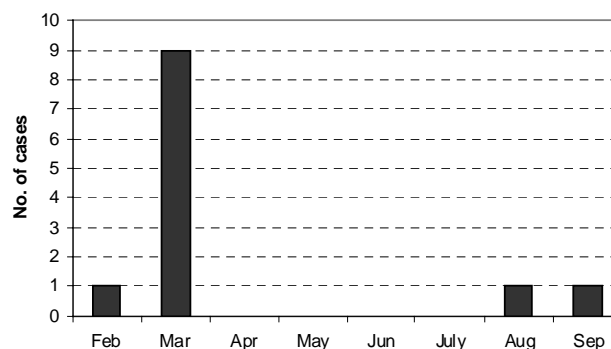


Fig. 1 – The distribution of patients with brucellosis in Šabac district (February 9 to September 1, 2004)

All the cases were positive by BAB test with titers ranging from 1/80 to 1/1280. These findings with positive antibodies tests in some patients were diagnostic criteria for *Brucella* infections. Isolation of *Brucella spp* organisms were not done routinely in human material, but it was done in animals.

The first (index) case in the outbreak was performed in a sheep and goat farm in the village Miokus near Šabac. The patient mentioned that, during his work in the farm, he used to drink freshly milked milk. Upon joining the veterinarian in the outbreak inspection, it was found that sheep from the aforementioned farm in Miokus had been sold in three more villages before the first case of brucellosis was diagnosed. Laboratory analyses of blood cultures collected from sheep, goats and cows of these farms revealed infected 93 head of cattle. On the basis of these results, epidemiologic cohort study was initiated in the families with the established infection of animals. A total number of the subjects exposed to epidemic, *ie* family members where animal infection had been verified were 148. Considering that 12 persons were affected during the epidemic, a total attack rate was 8.1% (7.5% of males, 14.2% of females). The highest attack rate was in the age group from 20 to 29 years (33.3%). All the cases and family members were interviewed to discover the mode of transmission. With the exception of the index case in the outbreak, other patients could not confirm a consumption of non-boiled milk, so RR of milk consumption was 8.9

(95% confidence interval: 1.63–13.38). Direct contact with animals was reported in 9 patients, RR = 14 (95% confidence interval: 3.5–55.6). The distribution of cases according to place of residence showed the geographical grouping in three villages (Figure 2).

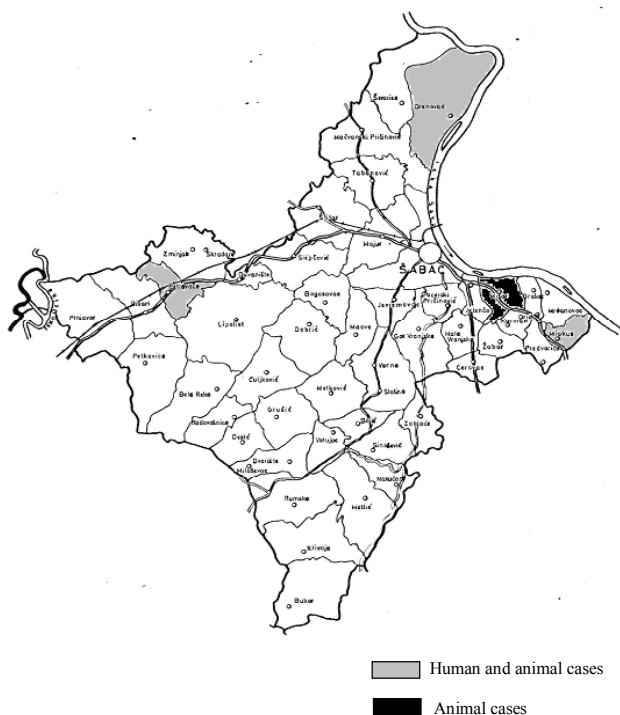


Fig. 2 – Geographical case distribution by residential ward, Šabac district

As soon as the first case was diagnosed, the Veterinary Service started with laboratory analyses of sheep, goat and cow blood samples collected from the farms in three aforementioned villages. Thereafter, investigation was expanded to 33 villages of Mačva region, where 29.294 goats and sheep were analyzed. They detected 257 infected animals (out of which 246 sheep and the rest were goats) in 152 home-steads. The prevalence of seropositive animals accounted for 0.8%. Regarding animal species, sheep were predominant – 264 (95.7%), out of which 225 (91.4%) were destroyed. Out of a total number of seropositive animals, ELISA results were positive in 228 (88.7%) of them.

Discussion

Since the end of 1980s when human brucellosis spreaded from the region of Kosovo and Metohija and southern parts of the central Serbia, the number of the affected people in the central Serbia ranged from 1 to 4 until 1994, while no similar cases were recorded in Vojvodina. For the first time in 2001, brucellosis in humans was reported in several parts of Vojvodina (20 cases), where outbreaks were evident in the subsequent period⁸. There was no outbreak of this disease in the central Serbia till 2003, when an epidemic was described on the territory of Belgrade with 16 cases. According to the information of veterinary services, brucellosis

had been confirmed that year in 1 218 animals in central Serbia¹¹.

In the period from 1994 to 2004, trichinellosis was the most frequent zoonotic disease in Šabac district. Q-fever epidemic with nine patients was noted in 1996. Other zoonoses were recorded in single cases. In this period, there was no case of human brucellosis.

The described outbreak is the first epidemic of human brucellosis in Mačva region which occurred simultaneously with epizootic of domestic animals in this region. In comparison with the largest outbreak in Serbia in 2001 that has been a food-borne¹², that outbreak was not so large by a number of cases. However, alimentary transmission cannot be fully ruled out in this epidemic, although only one patient reported that he had drunk fresh milk. It is possible that other cases used to eat cheese made of non-boiled milk from infected animals, at least until the outbreak was officially announced. Spain reported the epidemic with 11 sick people¹³ who had consumed cheese made of unpasteurized milk. The epidemic ended as soon as selling of this cheese was banned. Similar outbreak, but with much bigger number of cases, eg 81, and high relative risk (RR = 311.9), has been recorded in the same country. At that time, mode of transmission was home-made cottage cheese, and the pertinent livestock turned out to be infected with *Brucella melitensis*¹⁴. Nevertheless, the most common transmission way is *via* abraded skin contact with infected animals. It is the leading way of transmission in Asian countries, before all in Korea where, in distinction from Mediterranean countries, goats, sheep and camels are raised to produce meat and not milk¹⁵. High RR for contact as way of transmission suggests that it was the principle mode of transmission in our outbreaks. However, an epidemic curve does not look like other curves of contact outbreak. During described epidemic, all subjects contracted disease within 6 weeks. Two patients (one got ill in August, another on September 1) came from households with no elimination of infected animals upon official outbreak announcement. There are two explanations for their contracting the disease: either the incubation time was longer or the infection was not caused by contact with sheep during their lambing but subsequently during everyday handling with animals (eg with urine-contact).

In favor of contact as the way of transmission is the fact that the outbreak occurred in February–March. The most voluminous excretion of brucellosis from the animals is during their lambing (January–February), and the incubation period of human brucellosis is estimated as five days to three months¹. After 1995, China evidenced a sudden increase of a number of human brucellosis cases and the outbreaks. The largest number of patients was reported in the period February–June¹⁶. The results of our epidemic studies are compatible with reference ones. As contact epidemics generally last longer, it is probable that the implemented measures of the outbreak control did affect the length of their duration. There were no sick people in the third village, although three household had bought the sheep from the same farm. All sheep had no clinical picture of disease, lambing did not take place in these households, so there was no direct contact of people with the

excretions. By veterinary service regulations, the sheep were slaughtered already at the beginning of March.

Detection of a larger number of infected animals in the villages of Mačva suggests that the mode of transmission was most probably from animals having been bought in other part of Serbia or neighboring countries. The prevalence of the infected animals in this region (0.8%) was significantly lower than the prevalence of seropositive animals in Kosovo, where in 26 out of 29 districts 6.3% of seropositive sheep, 7.2% of goats and 0.6% of bovine cattle were recorded¹⁷. There is an increase in the number of reported outbreaks in the ruminants of Bosnia and Herzegovina¹⁸. An outbreak of human brucellosis in southern Croatia in 2004, the region with no brucellosis history, was accounted for illegal transport of goats and sheep from Bosnia and Herzegovina¹⁹. The possible illegal trafficking of animals and their products across the borders of sur-

rounding countries could be responsible for the persistence of foci of brucellosis in the area²⁰.

Conclusion

This outbreak shows selling of animals without any adequate control measures higher risk of spread of disease in animals. Contact with animals without any appropriate preventive measures may lead to infection of people, and consequently, to epidemic.

Acknowledgements

This work was supported by the Ministry of Science and Technological Development of Serbia, contract No. 145046, 2011–2014.

R E F E R E N C E S

1. *World Health Organization*. Brucellosis in human and animals. Geneva: World Health Organization, WHO/CDS/EPR/2006.7; 2006 [cited 2009 Jan 7]. Available from: www.cdc.gov/eid/content/15/2/pdfs/314.pdf
2. *Centers for Disease Control and Prevention*. Summary of notifiable diseases – United States, 2006. [cited 2008 March 21]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/summary.html>
3. Luna-Martínez JE, Mejía-Terán C. Brucellosis in Mexico: current status and trends. *Vet Microbiol* 2002; 90(1–4): 19–30.
4. Pappas G, Papadimitriou P, Akritidis N, Christou L, Tsianos EV. The new global map of human brucellosis. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(2): 91–9.
5. Godfroid J, Käsbobrer A. Brucellosis in the European Union and Norway at the turn of the twenty-first century. *Vet Microbiol* 2002; 90(1–4): 135–45.
6. Taleski V, Zerva L, Kantardžiev T, Cvetnic Z, Erski-Biljic M, Nikolovski B, et al. An overview of the epidemiology and epizootology of brucellosis in selected countries of Central and Southeast Europe. *Vet Microbiol* 2002; 90(1–4): 147–55.
7. *Institute of Public Health Šabac*. Monthly reports of the infectious diseases. Šabac: Institute of Public Health; 2004. (Serbian)
8. *Institute of Public Health of Serbia*. Infectious diseases in Serbia 1994–2005. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2005. (Serbian)
9. *Veterinary Specialist Institute Šabac*. Šabac-decisions about the infected household and measures undertaken (No 323 – 432 / 04 - 05 from April 23, 2004. to No 323 – 845 / 04–05 from July 26, 2004.) Šabac:Veterinary Specialist Institute; 2004. (Serbian)
10. *World Health Organization*. WHO Recommended Surveillance Standards. 2nd ed. WHO/CDS/CSR/ISR/99.2; Geneva: World Health Organization; 1999.
11. *Institute of Public Health of Serbia*. Infectious diseases in Serbia, 2003. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2004. (Serbian)
12. *Institute of Public Health of Serbia*. Infectious diseases in Serbia, 2001. Belgrade: Institute of Public Health of Serbia; 2002. (Serbian)
13. Méndez Martínez C, Pérez Jiménez A, Cortés Blanco M, Salmoral Chamizo E, Mohedano Mobergano E, Plata C, et al. Brucellosis outbreak due to unpasteurized raw goat cheese in Andalucía. (Spain), January - March 2002. *Eurosurveillance* 2003; 8: 164–8.
14. Castell Monsalve J, Rullán JV, Peiró Callizo EF, Nieto-Sandoval Alcolea A. Epidemic outbreak of 81 cases of brucellosis following the consumption of fresh cheese without pasteurization. *Rev Esp Salud Publica* 1996; 70(3): 303–11.
15. Park MY, Lee CS, Choi YS, Park SJ, Lee JS, Lee HB. A sporadic outbreak of human brucellosis in Korea. *J Korean Med Sci* 2005; 20(6): 941–6.
16. Landau Z, Green L. Chronic brucellosis in workers in a meat-packing plant. *Scand J Infect Dis* 1999; 31(5): 511–2.
17. Jackson R, Pite L, Kennard R, Ward D, Stack J, Domi X, et al. Survey of the seroprevalence of brucellosis in ruminants in Kosovo. *Vet Rec* 2004; 154(24): 747–51.
18. Šerić-Haračić S, Salman M, Fejzić N, Čavaljuga S. Brucellosis of ruminants in Bosnia and Herzegovina: disease status, past experiences and initiation of a new surveillance strategy. *Bosn J Basic Med Sci* 2008; 8(1): 27–33.
19. Punda-Polić V, Cvetinić Z. Human brucellosis in Croatia. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(9): 540–1.
20. Avdikou I, Maipa V, Alamanos Y. Epidemiology of human brucellosis in a defined area of north western Greece. *Epidemiol Infect* 2005; 133(5): 905–10.

Received on May 19, 2009.
Revised on September 20, 2009.
Accepted on December 4, 2009.



Patohistološki nalaz kao prognostički faktor ishoda operativnog lečenja karcinoma debelog creva

Histopathological finding as a prognostic factor of the surgical treatment outcome in colorectal cancer

Svetozar Sečen, Nebojša Moljević, Milivoje Vuković, Ljiljana Somer

Klinički centar Vojvodine, Klinika za abdominalnu hirurgiju, Novi Sad, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Adenokarcinomi predstavljaju najčešće maligne tumore debelog creva. Makroskopske i patohistološke karakteristike tumora utiču na ishod bolesti. Cilj rada bio je da se utvrdi predikivna vrednost patohistološkog nalaza u proceni ishoda hirurškog lečenja bolesnika. **Metode.** U prvom delu studije prikazana je zastupljenost pojedinih patohistoloških parametara ispitivanih bolesnika, a u drugom delu analizirana je statistička značajnost elemenata patohistološkog nalaza za ishod operativnog lečenja. Analiza je sprovedena za patohistološki tip tumora debelog creva, stepen diferentovanosti (*grading*) i stadijum bolesti po Dukesu, tj. Astler-Colleru i *tumor, nodes, metastases* (TNM) klasifikaciji (*staging*) na uzorku od 100 bolesnika. **Rezultati.** Nakon multivarijantne analize varijanse iz patohistološkog nalaza izdvojeni su statistički značajni prognostički faktori koji predviđaju ishod operativnog lečenja: D stadijum bolesti po Astler-Coller-Dukesu (prisutan kod 77,78% umrlih), po TNM klasifikaciji IV stadijum bolesti (T1-4, N0-2, M1), histološka građa (slabo diferentovan tumor zastupljen kod 85,2% umrlih bolesnika) i tip tumora (mucinozni adenokarcinom znatno češće prisutan kod umrlih, 77,78%). Kako je $\varphi = 0,000$ za četiri faktora rizika sintetizovana iz patohistološkog nalaza, diskriminativnom analizom dokazano je da postoji njihov značajan uticaj na ishod operativnog lečenja. Koeficijent diskriminacije upućuje na to da je najveći uticaj na ishod operativnog lečenja imao: stadijum D (Astler-Coller-Dukes) (0,255), slabo diferentovan tumor (histološka građa) (0,130), mucinozni adenokarcinom (tip tumora) (0,074) i stadijum IV (T1-4, N0-2, M1) (TNM klasifikacija) (0,39). **Zaključak.** Definisani su prognostički faktori koji utiču na ishod hirurškog lečenja karcinoma debelog creva. Dokazano je da bolesnici sa patohistološkim D stepenom tumora (Astler-Coller-Dukes), IV stadijumom bolesti (TNM, T1-4, N0-2, M1), slabo diferentovanim mucinoznim adenokarcinomom imaju statistički visoko značajno mortalitet u perioperativnom toku.

Ključne reči:

kolorektalne neoplazme; hirurgija, operativne procedure; lečenje, ishod; neoplazme, određivanje stadijuma; histološke tehnike; prognoza.

Abstract

Background/Aim. Adenocarcinomas of the colon are the most common malignant colorectal tumors. Macroscopic and histopathological features of colorectal cancer significantly affect its outcome. The aim of this study was to analyze the impact of histopathological finding as a prognostic factor on the surgical treatment outcome and the course of the disease. **Methods.** In the first part of this study the distribution (numerical and proportional) of certain histopathological parameters in the examined groups of patients were reviewed; in the second part of the study the statistical significance of the impact of the certain elements of a histopathological finding on the surgical treatment outcome was analyzed. The histopathological elements analyzed included: the histological tumor type grading according to Duke, ie Astler-Coller, and tumor, nodes, metastases (TNM) staging in the examined sample of 100 patients. **Results.** Statistically significant prognostic factors of the outcome of surgical treatment were selected after multivariate analysis. These factors comprise Astler-Coller-Dukes stage D (revealed in 77.78% patients died), stage IV according TNM classification (T1-4, N0-2, M1), histological structure (poorly differentiated adenocarcinoma in 85.2% patients died) and type of tumor (mucinous adenocarcinoma was more often present in died, 77.78%). Since $\varphi = 0.000$ for four risk factors were formed using discriminant analysis, it was proved their significant influence on the outcome of surgical treatment. Discriminant coefficient showed that the greatest influence on surgical treatment were registered in patients with tumor of Astler-Coller-Dukes stage D (0.255), poorly differentiated adenocarcinoma (histological structure) (0.139), mucinous adenocarcinoma (type of tumor) (0.074) and stage IV according to the TNM classification (T1-4, N0-2, M1) (0.39). **Conclusion.** The prognostic factors influencing the outcome of surgery for colorectal carcinoma were defined. Patients with pathohistological finding of Astler-Coller-Dukes stage D, stage IV according to the TNM classification (T1-4, N0-2, M1) and poorly differentiated adenocarcinoma have statistically highly significant mortality during the perioperative course of the disease.

Key words:

colorectal neoplasms; surgical procedures, operative; treatment outcome; neoplasm staging; histological techniques; prognosis.

Uvod

Cilj hirurške intervencije kod bolesnika sa adnokarcinomom debelog creva je kompletna ekscizija (kurativna resekcija), a resecirani segment debelog creva je ključni izvor podataka relevantnih za ishod operativnog lečenja i postoperativno praćenje bolesnika. Analizirani su izveštaji o makroskopskoj i mikroskopskoj patohistološkoj analizi da bi se bolesnici svrstali u homogene grupe sa različitim rizikom od perioperativne smrti. Ovaj model dozvoljava i kategorizaciju bolesnika u različite grupe sa identičnim stadijumom tumora i histološkom građom u cilju efikasnije prognoze perioperativnog mortaliteta bolesnika nakon hirurškog lečenja karcinoma debelog creva^{1,2}.

Da bi se postigla uniformnost i konzistentnost u patohistološkim izveštajima, preporučuje se histološka klasifikacija tumora predložena 2003. godine od strane Svetske zdravstvene organizacije (SZO)^{1, 2}. Patohistološka klasifikacija SZO za određivanje stadijuma tumora jeste *tumor, nodes, metastases* (TNM) klasifikacija, a za određivanje rezidualnog statusa tumora *residual* (R) klasifikacija^{1,2}. Najpoznatija i najviše korišćena klasifikacija je ona koju je 1932. godine predložio Cuthbert Dukes, a koja prati transmuralnu penetraciju invazivnog karcinoma prema okolnom tkivu, kao i prisustvo limfonodalnih metastaza: A – rast karcinoma ograničen na mukozu i submukozu bez zahvatanja limfnih čvorova, B – karcinom zahvata ceo zid creva, ali bez metastaza u regionalne limfne čvorove, C – karcinom zahvata zid debelog creva do različite dubine, ali su prisutne metastaze u regionalne limfne čvorove, D – prisutne su udaljene metastaze bez obzira na druge faktore ili lokalno inoperabilan tumor^{2, 3}. Originalna Dukesova klasifikacija modifikovana je i dopunjena Astler-Coller klasifikacijom, sa podgrupama B1 i C1.

Danas se najčešće koristi UICC/AJCC (*International Union Against Cancer/American Joint Committee on Cancer*) TNM klasifikacija, koja se bazira na suštinskim elementima Astler-Coller-Dukesove klasifikacije: Tis – *carcinoma in situ*, stadijum 0, A – karcinom ograničen na mukozu – T1, stadijum I; B1 – karcinom zahvata mukozu i submukozu – T1N0, stadijum I; B2 – karcinom prodire kroz muskularis propriju – T3N0, stadijum II; C1 – tumor ograničen na muskularis propriju, metastaze u regionalne limfne čvorove – T2N1-2, stadijum III; C2 – tumor infiltriše kroz muskularis propriju, metastaze u limfne čvorove, tumor probija ceo zid creva (tumor zahvata ovojnicu creva) – T3N1-2, stadijum III; D – udaljene metastaze ili lokalno inoperabilan tumor T1-4, N0-2, M1, stadijum IV^{3,4}.

Važan korak u patohistološkom ispitivanju intraoperativno i postoperativno je određivanje klasifikacije R, odnosno potvrda ili isključivanje prisustva rezidualnog tumorskog tkiva, posebno u okolini resekcionih linija. U tom smislu najvažnije je postići kompletnu tumorsku resekciju bez rezidualnog tumora (R0). Raspon od slučajeva sa mikroskopskim (kategorija R1) ili slučajeva sa makroskopskim rezidualnim tumorom predstavlja nezavisni prognostički faktor⁴.

Histološki gradus je polikvantitativni parametar koji određuje stepen diferentovanosti tumorskog tkiva. Multidisciplinarna radna grupa za kolorektalne karcinome na konsen-

zus konferenciji 2000. godine preporučila je pojednostavljenu podelu na: a) dobro diferentovane (*low grade*) adenokarcinome i b) slabo diferentovane (*high grade*) adenokarcinome. Prema ovoj preporuci, podela se vrši na osnovu procenta zastupljenosti glandularnih formacija u tumoru (više ili manje od 50%)^{5,6}.

Cilj rada bio je da se utvrdi prediktivna vrednost patohistološkog nalaza ekscidiranog adenokarcinoma na debelom crevu, te proceni ishod operativnog lečenja bolesnika sa ovim karcinomima.

Metode

Studija je zasnovana na rutinski skupljenim kliničkim podacima. Izvor informacija bila je baza podataka Klinike za abdominalnu, endokrinu i transplantacionu hirurgiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu i patohistološki rezultati dobijen iz Centra za patologiju i histologiju Kliničkog centra Vojvodine. Studijom je bilo obuhvaćeno 100 bolesnika sa dijagnozom karcinoma debelog creva, operisanih tokom 12-mesečnog perioda, između 1. januara i 31. decembra 2006. godine. Bolesnici su ispitivani nakon hitne i elektivne hirurgije karcinoma debelog creva. Isključeni su bolesnici koji nisu pristali na hirurško lečenje i oni koji nisu imali uređno skupljene podatke.

Svi bolesnici bili su operisani. Urađeno je 50 resekcija sa anastomozom, 45 resekcija bez anastomoze sa stomom, a kod pet bolesnika tumor nije resecirano, već je urađena derivaciona stoma.

Tumori desnog kolona resecirani su kod 27 bolesnika, tumori levog kolona kod 60 bolesnika i kod 13 bolesnika tumori rektuma.

Kod bolesnika sa tumorom desnog kolona urađena je 21 desna hemikolektomija sa laterolateralnom ileotransverzoanastomozom, pet resekcija bez anastomoze sa ileostomijom i jedna derivaciona ileostomija bez resekcije tumora.

Kod bolesnika sa tumorom levog kolona urađene su 24 resekcije sa anastomozom (pet levih kolektomija sa descendorektoterminalnom anastomozom, 10 suptotalnih kolektomija sa ileorektoterminalnom anastomozom, devet totalnih kolektomija sa ileorektoterminalnom anastomozom), 32 resekcije bez anastomoze (18 resekcija kolona sigmoideuma po Hartmanu, tri leve hemikolektomije sa kolostomijom, pet suptotalnih kolektomija sa ileostomijom, šest totalnih kolektomija sa ileostomijom) kod četiri bolesnika tumor nije resecirano, već je urađena derivaciona stoma (četiri prizidne transverzokolostomije).

Tumor rektuma resecirano je kod svih 13 bolesnika i to: osam abdominoperinealnih amputacija rektuma (Miles) i pet prednjih niskih resekcija rektuma sa descendorektoterminalnom anastomozom. Svih 13 bolesnika sa tumorom rektuma operisani su elektivno. Elektivno, urađeno je još 15 desnih hemikolektomija sa laterolateralnom ileotransverzoanastomozom, pet levih kolektomija sa descendorektoterminalnom anastomozom, osam suptotalnih kolektomija sa ileorektoterminalnom anastomozom i sedam totalnih kolektomija sa ileorektoterminalnom anastomozom i dve resekcije kolona sigmoideuma po Hartmanu.

Isti broj bolesnika operisan je hitno ($n = 50$): šest desnih hemikolektomija sa ileotransverzolateralolateralnom anastomozom, pet desnih hemikolektomija sa ileostomijom, jedna derivaciona ileostomija bez resekcije tumora, 16 resekcija kolona sigmoideuma po Hartmanu, tri leve hemikolektomije sa kolostomijom, pet suptotalnih kolektomija sa ileostomijom, šest totalnih kolektomija sa ileostomijom, dve suptotalne kolektomije sa ileorektoterminalolateralnom anastomozom, dve totalne kolektomije sa ileorektoterminalolateralnom anastomozom i četiri derivacione prizidne transverzokolostomije.

Razlog za resekciju debelog creva bez anastomoze sa izvođenjem kolostomije i ileostomije treba tražiti u teškom opštem stanju bolesnika sa nizom nepovoljnih faktora, a jedan od njih je i intraoperativni makroskopski nalaz tumora sa zahvaćenošću okolnih organa i udaljenim metastazama. Izbor resekcije određivan je, pored lokalno inoperabilnog tumora i sinhrono patologije, na osnovu kompetentnosti ileocekalne valvule, fekalnog opterećenja debelog creva, deserozacije, dijastatske perforacije cekuma, proksimalne perforacije debelog creva iznad tumora, masivne dilatacije debelog creva, naročito cekuma sa ishemijom.

Perioperativni mortalitet definisali smo kao smrt koja je nastupila u intervalu od 30 dana nakon operativne procedure, iz bilo kog razloga, bilo u bolnici ili nakon izlaska iz bolnice. Analiziran je značaj patohistološkog nalaza kao prognostičkog faktora u odnosu na ishod operativnog lečenja kod bolesnika sa karcinomom debelog creva. U prvom delu studija prikazana je brojčana i procentualna zastupljenost. U drugom delu analizirana je razlika između ishoda operativnog lečenja bolesnika sa različitim rezultatima patohistološke analize i definisane su karakteristike svakog prognostičkog faktora i njihov uticaj na ishod operativnog lečenja; određen je koeficijent diskriminacije i homogenost između njih. Izvršena je analiza četiri prognostička faktora dobijena iz patohistološkog nalaza i to: patohistološki tip tumora debelog creva, stepen diferentovanosti, stadijum bolesti po Dukesu i Astler-Colleru i klasifikaciji TNM.

Rezultati

Od ukupnog broja bolesnika operisanih zbog karcinoma debelog creva ($n = 100$), 73 je otpušteno kući u dobrom opštem stanju, a 27 je umrlo u perioperativnom periodu. Od ovog broja 50 bolesnika bilo je hitno operisano (perioperativni mortalitet 96,3% ili 26 bolesnika od ukupnog broja umrlih). Perioperativni mortalitet elektivno operisanih bio je 3,7% ili jedan bolesnik od ukupnog broja umrlih.

Kod umrlih bolesnika najviše je bio zastupljen stadijum D (Coller-Astler-Dukes) (77,8%). Kako je $p = 0,000$ (χ^2 – test), a $\chi = 0,617$ sa intervalom poverenja: (0,558–0,677) koji ne sadrži nulu, postoji statistički značajan uticaj patohistološkog stadijuma D na ishod operativnog lečenja (tabela 1).

Generalno, kod svih operisanih bolesnika najčešće je bio prisutan adenokarcinom bez mucinozne komponente – kod 72 bolesnika, i ovi bolesnici i najčešće su otpušteni kući (90,4%). Kod 28 bolesnika definitivni patohistološki nalaz bio je mucinozni adenokarcinom. Intraoperativni nalaz (makroskopski) kod ovih tumora bio je: infiltrativni rast (34%), angažovani okolni organi (18%), promer tumora veći od 5 cm (42%), tumorom zahvaćeni limfni čvorovi (34%), udaljene metastaze (17%) i metastaze u jetri (13%). Kako je $p = 0,000$ (χ^2 – test), a $\chi = 0,559$ sa intervalom poverenja: 0,466–0,652 koji ne sadrži nulu, statistički je dokazano da postoji značajan uticaj mucinoznog adenokarcinoma na perioperativni mortalitet (tabela 1).

U odnosu na diferentovanost tumora kod umrlih bolesnika najviše je bio zastupljen slabo diferentovan adenokarcinom (85,19%). U ovoj studiji 61% bolesnika imalo je dobro diferentovan tumor. Od 61% bolesnika, 80,8% otpušteno je kući. Kako je $p = 0,000$ (χ^2 – test), a $\chi = 0,606$ sa intervalom poverenja: 0,537–0,674, koji ne sadrži nulu, dokazana je visoka povezanost između ishoda operativnog lečenja i diferentovanosti tumora (tabela 1).

Korelacija između ishoda operativnog lečenja i stadijuma bolesti iskazanog kroz TNM klasifikaciju pokazuje da je kod bolesnika otpuštenih kući nakon hirurške intervencije

Tabela 1
Zastupljenost pojedinih patohistoloških karakteristika kolorektalnog karcinoma u ispitivanom uzorku bolesnika

Patohistološke karakteristike kolorektalnog karcinoma	Bolesnici			
	otpušteni		umrli	
	n	%	n	%
Patohistološki nalaz				
B	42	57,5	0	0
C	28	38,4	6	22,2
D	3	4,1	21	77,8
Tip tumora				
adenokarcinom bez mukozne komponente	66	90,4	6	22,2
mucinozni adenokarcinom	7	9,6	21	77,8
Diferentovanost tumora				
dobro	59	80,8	2	7,4
srednje	8	11,0	2	7,4
slabo	6	8,2	23	85,2
Stadijum bolesti				
II T3-N0-M0	44	60,3	1	3,7
III N1-3	25	34,2	5	18,5
IV M1	4	5,5	21	77,8

resekcije tumora debelog creva najčešće bio zastupljen stadijum II koji proističe iz T3-N0-M0 (60,3%). Stadijum IV, koji proističe iz svih stadijuma sa pozitivnim udaljenim metastazama bez obzira na druge faktore, T1-4, N0-2, M1, najviše je bio zastupljen kod umrlih (77,8%). Sa stadijumom II T3-N0-M0 otpušteno je kući 60,3% bolesnika. Kako je $p = 0,000$ (χ^2 – test), a $\chi = 0,602$ sa intervalom poverenja: 0,532–0,672, koji ne sadrži nulu, IV stadijuma bolesti značajno utiče na perioperativni mortalitet (tabela 1).

U drugom delu studije multivarijantnom analizom dokazana je tvrdnja da postoje značajne razlike između ishoda operativnog lečenja (otpušten kući, umro) u odnosu na patohistološki nalaz (tabele 2). Kako je $p = 0,000$, to znači da po-

visok operativni mortalitet za grupu D (77,8%). Ovo je važna implikacija za svakodnevnu praksu jer je Dukesova klasifikacija pokazala dobre prediktivne osobine kod bolesnika sa karcinomom debelog creva. Razlika u rezultatima između Dukes B stadijuma i Dukes A stadijuma nije statistički značajna, ali je dokazana značajna razlika između stadijuma Dukes C i A, kao i stadijuma D i A⁹.

Dukesova distribucija karcinoma debelog creva podeljena u četiri patološka stepena prikazana je u 10 publikovanih radova u kojima je ispitivano 6 037 bolesnika u periodu od 25 godina. Srednja vrednost pokazuje da 9%, 40%, 29%, i 23% bolesnika imaju lezije stepena Dukes A, B, C, D. Između ovih 10 prikaza, lezije stepena Dukes B bile su najčešće

Tabela 2

Značajnost razlike između ishoda lečenja i patohistološkog nalaza

Analiza	N	F	p
MANOVA	4	53,155	0,000
Diskriminativna	4	52,596	0,000

*MANOVA – multivarijantna analiza varijanse; * Diskriminativna analiza – izdvajanje obeležja koja određuju specifičnost subuzorka; N – broj faktora rizika; F – funkcija; p – statistička značajnost

stoji značajna razlika između patohistološkog nalaza i ishoda operativnog lečenja. Diskriminativnom analizom, prema koeficijentu diskriminacije, izdvojili smo sledeće prognostičke faktore dobijene iz patohistološkog nalaza: patološki nalaz (Astler-Coller-Dukes), tip tumora, diferentnost tumora, stadijum bolesti (tabela 2). Na osnovu dosadašnjih analiza uzorka od 100 bolesnika, u skladu sa primenjenom metodologijom, logički su izvedene karakteristike svakog od izdvojenih faktora rizika i njihov uticaj na ishod operativnog lečenja prema redosledu stepena diskriminacije (tabela 3).

(srednja vrednost 40%, raspon 22–54%), a lezije stepena Dukes A najmanje zastupljene (srednja vrednost 9%, raspon 4–23%)¹⁻⁵.

Astler-Coller je 1954. godine preporučio dopunu i modifikaciju Dukesove klasifikacije tumora debelog creva i predložio lezije stepena B₁ kao ekstenziju tumora u submukozu, ali ne i u mišićni sloj i lezije stepena B₂ koje dopiru kroz mišićni sloj do seroze, ili kroz serozu čak i na susedne organe. Dukes lezije stepena C metastaziraju u regionalne limfne čvorove, a mogu zahvatati različite dubine zida creva.

Tabela 3

Koeficijent diskriminacije između ishoda lečenja i patohistološkog nalaza

Patohistološki nalaz	Koeficijent diskriminacije*
Stadijum bolesti po Astler-Coller-Dukes-u	0,255
Diferentnost tumora	0,130
Tip tumora	0,074
Stadijum bolesti po TNM klasifikaciji	0,039

*Koeficijent diskriminacije – izdvojena obeležja koja određuju specifičnost subuzorka poredana po stepenu diskriminacije

Diskusija

Na osnovu analize uticaja parametara patohistološkog nalaza kao prognostičkih faktora koji utiču na ishod operativnog lečenja, bolesnici koji su otpušteni kući najčešće su imali patološki nalaz dobro diferentovanog adenokarcinoma sa minimalnom produkcijom mucina, Astler-Coller-Dukes – stadijum B, po TNM klasifikaciji stadijum bolesti II, tj. T3, N0, M0 ili T4, N0 M0. Bolesnike koji su umrli, karakterisao je uglavnom, patološki nalaz slabo diferentovanog, često mucinoznog adenokarcinoma u stadijumu bolesti IV, a u okviru TNM klasifikacije T1-4, N0-2, M1⁷⁻⁹.

Astler-Coller-Dukes klasifikacija pokazala se kao važan prognostički faktor perioperativnog mortaliteta. Upoređujući Dukes A, B i C zajedno sa Dukes D karcinomom, dobili smo

Lezije stepena C₁ po Astler-Colleru, uz pozitivne limfne čvorove, limitirane su na submukozu i mišićni sloj do seroze, a lezije stepena C₂ protežu se kroz serozu. Ova klasifikacija je ispitana na istom broju bolesnika (n = 6 037) kao i Dukesova i pokazuje da su lezije B₂ dva puta češće, nego lezije B₁ (srednja vrednost 41%, prema 18%, raspon 24–49%, prema 8–38%). Lezije C₂ šest puta su češće, nego C₁ (srednja vrednost 26%, prema 45%, raspon 14–41%, prema 1–14%)¹⁻⁵.

Upoređujući naše rezultate sa rezultatima iz literature, prikazana je nešto veća stopa od 33% za lezije C. Distribucija karcinoma debelog creva podeljena u četiri patološka stepena na našem uzorku bila je 6%, 34%, 33%, 27% za Astler-Coller-Dukes lezije stepena A, B, C, D.

Primenom TNM klasifikacije kolorektalnih karcinoma i ekvivalentne Dukes-Astler-Collerove modifikovane grupe

od A, B₁, B₂, C i D, tumori se mogu podeliti u I–IV stepena. Ova klasifikacija potvrđena je zbrajanjem osam publikovanih prikaza u periodu od 17 godina ispitivanjem 3 236 bolesnika u šest različitih bolnica. Srednja vrednost I, II, III, IV stepena je 24%, 29%, 25%, 22% za sve bolesnike (srednja vrednost je 23%, 28%, 28%, 21%). U ovom izveštaju pokazano je da rektalni karcinom ima više lezija stepena I nego karcinom kolona (30% prema 22%), a da karcinom kolona ima više lezija stepena II od karcinoma rektuma (30% prema 23%)^{5–10}.

Nakon analize, ova studija pokazuje da je najviše bilo tumora stadijuma T3 (69%), što je statistički značajno više u odnosu na T0, T1, T2, i T4 nalaz TNM klasifikacije. Stadijum T4 imalo je 24% bolesnika. Od ukupnog broja umrlih bolesnika T4 bio je zastupljen kod 77,8% bolesnika⁹.

Kada se analiziraju limfne žlezde primenom TNM klasifikacije, one su bile pozitivne kod 39% bolesnika i to: pozitivne 1–4 limfne žlezde kod 25% (N1), a pozitivni više od 4 imalo je 14% bolesnika (N2). Od ukupnog broja umrlih bolesnika 96,3% imalo je N2 pozitivne limfne žlezde. Sa udaljenim metastazama bilo je 16,9% bolesnika, dok su metastaze u jetri utvrđene kod 23% bolesnika (solitarne 6%, multiple 17%). Naši rezultati se slažu sa podacima iz literature. Metastaze se sreću kod 20% bolesnika sa karcinomom debelog creva. Kada se govori o metastazama i resekciji debelog creva, raniji stavovi bili su da se operativno lečenje završi kolostomijom ili najviše Hartmanovom operacijom kod identifikacije sekundarnih depozita. Prema mišljenju mnogih autora, 1–3 metastaze u jetri nisu kontraindikacija za resekciju sa anastomozom, ako postoje lokalni uslovi. Bolesnici sa akutnom opstrukcijom levog kolona, svakako, imaju lošiju prognozu od elektivno operisanih, te se izbegavanjem stome izbegava još jedan frustrirajući momenat u lečenju bolesnika sa ionako lošijom prognozom u smislu petogodišnjeg preživljavanja^{5–10}.

U našoj studiji bolesnici sa prisutnim mucinoznim adenokarcinomom imali su lošiji stadijum bolesti, veću učestalost lokalne proširenosti bolesti i niži stepen resektabilnosti tumora kolona i rektuma. Od ukupnog broja operisanih mucinozni adenokarcinom bio je prisutan kod 21% bolesnika. Od ukupnog broja umrlih bolesnika 77,8% je imalo mucinozni adenokarcinom. Naši rezultati uglavnom se slažu sa prikazima iz svetske literature⁹.

Uloga stepena diferentnosti tumora kao prognostičkog faktora predmet je debate poslednjih 60 godina. U nekoliko studija prikazuje se da je diferentnost tumora značajan prognostički faktor, dok druge to nisu utvrdile. U ovoj studiji tumorska diferencijacija potvrđena je kao važan prognostički faktor. Bolesnici sa loše diferentovanim tumorom imaju 23% povećan rizik od smrti u odnosu na one sa srednje diferentovanim tumorom. Naša grupa bolesnika imala je sličan porast rizika od mortaliteta upoređeno sa bolesnicima sa dobro diferentovanim tumorom. Od ukupno 29% bolesnika sa slabo diferentovanim tumorom, umrlo je 21% bolesnika ili 77,8% od ukupno umrlih. Stopa preživljavanja kod dobro diferentovanog tumora bila je slična kao kod srednje diferentovanog i znatno bolja nego kod slabo diferentovanog tumora sa značajnom razlikom u univarijantnoj analizi (7,4%)^{7–12}.

Pored supklasifikacije kolorektalnih karcinoma po Astler-Coller-Dukesu, koja je navedena i koja je korišćena i u našem radu, prisutna je i supklasifikacija koju je dala *Gastrointestinal Tumor Study Group* (GITSG) koja sa C1 označava tumor sa metastazama u 1–4 limfna čvora, a sa C2 tumor sa metastazama u 5 i više limfnih čvorova, što treba imati u vidu zbog mogućeg neslaganja¹³. Paralelna procena po različitim sistemima veoma je važna i u literaturi je poznat slučaj isto tako poznatog bolesnika, predsednika SAD, kome je operisan adenokarcinom debelog creva Dukes A, Astler-Coller B1, koji nije ekvivalent Dukes B stadijumom. Bolesnici sa kolorektalnim karcinomom Dukes A imaju petogodišnje preživljavanje 80–90%, što je više nego što imaju bolesnici sa Dukes B karcinomom¹³.

Pomenuto je da tip tumora i produkcija mucina od strane tumorskih ćelija imaju veliki uticaj na prognozu i ishod bolesti. Literaturni podaci pokazuju da tumor sa više od 50% mucinoznog karcinoma ima znatno lošiju prognozu od nemucinoznog tumora, ali samo u stadijumima A i C, dok mucinozna diferencijacija ne koreliše sa prognozom u stadijumima B i D¹⁴. Proporcija mucinoznih adenokarcinoma i Astler-Coller-Dukes grupa C2 češća je kod bolesnika mladih od 30 godina, te prilikom procene prognostičkih faktora valja uzeti u obzir i godine bolesnika. Na prognozu hirurške terapije ima uticaja i venska invazija tumorskih ćelija, dok nalaz malignih ćelija u cirkulišućoj krvi nije vezan za vensku invaziju i nema prognostičkog značaja u odnosu na preživljavanje bolesnika^{13, 14}.

Nasuprot dubini invazije tumora kroz zid debelog creva, distalna intramuralna propagacija ne pokazuje značajan uticaj na lokalni recidiv adenokarcinoma debelog creva.

Mnogi podaci iz literature ukazuju na to da je nakon izvođenja multivarijantne analize, koja pokazuje nezavisnu prognostičku vrednost rizika od smrti zbog karcinoma, ona četiri puta veća kod gradusa III (slabo diferentovanog) nego kod gradusa I i II. Histološki stepen je teško proceniti zato što potencijalno unutrašnje posmatranje varijacija stepena između patologa nije isto, a najveći broj tumora su gradus II. Uprkos ovoj teškoći, nekoliko autora našlo je nezavisan efekat histološkog stepenovanja za preživljavanje u multivarijantnoj analizi. Invazija intestinalnog zida i limfatičkih sudova smatra se prvom stepenicom limfatičkih metastaza i predviđa loš ishod. Upoređeno sa našim rezultatima ove varijable imaju prognostičku vrednost u univarijantnoj analizi i nisu nezavisno značajne nakon multivarijantne analize^{8–12}.

Postojanje udaljenih metastaza bitno utiče na stadijum bolesti iskazan po Astler-Coller-Dukes i po TNM klasifikaciji. Međutim, treba imati u vidu činjenicu da se u momentu dijagnostikovanja primarnog tumora i potrebe hitne hirurške intervencije ne mogu izvršiti sve pretrage vezane za eventualno postojanje metastaza, što se naročito odnosi na retke metastaze kao što su one u hemoroidima, pankreasu, kutanom i supkutanom tkivu i spoljašnjem ušnom kanalu^{15–18}. Kasnije utvrđivanje navedenih metastaza dovodi do izmene stadijuma, nevezano za postoperativno napredovanje bolesti.

Zaključak

Analizom dobijenih rezultata dokazano je da bolesnici sa patohistološkim D stepenom tumora (Astler-Coller-Dukes), stadijumom IV bolesti (TNM,T1-4,N0-2,M1), slabo diferentovanim mucinoznim adenokarcinomom, imaju statistički značajno viši mortalitet u perioperativnom toku (77,8%). Najveći broj bolesnika u odmaklom stadijumu bolesti operiše se hitno, sa komplikacijama kao što su: maligna

opstrukcija, perforacija i, rede, krvarenje (96,3%). Hirurško lečenje ovih bolesnika kompleksno je, sa ograničenom preoperativnom pripremom. Da bi se bolesnicima pružila veća šansa za izlečenje potrebno je blagovremeno posumnjati na bolest, postaviti dijagnozu, odabrati optimalnu hiruršku proceduru i dalju strategiju lečenja. Najefikasniji način lečenja karcinoma debelog creva podrazumeva ranu dijagnozu i radikalnu hiruršku resekciju.

L I T E R A T U R A

1. *Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP.* American joint committee on cancer prognostic factors consensus conference: colorectal working group. *Cancer* 2000; 88(7): 1739–57.
2. *Jass JR, O'Brien J, Riddell RH, Snover DC.* Recommendations for the reporting of surgically resected specimens of colorectal carcinoma: association of directors of anatomic and surgical pathology. *Am J Clin Pathol* 2008; 129(1): 13–23.
3. *Sobin LH, Wittekind C.* TNM classification of malignant tumours. 6th ed. New York: WileyLiss; 2003.
4. *Kjellmo A, Drolsum A.* Diagnosis and staging of colorectal cancer. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007; 127(21): 2824–8.
5. *Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al.* Prognostic factor in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124(7): 979–94.
6. *Jass JR.* Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007; 50(1):113–30.
7. *Moljević NA.* Scoring system perioperative risk outcome for patients with large bowel carcinoma [thesis]. Novi Sad: School of Medicine; 2009. (Serbian)
8. *Puppa G, Ueno H, Kayabara M, Capelli P, Canzonieri V, Columbari R, et al.* Tumor deposits are encountered in advanced colorectal cancer and other adenocarcinomas: an expanded classification with implications for colorectal cancer staging system including a unifying concept of in-transit metastases. *Mod Pathol* 2009; 22(3): 410–5.
9. *Muscari F, Sue B, Msika S, Hay JM, Flamant Y, Fourtanier G, et al.* Surgeon – dependent predictive factors for mortality after elective colorectal resection and immediate anastomosis for cancer or nonacute diverticular disease:multivariable analysis of 2605 patients. *J Am Coll Surg* 2008; 207(6): 888–95.
10. *Chandler I, Houlston RS.* Interobserver agreement in grading of colorectal cancers-findings from a nationwide web-based survey of histopathologists. *Histopathology* 2008; 2(4): 494–9.
11. *Evans MD, Escofet X, Karandikar SS, Stamatakis JD.* Outcomes of resection and non-resection strategies in management of patients with advanced colorectal cancer. *World J Surg Oncol* 2009; 7: 28.
12. *Dent OF, Chapuis PH, Remwick AA, Bokey EL.* The importance of tumor stage and relative survival analysis for the association between sex and survival after resection of colorectal cancer. *Ann Surg* 2009; 249(3): 402–8.
13. *Bajwa A, Blunt N, Vyas S, Suliman I, Bridgewater J, Hochhauser D, et al.* Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(2): 164–7.
14. *Allen DC.* Histopathology reporting. Guidelines for surgical cancer. 2nd ed. London: Springer-Verlag; 2006. p. 14–28.
15. *Gujral DM, Bhattacharyya S, Hargreaves P, Middleton G.* Metastatic rectal adenocarcinoma within haemorrhoids: a case report. *J Med Case Reports* 2008; 2: 128.
16. *Bachmann J, Michalski CW, Bergmann F, Buchler M, Kleff J, Friess H.* Metastasis of rectal adenocarcinoma to the pancreas: two case reports and a review of the literature. *J Pancr* 2007; 8(2): 214–22.
17. *Tan KY, Ho KS, Lai JH, Lim JF, Ooi BS, Tang CL, et al.* Cutaneous and subcutaneous metastases of adenocarcinoma of the colon and rectum. *Ann Acad Med Singapore* 2006; 35(18): 585–87.
18. *Carr S, Anderson C.* Metastatic rectal adenocarcinoma in the external auditory canal. *J Laryngol Otol* 2009; 123: 363–4.

Primljen 19. V 2009.
Revidiran 10. VIII 2009.
Prihvaćen 11. I 2010.



Ocena primene Alvarado skora i C-reaktivnog proteina u dijagnostici akutnog apendicitisa kod dece

Evaluation of using Alvarado score and C-reactive protein in diagnosing acute appendicitis in children

Ana Kostić, Andjelka Slavković, Zoran Marjanović, Jelica Madić,
Marijana Krstić, Dragoljub Živanović, Danijela Djerić

Klinički centar Niš, Klinika za dečju hirurgiju i ortopediju, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Dijagnoza akutnog apendicitisa (AA) ostaje izazov upravo u dečjoj populaciji. Sa namerom da olakšaju postavljanje dijagnoze AA i povećaju njenu tačnost kreirani su i brojni skoring sistemi, među kojima najveću popularnost ima Alvarado skor. C-reaktivni protein (CRP) ima dokazani značaj za dijagnostiku AA u odrasloj, ali ne i u dečjoj populaciji. Cilj našeg rada bio je da se odredi klinička primenjivost Alvarado skora, kao i vrednosti CRP u dijagnostici AA kod dece. **Metode.** Prospektivna, šestomesečna studija obavljena u Klinici za dečju hirurgiju i ortopediju KC Niš obuhvatila je 257 dece mlađe od 15 godina, hospitalizovane zbog akutnog abdominalnog bola. Vrednosti Alvarado skora, kao i CRP, određivane su na prijemu i upoređivane sa dijagnozom na otpustu. Bolesnici su bili podeljeni u dve grupe: grupu I činili su neoperisani ($n = 184$) i grupu II bolesnici sa apendektomijom ($n = 73$). **Rezultati.** Vrednosti Alvarado skora bile su statistički značajno veće u grupi operisane ($8,55 \pm 1,32$) nego u grupi neoperisane dece ($4,9 \pm 1,21$). Takođe, vrednosti CRP bile su statistički značajno veće u grupi II (grupa I: $8,17 \pm 4,70$ mg/L, grupa II: 38 ± 26 mg/L). Senzitivnost Alvarado skora iznosila je 90%, specifičnost 80%, pozitivna prediktivna vrednost (PPV) 87%, a za CRP: 95%, 70% i 80%. **Zaključak.** Alvarado skor i CRP velika su pomoć u dijagnostici AA manje iskusnom hirurгу. Visoke vrednosti Alvarado skora i CRP ne smeju biti ignorisane, ali ni korišćene kao jedini dijagnostički metod za AA u dečjem uzrastu.

Ključne reči: apendicitis; dijagnoza, diferencijalna; deca; klasifikacioni indeksi; C-reaktivni protein; osetljivost i specifičnost.

Abstract

Background/Aims. Acute appendicitis (AA) remains a diagnostic challenge in children, despite ongoing researches. With an aim to facilitate making diagnosis of AA many scoring systems have been created; among them Alvarado score is the most popular. C-reactive protein (CRP) has proven significance for diagnosing AA in adults, but not in children. The aim of this study was to evaluate significance of Alvarado score, as well as CRP values, in making diagnosis of AA in children. **Methods.** This prospective six-month study was performed on 257 patients under the age of 15, admitted for acute abdominal pain in the Clinic of Pediatric Surgery and Orthopedics in the Clinical Centre of Niš. Alvarado score and CRP values were determined on admission and compared with final diagnosis on discharge. The patients were divided into two groups: group I – non operated patients with abdominal pain ($n = 184$) and group II – operated on patients for appendectomy ($n = 73$). **Results.** Values of Alvarado score were statistically significantly different between groups (group I: 4.9 ± 1.21 , group II: 8.55 ± 1.32). Also, our results showed significantly high values of CRP measured in operated children (group I: 8.17 ± 4.7 mg/L, group II: 38 ± 26 mg/L). Values of validity parameters for Alvarado score were: sensitivity 90%, specificity 80%, positive predictive values 87%; for CRP 95%, 70% and 80%, respectively. **Conclusion.** Alvarado score and CRP are very useful adjuvant diagnostic tool for AA to a less experienced surgeon. High values of Alvarado score and CRP cannot be ignored neither at the same time, used as the sole diagnostic method for discriminating children with AA.

Key words: apendicitis; diagnosis, differential; child; research design; C-reactive protein; sensitivity and specificity.

Uvod

Akutni apendicitis (AA) čest je i realan problem u svakodnevnoj praksi dečjeg hirurga koji nije uvek lako rešiti.

Dijagnoza AA moguća je kod 50–70% dece sa akutnim abdominalnim bolom na prijemu¹. Dobro poznata klinička simptomatologija zapaljenja crvuljka, predstavljena bolom u truhu lokalizovanim u desnom donjem kvadrantu, mučni-

nom i/ili povraćanjem, kao i povišenom temperaturom, ne sreće se uvek u dečjoj populaciji; štaviše, može se reći da je simptomatologija akutnog apendicitisa kod dece dobnost zavisan². Uprkos velikom broju dijagnostičkih testova, podaci iz literature pokazuju da je pogrešna dijagnoza AA kod dece mlađe od 12 godine postavljena kod čak 28–57%, dok se kod mlađih od dve godine gotovo jednoobrazno kasni sa postavljanjem dijagnoze AA³. Greške u pravovremenom dijagnostikovanju AA vode povećanom morbiditetu bolesnika dečjeg uzrasta.

Postavljanje dijagnoze AA nije uvek jednostavno jer nema jednog ili kombinacije kliničkih, laboratorijskih i radioloških nalaza koji bi bili 100% pouzdani⁴.

Pored određivanja broja leukocita i leukocitne formule, u dijagnostički standard za AA sve češće se uključuje i određivanje vrednosti C-reaktivnog proteina (CRP). Njegova vrednost u krvi raste već 6–12 h nakon oštećenja tkiva ili započinjanja zapaljenskog procesa. C-reaktivni protein služi da determiniše postojanje inflamacije, ali ne može i da utvrdi njeno poreklo^{5,6}.

Izvesne dijagnostičke procedure za AA kao što su radiološke – ultrazvuk, magnetna rezonanca, kompjuterizovana tomografija (CT) i laboratorijske – određivanja vrednosti interleukina (IL) 6 i 10, amiloid A-proteina u serumu i sl. imaju dokazanu efikasnost, ali nisu uvek i svuda dostupne^{7,8}.

Upravo sa ciljem da olakšaju postavljanje dijagnoze AA kreirani su scoring sistemi. Njihov najveći kvalitet leži u jednostavnosti i lakoj primenljivosti. Do sada je objavljeno više scoring sistema: Ohmannov, Eskelinenov, Tsanakisov, Kharbandin^{9–13}. Prvi scoring sistem za AA objavio je Alvarado 1986. godine¹⁴. Autor je obuhvatio i kvantifikovao tri elementa kliničke slike: migratorni bol, mučninu/povraćanje, gubitak apetita, dva rezultata laboratorijskih pretraga (broj leukocita, broj neutrofila), kao i fizikalne znakove (bolna osetljivost u desnoj bedrenoj jami, pozitivan Blumbergov znak, povišena temperatura). Ukoliko je vrednost skora manja od 3, malo je verovatna dijagnoza AA; na ovo hirurško oboljenje treba posumnjati ukoliko je vrednost 4–7; hirurška intervencija je potrebna u slučaju vrednosti skora 8–10.

U literaturi se umesto Alvarado češće sreće sinonim MANTREL skor (naziv je akronim, dobijen od engleskih termina za navedene elemente skora). Takođe, posebnu vrednost ima tzv. PAS (*Pediatric Appendicitis Score*), odnosno Samuelov skor čiji je najveći značaj u kvantifikaciji fizičkih znakova, kao što su bolna perkusija trbuha i bol pri fizičkoj aktivnosti, a koji su specifični upravo za dečju populaciju¹⁵. Cilj ove studije bio je da se odrede razlike u vrednosti Alvarado skora i CRP između bolesnika sa operativnom dijagnozom AA i bolesnika sa abdominalnim bolom nehirurške geneze; da se odrede vrednosti Alvarado skora i CRP prema zapaljenskim formama apendiksa, kao i klinički značaj i validnost primene Alvarado skora i CRP u dijagnostici AA kod dece.

Metode

Prospektivna, komparativna studija, rađena u periodu 1.1.2007–30.6. 2007. u Klinici za dečju hirurgiju i ortopediju Kliničkog centra Niš, obuhvatila je sve bolesnike (ukupno

257) hospitalizovane zbog akutnog abdominalnog bola. Bolesnici su bili podeljeni u dve grupe: grupu I činili su bolesnici (n = 184) koji nisu bili operisani i grupu II – bolesnici sa apendektomijom (n = 73). Svim bolesnicima nakon kliničkog pregleda rađene su laboratorijske analize (standardni hemogram i određivanje vrednosti CRP), kao i ultrazvučni pregled trbuha. Dijagnoza AA potvrđivana je intraoperativno i patohistološkom verifikacijom uklonjenog apendiksa. Vrednosti Alvarado skora (Tabela 1) određivane su na prijemu i potom upoređivane sa dijagnozom na otpustu. Važno je istaći da odluka o prijemu u bolnicu, kao i o neophodnosti hirurške intervencije nije donošena na osnovu vrednosti skora na prijemu, već isključivo na osnovu procene hirurga.

Tabela 1.

Alvarado scoring sistem za akutni apendicitis

Migratorni bol	1
Gubitak apetita	1
Mučnina	1
Bolna osetljivost	2
Blumbergov znak +	1
Temperatura > 37,5° C	1
Lekocitoza > 12 × 10 ⁹ /L	2
Neutrofilija	1
Ukupno	10

Pored vrednosti Alvarado skora, razmatrani su i sledeći parametri: pol, starost bolesnika, vreme pojave tegoba, kao i vrednosti CRP.

Statistička obrada podataka vršena je *t*-testom (rezultati su prikazivani kao srednja vrednost ± standardna devijacija), a određivani su i tzv. parametri validnosti (senzitivnost, specifičnost, pozitivna prediktivna vrednost – PPV) za dobijene vrednosti Alvarado skora i CRP.

Rezultati

Tokom šestomesečnog perioda hospitalizovano je ukupno 257 deteta zbog akutnog abdominalnog bola; u grupi I (neoperisani bolesnici, lečeni zbog akutnog abdominalnog bola nehirurške geneze) bilo je 184 dece (71,6%); grupu II činili su operisani bolesnici – 73 (28,4%).

U obe grupe bili su brojniji dečaci u grupi I bilo je 86 (46,74%), devojčica i 98 (53,26%) dečaka; u grupi II bilo je 41 (56,46%) dečak i 32 (43,84%) devojčice.

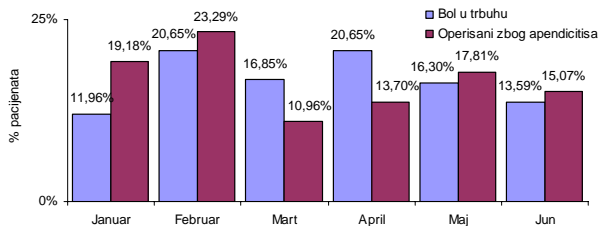
Prosečna starost bolesnika u grupi I iznosila je 7,3, a u grupi II 9,4 godine (najmlađi bolesnik sa apendektomijom imao je 2 godine).

Najveći broj apendektomija izveden je tokom zimskih meseci, dok su bolesnici sa bolom u trbuhu nehirurške geneze češće hospitalizovani tokom prolećnih meseci (slika 1).

Prosečna vrednost Alvarado skora kod bolesnika grupe I iznosila je 4,9 ± 1,21, dok je kod bolesnika sa apendektomijom ona bila veća i iznosila 8,55 ± 1,32. Postojala je statistički značajna razlika (*p* < 0,001) između grupa I i II (tabela 2).

Određivane vrednosti CRP pokazale su statistički značajnu razliku među grupama. U grupi I prosečna vrednost

CRP iznosila je $8,17 \pm 4,7$ mg/L, dok je u grupi II bila čak 38 ± 26 mg/L; postojala je statistički značajna razlika ($p < 0,001$) (tabela 2).



Sl. 1 – Distribucija bolesnika hospitalizovanih zbog bola u trbuhu i apendektomiranih prema mesecima

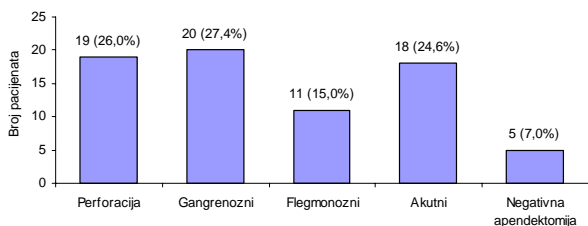
Tabela 2.

Prosečne vrednosti Alvarado skora i CRP po grupama

Grupe bolesnika	Alvarado skor $\bar{x} \pm SD$	CRP (mg/L) $\bar{x} \pm SD$
I	$4,90 \pm 1,21$	$8,17 \pm 4,70$
II	$8,55 \pm 1,32^*$	$38,00 \pm 26,00^*$

* $p < 0,001$ prema grupi I; Grupa I – neoperisani bolesnici; Grupa II – bolesnici sa apendektomijom

U operativnom nalazu izdvajala su se gangrenozna forma AA, zabeležena kod 20 bolesnika (27,4%), potom perforativna kod 19 (26%), flegmonozna kod 11 (15%); akutna forma AA zabeležena je kod 18 dece (24,6%). Kod petoro dece patohistološka verifikacija nije pokazala postojanje zapaljenske forme (tzv. beli apendiksi), te je stopa negativnih apendektomija bila 7% (slika 2).



Sl. 2 – Struktura operativnog nalaza kod apendektomiranih

vrednost Alvarado skora kod gangrenozne forme apendicitisa bila je po veličini druga i statistički znatno viša nego kod flegmonoznog tipa ($p < 0,05$) i akutnog apendicitisa ($p < 0,01$). Kod akutnog apendicitisa utvrđena je najniža srednja vrednost Alvarado skora, ali ne i statistički značajno (tabela 3).

Vrednosti koeficijenta varijacije (CV) za Alvarado skor bile su do 30, jedino je kod akutnog apendicitisa vrednost CV bila minimalno iznad granice od 30 (tabela 3).

Srednje vrednosti CRP parametra statistički se znatno razlikuju prema zapaljenskom obliku koji je ustanovljen kod bolesnika (ANOVA: $F = 15,12$; $p < 0,001$). *Post hoc* analizom – Tahmanovim testom multiplih poređenja utvrđeno je da je najveća srednja vrednost CRP, ustanovljena kod perforativnog apendicitisa, statistički značajno veća od srednje vrednosti ovog parametra kod gangrenozne, flegmonozne ($p < 0,01$), kao i akutne forme ($p < 0,001$) (tabela 3).

Kako su vrednosti CV za CRP bile znatno iznad 30, grupe formirane na osnovu oblika zapaljenja nisu bile homogene u pogledu vrednosti ovog parametra (tabela 3).

Senzitivnost Alvarado skora iznosila je 90%, specifičnost 80%, a pozitivna prediktivna vrednost (PPV) 87%. Senzitivnost određivanja vrednosti CRP bila je 95%, specifičnost 70%, a PPV 80% (tabela 4).

Tabela 4.

Vrednosti parametara validnosti za Alvarado skor i C-reaktivni protein (CRP)

Parametri validnosti	Alvarado skor	CRP
Senzitivnost (%)	90	95
Specifičnost (%)	80	70
PPV (%)	87	80

Diskusija

Akutni abdominalni bol kod dece nije uvek lako proceniti, s obzirom na to da često nije moguće jasno odrediti vreme pojave, karakter i distribuciju bola na osnovu heteroanamnestičkih podataka i informacija koje nam pruža mali bo-

Tabela 3.

Osnovni statistički parametri vrednosti Alvarado skora i C-reaktivnog proteina (CRP) u ispitivanim zapaljenskim oblicima akutnog apendicitisa

Oblik zapaljenja	Alvarado scor			CRP		
	$\bar{x} \pm SD$	CV	95% CI	$\bar{x} \pm SD$	CV	95% CI
Akutni apendicitis	$6,00 \pm 1,81$	30,11	5,15 – 6,85	$18,71 \pm 13,28$	70,95	12,50 – 24,92
Flegmonozni apendicitis	$6,45 \pm 1,79$	27,77	5,61 – 7,29	$34,46 \pm 34,87$	101,19	18,14 – 50,77
Gangrenozni apendicitis	$7,95 \pm 1,50^{b*,a**}$	18,91	7,25 – 8,65	$30,40 \pm 22,88$	75,28	19,69 – 41,10
Perforativni apendicitis	$8,85 \pm 1,18^{ab***}$	13,36	8,30 – 9,40	$86,16 \pm 53,08^{a***, bc**}$	61,61	61,32 – 111,00

a – vs akutni apendicitis; b – vs flegmonozni apendicitis; c – vs gangrenozni apendicitis; CV – koeficijent varijabilnosti; 95% CI – 95% interval poverenja
* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

Srednje vrednosti Alvarado skora statistički su se znatno razlikovala prema zapaljenskom obliku koji je bio prisutan kod bolesnika (ANOVA: $F = 13,79$, $p < 0,001$). Sledstvenom *post hoc* analizom, Tukeyev-im testom multiplih poređenja utvrđeno je da je najveća srednja vrednost Alvarado skora koja je dobijena kod perforativnog apendicitisa, bila statistički značajno veća u odnosu na vrednosti skora kod flegmonoznih i akutnih apendicitisa ($p < 0,001$). Srednja

lesnik. Takođe, ovaj simptom nije ekskluzivan samo za hirurška oboljenja (poput AA) već može da prati čitav niz patoloških stanja u dečjem uzrastu koja čak i ne zahvataju abdominalne organe (pr. meningitis, encefalitis, sepsa, bazalna bronhopneumonija, dehidracija, septični artritis)¹⁶. Kontinuirana klinička evaluacija, kao i primena laboratorijskih i radioloških pretraga, uveliko mogu da pomognu u diferenciranju hirurškog od nehirurškog uzroka abdominalnog bola¹⁷.

To pokazuju i naši rezultati: od ukupnog broja primljenih bolesnika zbog akutnog abdominalnog bola, operisano je tek 28%. Ostali bolesnici tretirani su konzervativno, a uzrok abdominalnog bola najčešće je bio gastroenteritis, bronhopneumonija, ovarijalna patologija i opstipacija.

Dobijeni rezultati vezani za distribuciju AA prema polovima nisu u saglasju sa podacima iz literature, s obzirom na to da su dečaci tek nešto više (ali ne i statistički značajno) zastupljeniji u grupi operisanih¹⁸. U grupi I bolesnika, takođe, nema statistički značajne razlike među polovima.

Prosečna starost dece u grupi I iznosila je 7,3 godine, dok su operisana deca bila starija (prosečna starost 9,4 god). Dobijeni podaci potvrđuju činjenicu da je AA oboljenje koje se češće javlja u drugoj dekadi života¹⁹.

Najveći broj apendektomija izveden je u zimskim mesecima, što može da sugeriše „sezonski“ karakter javljanja ovog oboljenja. Tokom letnjih meseci uzrok abdominalnog bola dominantno nije bio hirurške geneze.

Struktura operativnog nalaza ukazuje da u „ravnoteži“ stoje broj perforativnih i akutnih formi apendicitisa, što je i trend koji postoji u svetu^{20,21}.

Stopa „negativnih“ apendektomija od 7% niža je nego u objavljenim podacima iz literature^{22,23}.

Vrednosti Alvarado skora određivane su na prijemu kod svih bolesnika hospitalizovanih zbog akutnog abdominalnog bola. Bilo je teško kvantifikovati podatak o migratornom bolu koji često nije mogao da bude dobijen anamnestički. Takođe, kod mladih bolesnika nije bilo jednostavno proceniti Blumbergov znak, najčešće zbog uznemirenosti i plača. Vrednosti Alvarado skora u grupi I iznosila je $4,9 \pm 1,21$, dok je u grupi operisanih bila $8,55 \pm 1,32$. Postojala je statistički značajna razlika u vrednostima skora među grupama ($p < 0,001$).

Dobijeni rezultati ukazuju i na vezu zapaljenske forme AA i vrednosti Alvarado skora: vrednosti skora bile su više (statistički značajno) kod uznapredovalih, gangrenoznih i perforativnih oblika AA. Ova korelacija vrednosti skora i stepena inflamacije crvuljka zabeležena je i u populaciji odraslih²⁴. Istovremeno, vrednosti koeficijenta varijacije kazuju na homogenost vrednosti Alvarado skora u svim oblicima zapaljenja, čineći vrednost skora informativnom za kliničara.

Određivani nivoi CRP pokazali su statistički značajnu razliku među grupama; vrednosti CRP statistički su bile značajno veće u grupi operisanih. Vrednost ovog reaktanta akutne faze raste sa progresijom inflamacije apendiksa²⁵. Međutim, vrednosti CV ukazuju na nehomogenost ovog reaktanta prema grupama formiranim na osnovu zapaljenskih oblika apendicitisa, što znači da se samo ovaj laboratorijski parametar ne može koristiti u cilju determinisanja stepena zapaljenja^{26,27}.

Vrednosti tzv. parametara validnosti (senzitivnost, specifičnost, PPV) za Alvarado skor su visoke, ali ne dovoljno

da bi se vrednost ovog scoring sistema mogla koristiti kao jedina determinatna za donošenje odluke o potrebi operativnog zahvata. Interesantno je da vrednost Alvarado skora u populaciji odraslih pokazuje znatno veću senzitivnost i specifičnost²⁸.

Visoka senzitivnost CRP (čak veća u odnosu na senzitivnost Alvarado skora) upućuje na zaključak da bi merenje vrednosti CRP trebalo da bude rutinska dijagnostička metoda za AA²⁹.

Zbog relativno malog broja bolesnika uključenih u studiju, nije mogla da bude ispitana modifikacija Alvarado skora inkorporiranjem vrednosti CRP, koja će biti tek predmet daljeg istraživanja.

Uprkos nesumnjivom napretku medicinske prakse, AA i dalje ostaje dijagnostički izazov. Opisani su i publikovani brojni scoring sistemi za AA, ali je većina kompleksna i teško primenjiva. Alvarado skor je jednostavan, lako se koristi, može se ponavljati, neinvazivan je i brz³⁰. Zahvaljujući svojoj neinvazivnosti i dostupnosti može se lako primenjivati u svakodnevnoj kliničkoj praksi^{31,32}. Od značaja je nesumnjivo i činjenica da mu je vrednost i statistički značajno veća u grupi bolesnika koji su lečeni hirurški. Zbog nedovoljnog broja bolesnika mladih od 3 godine, nije mogla da bude procenjena primenljivost ovog skora i CRP u najmlađoj populaciji, kod koje je klinička prezentacija i dijagnostika AA posebno teška³³.

Određivanje vrednosti CRP dostupna je dijagnostička procedura. Kako vrednosti ovog laboratorijskog parametra rastu u stanjima inflamacije bilo kog porekla, tumačenje mora biti vezano isključivo za kontekst simptomatologije obolelog³⁴.

Postavlja se pitanje da li se Alvarado skor može koristiti kao jedini kriterijum za donošenje odluke o hirurškom lečenju malog bolesnika sa akutnim abdominalnim bolom.

Nesumnjiva je edukativna uloga ovog scoring sistema (ističe i podseća na najznačajnije elemente kliničke slike AA). Takođe, on može da pomogne u detekciji onih bolesnika koje treba podvrgnuti dodatnim (pre svega radiološkim) ispitivanjima, kao i za donošenje odluke o prijemu^{35,36}.

Zaključak

Visoke vrednosti Alvarado skora i CRP ne smeju biti ignorisane, ali ni korišćene kao jedini dijagnostički metod za postavljanje dijagnoze AA u dečjem uzrastu. Aktivna opservacija i reevaluacija bolesnika i dalje ostaju zlatni dijagnostički standard za AA, a klinička procena u dijagnostici AA od strane iskusnog hirurga pouzdanija i superiornija od određivanja vrednosti Alvarado skora i CRP.

L I T E R A T U R A

1. *Balthazar EJ, Megibow AJ, Siegel SE, Birnbaum BA.* Appendicitis: prospective evaluation with high-resolution CT. *Radiology* 1991; 180(1): 21–4.
2. *Rothrock SG, Skeech G, Rush JJ, Johnson NE.* Clinical features of misdiagnosed appendicitis in children. *Ann Emerg Med* 1991; 20(1): 45–50.
3. *Rothrock SG, Pagane J.* Acute appendicitis in children: emergency department diagnosis and management. *Ann Emerg Med* 2000; 36: 39–51.
4. *Taylor GA.* Suspected appendicitis in children: in search of the single best diagnostic test. *Radiology* 2004; 231(2): 293–5.

5. *Clyne B, Olsbaker JS.* The C-reactive protein. *J Emerg Med* 1999; 17(6): 1019–25.
6. *Davies AH, Bernau F, Salisbury A, Souter RG.* C-reactive protein in right iliac fossa pain. *JR Coll Surg Edinb* 1991; 36(4): 242–4.
7. *Rivera-Chavez FA, Wheeler H, Lindberg G, Munford RS, O'Keefe GE.* Regional and systemic cytokine responses to acute inflammation of the vermiform appendix. *Ann Surg* 2003; 237(3): 408–16.
8. *Lycopoulou L, Mamoulakis C, Hantzj E, Demetriadis D, Antypas S, Giannaki M.* et al. Serum amyloid A protein levels as a possible aid in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(1): 49–53.
9. *Obmann C, Franke C, Yang Q.* Diagnostic score for acute appendicitis. *Chirurg* 1995; 66: 135–41.
10. *Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P.* A computer-based diagnostic score to aid in diagnosis of acute appendicitis: a prospective study of 1333 patients with acute abdominal pain. *Theor Surg* 1992; 7: 86–90.
11. *Tzanakis NE, Efstathiou SP, Danilidis K, Rallis GE, Tsioulos DI, Chatzivasiliou A,* et al. A new approach to accurate diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg* 2005; 29: 1151–6.
12. *Warner BW.* Diagnosing appendicitis in children: it comes down to the physical examination. *Gastroenterology* 2004; 127(2): 675–7.
13. *Kharbanda AB, Taylor GA, Fishman SJ, Bachur RG.* A clinical decision rule to identify children at low risk for appendicitis. *Pediatrics* 2005; 116(3): 709–16.
14. *Alvarado A.* A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 1986; 15: 557–64.
15. *Samuel M.* Pediatric appendicitis score. *J Pediatr Surg* 2002; 37(6): 877–81.
16. *Leung KC, Sigalet DL.* Acute abdominal pain in children. *Am Fam Physician* 2003; 67(11): 2321–6.
17. *Klein MD.* Clinical approach to a child with abdominal pain who might have appendicitis. *Pediatr Radiol* 2007; 37(1): 11–4.
18. *Luckmann R.* Incidence and case fatality rates for acute appendicitis in California. *Am J Epidemiol* 1989; 129: 905–18.
19. *Addis DG, Shaffer N, Fowler BS.* The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *Am J Epidemiol* 1999; 132: 910–24.
20. *Hale DA, Molloy M, Peral RH, Schutt DC, Jaques DP.* Appendectomy: a contemporary appraisal. *Ann Surg* 1997; 225(3): 252–61.
21. *Livingston EH, Woodward WA, Sarosi GA, Haley RW.* Disconnect between incidence of nonperforated and perforated appendicitis: implications for pathophysiology and management. *Ann Surg* 2007; 245(6): 886–92.
22. *Flum DR, Morris A, Koepsell T, Dellinger EP.* Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? *JAMA* 2001; 286: 1748–53.
23. *Kosloske AM, Love CL, Rohrer JE, Goldthorn JF, Lacey SR.* The diagnosis of appendicitis in children: outcomes of a strategy based on pediatric surgical evaluation. *Pediatrics* 2004; 113(1 Pt 1): 29–34.
24. *Subotić AM, Sijacki AD, Dugalić VD, Antić AA, Vuković GM, Vukojenić VS,* et al. Evaluation of the Alvarado score in the diagnosis of acute appendicitis. *Acta Chir Jugosl* 2008; 55(1): 55–61.
25. *Salem TA, Molloy RG, O'Dwyer PJ.* Prospective study on the role of C-reactive protein (CRP) in patients with an acute abdomen. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89(3): 233–7.
26. *Rodriguez S, Martin P, Seo I, Garcia C, Naranjo A.* C-reactive protein and leukocyte count in the diagnosis of acute appendicitis in children. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(10): 1325–9.
27. *Amalsh T, Shankar M, Shankar R.* CRP in acute appendicitis-is it a necessary investigation? *Int J Surg* 2004; 2(2): 88–9.
28. *Hussain M, Kashif M, Ahmad S, Pusha HK.* Acute appendicitis in children: comparison of clinical diagnosis versus modified Alvarado score system. *Ann King Edward Med Coll* 2004; 10(1): 52–4.
29. *Brown L, Elliott MR, Durbin DR.* Diagnostic accuracy of C-reactive protein in children with suspected appendicitis. San Francisco, Ca: Pediatric Academic Societies Meeting; 2004.
30. *Schneider C, Kharbanda A, Bachur R.* Evaluating appendicitis scoring systems using a prospective pediatric cohort. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 778–84.
31. *Taylor GA.* Suspected appendicitis in children: in search of the single best diagnostic test. *Radiology* 2004; 231(2): 293–5.
32. *Obman C, Franke C, Yang Q.* Clinical benefit of a diagnostic score for appendicitis: results of a prospective interventional study. German study group of acute abdominal pain. *Arch Surg* 1999; 134(9): 993–6.
33. *Alloo J, Gerstle T, Shihyansky J, Ein SH.* Appendicitis in children less than 3 years of age: a 28-year review. *Pediatr Surg Int* 2004; 19: 777–9.
34. *Andersson M, Andersson RE.* The appendicitis inflammatory response score: a tool for the diagnosis of acute appendicitis that outperforms the Alvarado score. *World J Surg* 2008; 32(8): 1843–9.
35. *Rehman I, Burki T.* Alvarado scoring system in the diagnosis of acute appendicitis in children. *J Med Sci* 2003; 11(1): 37–41.
36. *Khan I, ur Rehman A.* Application of alvarado scoring system in diagnosis of acute appendicitis. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2005; 17(3): 41–4.

Primljen 28. V 2009.
Revidiran 15. X, 2009.
Prihvaćen 12. IV 2010.



Radikalna cistektomija – analiza postoperativnog toka

Radical cystectomy – analysis of postoperative course

Dimitrije Jeremić, Saša Vojinović, Goran Marušić,
Ivan Levakov, Srdjan Živojinović

Klinički centar Vojvodine, Klinika za urologiju, Novi Sad, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Radikalna cistektomija predstavlja metodu izbora za terapiju infiltrativnih karcinoma mokraćne bešike. Cilj ovog istraživanja bio je analiza postoperativnog toka radikalne cistektomije (dužina hospitalizacije, najčešće komplikacije, ordiniranje antibiotika i transfuzije). **Metode.** Podaci su dobijeni iz istorija bolesti 82 bolesnika operisana u Klinici za urologiju Kliničkog centra Vojvodine u trogodišnjem periodu. Da bi se pratila potrošnja lekova Svetska zdravstvena organizacija (SZO) formirala je ATC/DDD (*Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose*) metodologiju. Definisan na dnevna doza (DDD) podrazumeva statističku jedinicu upotrebe, dogovorno utvrđenu količinu leka koja se najčešće koristi za najčešću indikaciju. **Rezultati.** Kontinentna derivacija urađena je kod 23,15% bolesnika. Postoperativne komplikacije javile su se kod 18,29% bolesnika. Po bolesniku ordinirano je 2,19 jedinica transfuzija krvi. Kod kontinentnih derivacija (n = 48) ordinirano je 4,6, a kod inkontinentnih 3,36 jedinica krvi. Na 100 bolničkih dana ordinirano je ukupno 159,33 DDD antibiotika. **Zaključak.** Potrošnja krvi veća je kod kontinentnih derivacija urina. Učestalost postoperativnih komplikacija u velikoj meri koreliše sa podacima pronađenim u literaturi.

Ključne reči:

mokraćna bešika, bolesti; cistektomija; postoperativni period; postoperativne komplikacije; antibiotici; transfuzija krvi.

Abstract

Background/Aim. Radical cystectomy is a method of choice in the therapy of infiltrative bladder cancer. The aim of this research was to analyze postoperative course after radical cystectomy (length of hospitalization, most frequent complications and utilization of antibiotics and transfusions). **Methods.** We analyzed the records of 82 patients operated on in the Department of Urology, Clinical Center of Vojvodina, in a three-year period. In order to acquire data World Health Organization (WHO) has developed Anatomical Therapeutic Chemical/Defined Daily Dose (ATC/DDD) methodology. Defined daily dose (DDD) is the assumed average maintenance dose per day for a drug use for its main indication. **Results.** Continent urinary derivation was performed in 23.15% cases. Postoperative complications occurred in 18.29% of patients. Average blood utilization was 2.19 units. Blood utilization for continent derivations (n = 48) was 4.6 units, and incontinent ones 3.36 units. Totally 159.33 DDD/100 bed days were used. **Conclusion.** When performing continent derivation there is a significant increase in blood utilization. Frequency of postoperative complications correlates to those reported in the literature.

Key words:

urinary bladder diseases; cystectomy; postoperative period; postoperative complications; anti-bacterial agents; blood transfusion.

Uvod

Tumori mokraćne bešike predstavljaju veoma aktuelan problem. Tokom 2006. godine u Evropi je otkriveno 104 400 novih slučajeva karcinoma mokraćne bešike¹. Odnos između obolelih muškaraca i žena je 3,8 : 1¹. Kod muškog pola ovaj karcinom je na četvrtom mestu po učestalosti i uzrokuje 4,1% smrti, dok je kod žena smrtnost 1,8% u odnosu na sve ostale karcinome². Smatra se da je kod žena u momentu prezentacije češće zahvaćen mišićni sloj bešike (stadijum T2 a, b) nego što je slučaj kod muškog pola (85% : 51%)¹.

Radikalna cistektomija predstavlja metodu izbora za terapiju infiltrativnih karcinoma mokraćne bešike koji zahvataju mišićni zid (T2-4a, No-x, Mx), T1G3 stadijum, BCG rezistentne tumore, ekstenzivnu papilomatozu bešike. Sama intervencija podrazumeva cistektomiju kod oba pola, resekciju prostate i semenih vezikula kod muškarca, a uterusu, adneksa i parcijalnu resekciju vagine kod žene. Pored ovoga vrši se i ekstirpacija regionalnih limfnih čvorova uz ilijaknu arteriju, venu i opturatorno. Proširena limfadenektomija podrazumeva uklanjanje limfnih čvorova uz arteriju ilijaku internu i arteriju ilijaku komunis, presakralno, zatim u račvi

aorte. Derivacije urina koje se najčešće izvode su: ureterokutaneostomija, uretroileokutaneostomija prema Brickeru, varijacije ortotopske bešike (Padovana, Studer, Hautmann).

Radikalna cistektomija predstavlja ekstenzivnu hiruršku intervenciju koja može biti praćena nizom postoperativnih komplikacija, dugom hospitalizacijom i medikamentnom terapijom.

Cilj rada bila je analiza postoperativnog toka nakon radikalne cistektomije – dužine hospitalizacije, najčešćih komplikacija, ordiniranja antibiotika i transfuzija krvi.

Metode

Ova retrospektivna studija obuhvatala je 82 bolesnika lečena u Klinici za urologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu u trajanju od tri godine (od januara 2006 do oktobra 2008 godine), kod kojih je urađena radikalna cistektomija. Podaci su dobijeni iz istorija bolesti, operacionih lista, lista terapije, dekurzusa i otpusnih lista.

Potrošnja lekova praćena je metodologijom anatomijsko-terapijsko-hemijska / definisana dnevna doza (ATC/DDD). Trenutno ovu metodologiju preporučuje Svetska zdravstvena organizacije (SZO) za globalne studije praćenja potrošnje lekova⁷.

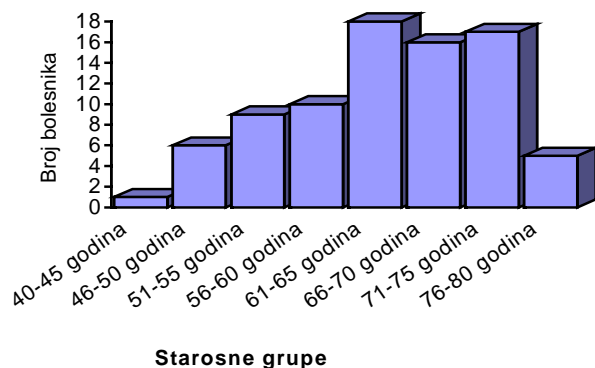
Definisana dnevna doza (DDD) podrazumeva, kao statističku jedinicu upotrebe, dogovorno utvrđenu količinu leka koji se najčešće koristi za najčešću indikaciju. Označava izloženost populacije nekom leku i omogućava poređenje potrošnje u različitim sredinama.

Upotrebljena je formula za računanje DDD na 100 BD (bolnički dan):

$$DDD/100BD = \text{br DDD} \times 100 \text{ BD} / \text{br BD}$$

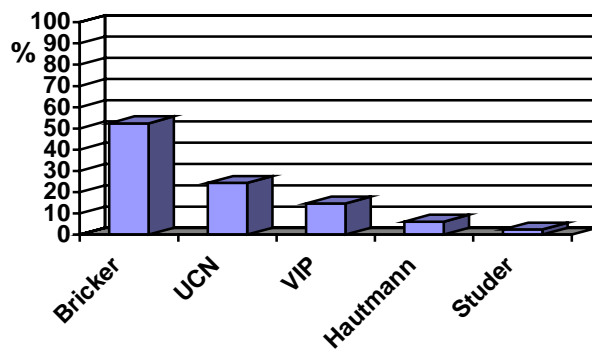
Rezultati

U periodu od januara 2006. do oktobra 2008. godine u Klinici za urologiju urađene su 82 radikalne cistektomije koje smo uključili u naše istraživanje. Od ovog broja, 63 bili su muškarci, a 19 žene (odnos 3,31 : 1). Najmlađi bolesnik imao je 41, a najstariji 78 godina. Prosečna starost muških bolesnika bila je 65,12 godina, a žena 62,95 godina. Prosečna starost svih bolesnika bila je 64,03 godine (slika 1).



Sl. 1 – Starosna struktura bolesnika podeljena na petogodišnje intervale

Na slici 2 prikazani su tipovi derivacija urina.



Sl. 2 - Tipovi derivacija urina

UCN – ureterokutaneostomija; VIP – vesica ileale Padovana

Prosečno trajanje operativnog zahvata kod derivacije urina prema Bricker-u bilo je 309 min, kod kontinentnih derivacija 385 min, dok je kod ureterokutaneostomija operativni zahvat trajao u proseku 234 min.

Postoperativne komplikacije javile su se kod 18,29% bolesnika. Uočili smo da se u ovoj grupi bolesnika komorbidna stanja javljaju znatno češće u odnosu na grupu u kojoj nije bilo komplikacija. Tri bolesnika imala su ASA (*American Society of Anesthesiology*) skor IV, dok je kod ostalih bolesnika kod kojih su se javile komplikacije ASA skor bio III. Kod jednog bolesnika sa smrtnim ishodom (ASA skor III) uvidom u dokumentaciju utvrdili smo postojanje dijabetesa, povišenog krvnog pritiska, moždane ishemije, dok je drugi bolesnik (ASA IV) bolovao od dijabetesa, hronične opstruktivne bolesti pluća, apsolutne aritmije, skleroze aorte, povišenog pritiska, sekundarne anemije, hronične bubrežne insuficijencije. Kod dva bolesnika došlo je do smrtnog ishoda, kod oba zbog akutnog infarkta miokarda (tabela 1).

Tabela 1
Učestalost postoperativnih komplikacija

Komplikacija	Bolesnici	
	n	(%)
Dehiscencija rane	5	(6,09)
Serom rane	3	(3,65)
Produžena limforeja na drenove	2	(2,43)
Dehiscencija T-T anastomoze ileuma	1	(1,21)
Sigmoidovaginalna fistula	1	(1,21)
Fuistula između ileuma i izolovnog dela creva za derivaciju urina	1	(1,21)
<i>Exitus letalis</i>	2	(2,43)
Ukupno	15	(18,29)

Uvidom u istorije bolesti 77 bolesnika utvrdili smo postojanje preoperativne anemije kod 40 bolesnika (48,8%). Kod preostalih pet bolesnika nismo dobili podatke o postojanju anemije zbog nedostatka odgovarajuće medicinske dokumentacije.

Postoperativno, po bolesniku ordinirano je 180 jedinica krvi. Prosečno je ordinirano 2,19 jedinica transfuzije krvi (n = 82), minimalna količina bila je 1, a maksimalna 10 jedinica. Bolesnice su u 67,25% slučajeva primile transfuziju, a

ordinirano je 67 jedinica (37,22%). Muškarci su u 62,13% slučajeva primili 113 jedinica (62,77%). Da bismo mogli kvantifikovati ordiniranje krvi formirali smo homogenu grupu bolesnika kod kojih je ordinirana transfuzija ($n = 48$). Prosečan broj jedinica krvi kod kontinentnih derivacija iznosio je 4,6 jedinica. Kod inkontinentnih derivacija ordinirano je 3,36 jedinica krvi po bolesniku. Trenutna cena 1 mL krvi je 8,95 din, tako da su troškovi za potrošenu krv kod kontinentnih derivacija iznosili 14,409 din, a kod inkontinentnih derivacija 10,525 din za 48 bolesnika (tabela 2).

rimoksazol 19 DDD, linkomicin 7 DDD, ofloksacin 14 DDD, cefaleksin 47 DDD, doksiciklin 13 DDD. Ukupno je ordinirano 583 DDD, a terapija po bolesniku trajala je 7, 10 dana.

Diskusija

I pored značajnog napretka dijagnostike, medikamentne terapije i operativnih tehnika, invazivni tumori mokraćne bešike predstavljaju veoma značajan medicinski problem zbog

Tabela 2

Ordiniranje transfuzije prema tipu derivacije neo bešike ($n = 48$)

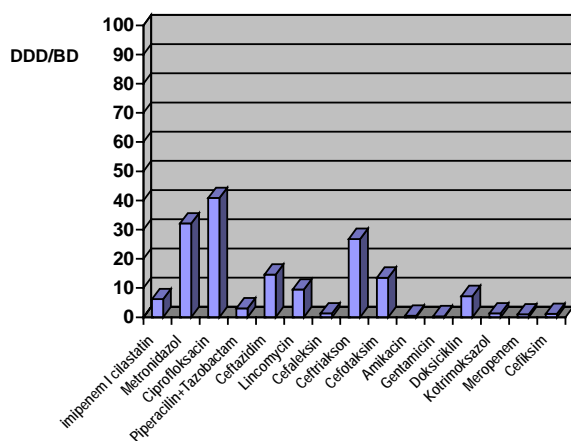
Tip derivacije urina	Broj bolesnika kojima je ordinirana transfuzija	Broj jedinica krvi	Jedinica po bolesniku
Bricker	20	60	3
VIP	9	46	5,11
Ureterokutana	13	51	3,92
Studer	1	4	4
Hautmann	5	19	3,8

VIP – vesice ileale Padovana

Ordiniranje krvi prema stadijumu bolesti tumor-nodus-metastaza (TNM) u grupi bolesnika kod kojih je ordinirana krv ($n = 48$) imalo je sledeću distribuciju : T1 – 2 jedinice, T2a – 4,71 jedinice, T2b – 4,22 jedinice, T3a – 3,13 jedinice, T3b – 3,63 jedinice, T4a – 4 jedinice, T4b – 4 jedinice.

U trogodišnjem periodu ostvareno je 1917 bolesničkih dana. Prosečno, bolesnici su u bolnici proveli 23,37 dana. Najkraća hospitalizacija trajala je 10 dana, a najduža 52 dana.

Od antibiotika, prema antibiogramu, ordinirani su piperacilin i tazobaktam, imipenem i cilastatin, linkomicin, cefaleksin, doksiciklin, kotrimoksazol, meropenem i cefiksime (slika 3).



Sl. 3 – Analiza ordiniranja antibiotika prema formuli za DDD/100BD

DDD – definisana dnevna doza; BD – bolnički dan

Na sto bolesničkih dana ordinirano je ukupno 159,23 DDD antibiotika.

Po otpustu, bolesnicima je preporučena terapija: ciprofloksacion 412 DDD, pipemidna kiselina 33 DDD, cefiksime 17 DDD, gamicin 10 DDD, cefaklor 11 DDD, kot-

ekstenzivnosti operativne procedure, kao i starosti populacije kod koje se javljaju.

Podaci iz literature govore da prosečna hospitalizacija nakon radikalne cistektomije traje 11,9 dana (9,1–84 dana)⁵. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je prosečna dužina hospitalizacije bila 23,37 dana (10–52 dana). Smrtnost nakon radikalne cistektomije kreće se između 1% i 3%⁶. Prema rezultatima ove analize smrtni ishod javio se kod dva bolesnika (2,43%).

Ilealni konduit, prema literaturi, urađen je kod 86,6% bolesnika, rekonstrukcija bešike kod 4,4% i ureterokutana derivacija kod 0,7%⁵. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je ilealni konduit urađen kod 52,43% bolesnika, a ortotopska bešika kod 23,15%. Ureterokutaneostomija urađena je kod 24,37% bolesnika. Ovako visok procenat ureterokutaneostomije može se objasniti uznapredovalim stadijumom bolesti u trenutku operativnog lečenja.

U našem istraživanju u toku hospitalizacije ordinirano je 2,19 jedinica transfuzije krvi po bolesniku (min-1; max-10 jedinica). Krv je ordinirana kod ukupno 48 bolesnika (58,53%). U literaturi se nailazi na podatak da je prosečna količina ordiniranih jedinica 2, a da je transfuzija krvi ordinirana kod 82% operisanih žena i 55% muškaraca^{8,9}. Naše istraživanje pokazuje da je kod žena transfuzija ordinirana u 67,25%, a kod muškaraca u 62,13% slučajeva. Potrošnja krvi veća je kod kontinentnih nego inkontinentnih derivacija (4,6 : 3,36), što se može tumačiti zahtevnijim i dužim operativnim postupkom kod kontinentnih derivacija.

Postoperativne komplikacije u našoj studiji javile su se kod 15 bolesnika (18,29%). U literaturi se može naći podatak da se postoperativne komplikacije sreću sa učestalošću između 25 i 35%⁶. U našem istraživanju dehiscencija rane javila se kod pet bolesnika (6,09%). U literaturi se može naći podatak da se ova komplikacija javlja kod 1,5% bolesnika⁵. Kod dva bolesnika javio se srčani zastoj (2,43%) vs 1,4% u literaturi⁶. Zahvaljujući ranoj mobilizaciji i elastičnoj banda-

ži donjih ekstremiteta, kao i postoperativnoj antikoagulantnoj terapiji komplikacije, kao što su tromboza dubokih vena i plućni embolizam, nisu registrovane.

Pravilna upotreba lekova, zbog rastućih troškova i sve češće pojave rezistencije, postaje jedan od centralnih problema medicine. Tokom 2003. godine zapaženo je da je rezistencija kod *S. aureus* porasla za 12% (meticilin), kod koagulaza negativnih stafilokoka za 11% (meticilin), kod *K. pneumoniae* za 47% (cefalosporini treće generacije)³. Ovakvi podaci svakako govore u prilog težnji ka smanjenju količine ordiniranih antibiotika. Pojedini autori ukazuju na efekte antibiotske terapije ordinirane pre-, intra- i postoperativno tokom jednog dana, i iste efekte terapije koja je ordinirana tokom tri ili više dana (terapija nakon radikalne cistektomije sa ilealnim konduktom piperacilinom)⁴. Prema našim rezultatima najviše je ordiniran ciprofloksacin, zatim metronidazol i ceftriakson. Po otpustu, prosečno je preporučena antibiotska terapija u trajanju od 7, 10 dana.

Da bio se smanjila učestalost rezistencije na antibiotike potrebno je svesti ordiniranje lekova na najmanju moguću meru. Na ovaj način smanjuju se i troškovi lečenja.

Zaključak

Postoperativna anemija prema našem istraživanju i prema istraživanju drugih autora uobičajena je za bolesnike kod kojih je urađena radikalna cistektomija. Potrošnja krvi veća je kod kontinentnih derivacija urina što se može tumačiti zahtevnijim i dužim operativnim postupkom. Količina krvi koja je ordinirana odgovara podacima pronađenim u literaturi. Visok procenat urađenih ureterokutaneostomija može se objasniti uznapredovalim stadijumom bolesti u trenutku operativnog lečenja.

Ranija detekcija karcinoma mokraćne bešike omogućava otkrivanje većeg broja obolelih u lokalizovanim stadijumima bolesti. Rezultat ovoga je mogućnost formiranja većeg broja ortotopskih kontinentnih derivacija urina.

L I T E R A T U R A

1. *European Association of Urology*. Guidelines 2008 [accepted 2008 July 3]. Available from: www.europeanurology.com/article/S0302...6/fulltext
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581–92.
3. *National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS)*. System report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004; 32: 470–85.
4. Hara N, Kitamura Y, Saito T, Komatsubara S, Nishiyama T, Takahashi K. Perioperative antibiotics in radical cystectomy with ileal conduit urinary diversion: efficacy and risk of antimicrobial prophylaxis on the operation day alone. *Int J Urol* 2008; 15(6): 511–5.
5. Cárdenas-Turanzas M, Cooksley C, Kamat AM, Pettaway CA, Elting LS. Gender and age differences in blood utilization and length of stay in radical cystectomy: a population-based study. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(4): 893–9.
6. *Wein AJ*. Campbell-Walsh urology. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
7. Sabo A, Tomić Z, Milijašević B. Clasification ATC and DDD for drugs in use. Novi Sad: Ortomedics; 2007. (Serbian)
8. Chang SS, Smith JA Jr, Wells N, Peterson M, Kovach B, Cookson MS. Estimated blood loss and transfusion requirements of radical cystectomy. *J Urol* 2001; 166(6): 2151–4.
9. Lee KL, Freibach F, Presti JC Jr, Gill HS. Gender differences in radical cystectomy: complications and blood loss. *Urology* 2004; 63(6): 1095–9.

Primljen 3. VI 2009.
Revidiran 13. VII 2009.
Prihvaćen 3. VIII 2009.



Povezanost nepovoljnih iskustava u detinjstvu sa psihijatrijskim poremećajima i agresivnošću kod odraslih

Correlation of adverse childhood experiences with psychiatric disorders and aggressiveness in adulthood

Ljiljana Samardžić, Gordana Nikolić, Grozdanko Grbeša, Maja Simonović, Tatjana Milenković

Klinički centar Niš, Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Posledice pojedinačnih nepovoljnih iskustava u detinjstvu na kasnije mentalno zdravlje, detaljno su proučavane u poslednjim decenijama. U fokusu ovih istraživanja najčešće je bilo zlostavljanje i zanemarivanje. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi povezanost višestrukih nepovoljnih iskustava u detinjstvu i psihijatrijskih poremećaja, kao i njihova korelacija sa stepenom i vrstom agresivnosti kod psihijatrijskih bolesnika u odrasloj dobi. **Metode.** Ispitivani uzorak obuhvatio je 113 vanbolničkih psihijatrijskih bolesnika, podeljenih u tri dijagnostičke grupe: sa psihotičnim poremećajima, sa nepsihotičnim poremećajima i sa alkoholizmom upoređenih sa 40 zdravih ispitanika. Podaci o nepovoljnim iskustvima u detinjstvu dobijeni su retrospektivnom metodom, primenom Upitnika nepovoljnih iskustava i eksplanatornog intervjua. Agresivnost je ispitivana primenom Buss Perry-evog upitnika agresivnosti. Statističke značajnosti razlika između grupa utvrđivane su pomoću Student-ovog t testa i ANOVA testa, kao i korelacionom analizom. Vrednost $p < 0,05$ smatrana je statistički značajnom. **Rezultati.** Naši rezultati pokazali su da je prosečan broj nepovoljnih iskustava u detinjstvu statistički značajno veći kod grupe psihijatrijskih bolesnika u celini, kao i kod pojedinačnih grupa psihijatrijskih bolesnika, u odnosu na grupu zdravih ispitanika ($p < 0,001$), da postoji statistički značajno veća vrednost u skor u fizičke agresivnosti kod bolesnika izloženih nepovoljnim iskustvima u detinjstvu u odnosu na bolesnike koji im nisu bili izloženi ($p < 0,05$), kao i da su skorovi na skali fizičke agresivnosti u pozitivnoj korelaciji sa brojem nepovoljnih iskustava ($p < 0,05$). Najveći prosečan broj nepovoljnih iskustava evidentiran je u grupi bolesnika sa psihotičnim poremećajima. **Zaključak.** Višestruka nepovoljna iskustva u detinjstvu povezana su sa psihotičnim i nepsihotičnim poremećajima i alkoholizmom u odrasloj dobi, te predstavljaju važan faktor rizika od psihijatrijskog morbiditeta. Nepovoljna iskustva u pozitivnoj su korelaciji sa stepenom fizičke agresivnosti kod psihijatrijskih bolesnika.

Gljučne reči:

deca, zlostavljanje; mentalno zdravlje; mentalni poremećaji; agresivnost; odrasle osobe.

Abstract

Background/Aim. Consequences of individual adverse childhood experiences for adult mental health have been precisely studied during past decades. The focus of past research was mainly on childhood maltreatment and neglect. The aim of this paper was to determine association between multiple adverse childhood experiences and psychiatric disorders, as well as their correlation to the degree and type of aggressiveness in adult psychiatric patients. **Methods.** One hundred and thirteen psychiatric outpatients were divided into three diagnostic groups: psychotics, non-psychotics and alcoholics and compared with forty healthy individuals. Adverse childhood experiences data were gathered retrospectively, using the Adverse childhood experiences questionnaire and explanatory interview. Aggressiveness was assessed using Buss-Perry Aggression Questionnaire. The Student's t test, ANOVA and correlational analysis were used for evaluation of statistical significance of differences among the groups. A value $p < 0.05$ was considered statistically significant. **Results.** Our results showed that the mean number of adverse childhood experiences in each group of psychiatric patients, as well as in the whole group of patients, was statistically significantly higher than in the group of healthy individuals ($p < 0.001$); there was a statistically significant difference in score of physical aggressiveness between the patients exposed to adverse childhood experiences and those who were not exposed to them ($p < 0.05$); scores of physical aggressiveness were in positive correlation with the number of adverse childhood experiences ($p < 0.05$). The highest mean score of adverse childhood experiences was evidenced in the group of patients with psychotic disorders. **Conclusion.** Multiple adverse childhood experiences are significantly associated with psychotic disorders, non-psychotic disorders and alcohol dependence in adulthood and their presence is important morbidity risk factor for psychiatric disorders. They are in positive correlation with physical aggressiveness of the patients from these diagnostic groups.

Key words:

child abuse; mental health; mental disorders; aggression; adult.

Uvod

Posledice zlostavljanja i zanemarivanja u ranom detinjstvu na psihološki razvoj deteta, kao i na kasnije mentalno zdravlje, detaljno su proučavane u poslednjim decenijama. Neke od njih su kašnjenje u kognitivnom razvoju, niži koeficijent inteligencije¹, neurobiološke abnormalnosti², disfunkcionalnost u ponašanju, agresija i zloupotreba psihoaktivnih supstanci^{3,4}, kao i povećani rizik od adolescentnih i adultnih psihijatrijskih poremećaja⁴⁻⁸.

Većina istraživanja ovog problema bila je usmerena na praćenje efekata pojedinačnih oblika zlostavljanja (najčešće fizičkog i seksualnog), a retko su bila usmerena na dejstvo akumuliranih višestrukih nepovoljnih uticaja i iskustava koja mogu biti povezana sa, ili nezavisna od fizičkog zlostavljanja i zanemarivanja. Ovakav pristup mogao je dovesti do potcenjivanja punog uticaja kumulativne izloženosti različitim nepovoljnim iskustvima koja deluju stresogeno u ranom razvojnom periodu. Rezultati nekih istraživanja ukazuju da je upravo kumulativna izloženost višestrukim oblicima nasilja i zlostavljanja, kao i drugim nepovoljnostima tokom detetovog života osnovni izvor rizika za mentalno zdravlje⁹. Prema ovim istraživanjima, kumulativna izloženost višestrukim nepovoljnostima, imala je za posledicu i porast ljutnje i agresivnosti, kao i depresivnosti. Sa druge strane, istraživanja agresivnosti kod psihijatrijskih bolesnika, rezultirala su kontradiktornim rezultatima u različitim studijama¹⁰.

Primarni cilj ovog rada bio je da se utvrdi povezanost psihijatrijskih poremećaja u odrasloj dobi sa izloženošću višestrukim nepovoljnim iskustvima u detinjstvu. Sekundarni cilj rada bio je da se utvrdi korelacija između nepovoljnih iskustava u detinjstvu i stepena i strukture agresivnosti kod odraslih psihijatrijskih bolesnika.

Metode

Istraživanje je obuhvatilo 113 vanstacionarnih psihijatrijskih bolesnika starosti od 21 do 65 godina, podeljenih u odnosu na vodeću dijagnostičku kategoriju po Međunarodnoj klasifikaciji bolesti – 10. revizija (MKB-10) (Svetska zdravstvena organizacija, 1992) u tri grupe: grupa P – psihotični poremećaji – 40 bolesnika; grupa N – nepsihotični poremećaji – 40 bolesnika i grupa A – zavisnost od alkohola – 33 bolesnika.

Kod bolesnika koji su imali dve i više dijagnoze, opredeljujuća za svrstavanje u grupe bila je dijagnoza koja je bila aktuelni razlog za dolazak na lečenje. Dijagnozu su postavljala dva psihijatra, nezavisno jedan od drugoga, korišćenjem Mini internacionalnog neuropsihijatrijskog intervjua – srpska verzija 5.0.0 (M.I.N.I.) i dijagnostičkih kriterijuma MKB-10. Svi bolesnici su u trenutku ispitivanja bili na ambulantnom ili poluhospitalnom (Dnevna bolnica) lečenju u Klinici za zaštitu mentalnog zdravlja u Nišu. Odabrani su po metodi konsekutivnih prijema u vremenskom periodu od četiri nedelje tokom aprila 2008. godine – do ukupnog broja od 40 za svaku grupu, odnosno 33 za grupu alkoholičara. Kriterijumi isključivanja su bili: akutna psihotična simptomatologija koja narušava sposobnost rasuđivanja, alkoholizam koji nije u ap-

stinenciji, zavisnost od drugih psihoaktivnih supstanci, poremećaji svesti, niski intelektualni kapaciteti koji onemogućavaju pravilno razumevanje upitnika. Svi uključeni bolesnici dali su pristanak za učešće u ispitivanju koje je u navedenom obliku odobrio Etički komitet Kliničkog centra Niš.

Pored sociodemografskih varijabli, ispitivanje je obuhvatilo primenu anketnog upitnika nepovoljnih iskustava u detinjstvu (UNI-D) koji je napravljen za potrebe ovog istraživanja i korišćen uz eksplanatorni intervju, kao i upitnika agresivnosti (UA)¹¹. Upitnik nepovoljnih iskustava u detinjstvu pruža podatke iz anamneze detinjstva (do 15. godine života) ispitanika o fizičkom zlostavljanju, seksualnom zlostavljanju, prisustvovanju scenama fizičkog nasilja u porodici, izloženosti verbalnom nasilju, zanemarivanju, faktorima koji remete stabilno emocionalno vezivanje (odrastanje bez jednog ili oba roditelja, česte promene mesta boravka), negativnoj emocionalnoj atmosferi u porodici, nasilnosti u odnosima sa vršnjacima. Upitnik agresivnosti je instrument za procenu stepena i strukture agresivnosti (verbalne agresivnosti, fizičke agresivnosti, ljutnje i hostilnosti). Zahvaljujući ovom instrumentu, u istraživanju je bilo moguće analizirati agresivnost kao složeni fenomen sa njegovim komponentama. Nakon obavljenog ispitivanja bolesnika, usaglašavanjem po sociodemografskim karakteristikama sa grupom psihijatrijskih bolesnika, sastavljena je grupa od 40 ispitanika bez podataka o psihijatrijskom lečenju u životnoj anamnezi (zdravi ispitanici), koji su na identičan način ispitani.

Unos, tabelarno i grafičko prikazivanje podataka obavljeno je korišćenjem MS Office Excel programa, a statistička obrada podataka izvršena je programom SPSS, verzija 15.0. Kod kontinualnih ispitivanih parametara Student-ovim *t* testom nezavisnih uzoraka vršeno je testiranje statističke značajnosti razlike srednjih vrednosti između dveju grupa, a ANOVA – Tukey-ovim testom vršeno je poređenje srednjih vrednosti između više od dve grupe ispitanika (pri jednakim varijansama) i Deunnet-ovim testom (pri nejednakim varijansama).

Povezanost kontinualnih veličina procenjena je Pearson-ovim koeficijentom linearne korelacije (*r*), a njegova značajnost odgovarajućim Student-ovim *t* testom.

Rezultati

U grupi psihijatrijskih bolesnika bilo je 50 žena i 63 muškarca, pri čemu je najveća zastupljenost muškog pola (30 : 3) bila u grupi alkoholičara. Prosečna starost ispitanika bila je 44,28 godina. Grupa zdravih ispitanika imala je podjednaki broj muškaraca i žena prosečne starosti 42,20 godina. Najveći broj ispitanika u obe grupe poticao je iz urbane sredine, 82,29% u grupi psihijatrijskih bolesnika i 82,50% u grupi zdravih ispitanika, i imao završen srednji stepen stručne sprema (70,63% u grupi psihijatrijskih bolesnika i 50% u grupi zdravih ispitanika).

Kod ispitanika iz grupe psihijatrijskih bolesnika u celini, prosečan broj nepovoljnih iskustava u detinjstvu bio je statistički značajno viši u odnosu na grupu zdravih ispitanika ($p < 0,001$) (slika 1), a 79 ispitanika (69,9%) imalo je bar jedno nepovoljno iskustvo. Najzastupljenija negativna iskustva

bila su: zanemarivanje – kod 39 bolesnika (34,5%), verbalna agresija u porodici kod 35 bolesnika (30,97%), negativna emocionalna atmosfera u porodici kod 28 bolesnika (24,77%). Fizičko i seksualno zlostavljanje evidentirani su kod samo 6 psihijatrijskih bolesnika (5,3%) i kod svih je ono bilo udruženo sa drugim nepovoljnim iskustvima.

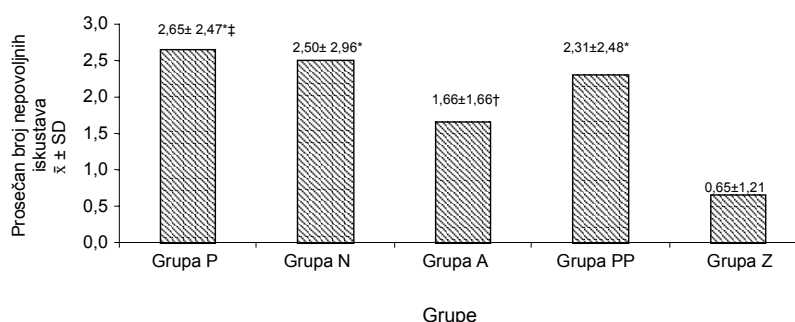
Testom ANOVA utvrđena je statistički značajna razlika u prosečnim vrednostima broja nepovoljnih iskustava između ispitivanih dijagnostičkih grupa ($p < 0,001$). Student-ovim t testom nezavisnih uzoraka dokazano je da sve dijagnostičke grupe psihijatrijskih bolesnika ponaosob imaju statistički značajno viši prosečan broj nepovoljnih iskustava nego grupa zdravih ispitanika ($p < 0,001$) (slika 1).

Analizom po pojedinačnim grupama pokazano je da je grupa P imala najveći prosečan broj nepovoljnih iskustava koji je bio statistički značajno viši nego u grupi zdravih ispitanika ($p < 0,001$) i grupi A ($p < 0,05$) (slika 1). U ovoj grupi 34 bolesnika (85%) imala su bar jedno negativno iskustvo, a 27 (67,5%) imalo je dva i više ovakvih iskustava. Najviše je

U grupi A bilo je najviše bolesnika koji su imali jedno nepovoljno iskustvo – 10 (30,3%), a ukupan broj bolesnika sa nepovoljnim iskustvima bio je 24 (60%). Najviše bolesnika iz ove grupe bilo je izloženo zanemarivanju – 13 (39,4%), nasilnosti u odnosima sa vršnjacima – 10 (30,3%), dok su sva ostala nepovoljna iskustva bila značajno manje zastupljena. Najveći broj različitih tipova nepovoljnih iskustava kod jednog bolesnika bio je 6.

U grupi zdravih ispitanika bilo je najviše ispitanika izloženih jednom nepovoljnom iskustvu – 8 (20%), a prosečan broj nepovoljnih iskustava bio je statistički značajno niži u odnosu na pojedinačne dijagnostičke grupe psihijatrijskih bolesnika, kao i grupu psihijatrijskih bolesnika u celini.

Ispitanici koji su imali bar jedno nepovoljno iskustvo, imali su po svim skalama UA veće prosečne skorove i statistički značajno viši prosečan skor na skali fizičke agresivnosti u odnosu na ispitanike kod kojih nije bilo negativnih iskustava ($p < 0,05$) (tabela 1).



Sl. 1 – Prosečan broj nepovoljnih iskustava u ispitivanim grupama

* $p < 0,001$ u odnosu na grupu Z; † $p < 0,01$ u odnosu na grupu Z; ‡ $p < 0,05$ u odnosu na grupu A; Grupa P – grupa psihotičnih poremećaja; Grupa N – grupa neurotičnih poremećaja; Grupa A – grupa alkoholne zavisnosti; Grupa PP – grupa psihijatrijskih bolesnika u celini; Grupa Z – grupa zdravih ispitanika.

Tabela 1

Skorovi na skalama agresivnosti ispitanika sa psihijatrijskim poremećajem sa i bez prisustva nepovoljnih iskustava

Skala agresivnosti	Psihijatrijski bolesnici sa nepovoljnim iskustvima			Psihijatrijski bolesnici bez nepovoljnih iskustava			t test	p
	n	$\bar{x} \pm SD$	CV (%)	n	$\bar{x} \pm SD$	CV (%)		
Verbalna	78	13,08 ± 3,92	30,01	34	12,79 ± 4,85	37,89	0,33	0,745
Ljutnja	78	18,96 ± 5,42	28,59	34	18,18 ± 6,24	34,36	0,67	0,502
Fizička	78	20,79 ± 7,99	38,43	34	16,91 ± 6,47	38,28	2,50	0,014*
Neprijateljstvo	78	23,15 ± 5,95	25,69	34	22,00 ± 6,81	30,95	0,90	0,368

* $p < 0,05$ između grupa; CV – koeficijent varijabilnosti

bilo bolesnika koji su bili zanemarivani – 14 (35%), izloženi verbalnoj agresiji u porodici – 14 (35%), fizički kažnjavani – 13 (32,5%), i izloženi negativnim emocijama – 11 (27,5%), a maksimalan broj različitih tipova nepovoljnih iskustava kod jednog bolesnika bio je 9.

U grupi N ukupan broj bolesnika sa nepovoljnim iskustvima bio je 22 (55%). Od ukupnog broja najviše je bilo bolesnika izloženih verbalnoj agresiji u porodici – 16 (40%), negativnim emocijama – 15 (37,5%) i zanemarivanju – 12 (30%). U ovoj grupi zabeležen je i maksimalan broj različitih tipova nepovoljnih iskustava kod jednog bolesnika – 10.

ANOVA testom utvrđena je statistička zavisnost ($p < 0,01$) prosečnog skora na skali neprijateljstva UA od nepovoljnih iskustava koja ometaju uspostavljanje stabilne emocionalne vezanosti (odrastanje u nepotpunoj porodici i česte promene mesta stanovanja). To je potvrđeno rezultatom da su ispitanici koji su imali udružena oba ova nepovoljna iskustva, imali statistički znatno viši prosečan skor na skali neprijateljstva u odnosu na ispitanike koji su imali jedno od ovih iskustava ($p < 0,01$), a statistička značajnost razlike bila je još veća u odnosu na ispitanike koji nisu imali nijedno od ovih iskustava ($p < 0,001$) (tabela 2).

Tabela 2

Skor na skali agresivnosti u odnosu na prisustvo nepovoljnih iskustava koja ometaju stabilno emocionalno vezivanje

Skala agresivnosti	Nepov. iskustva T1 i T2	N	$\bar{x} \pm SD$	CV (%)	95%	CI	ANOVA	
							F	p
Verbalna	Oba prisutna	6	13,83 ± 5,12	36,98	8,47	19,20	0,15	0,8633
	Jedno prisutno	36	12,94 ± 4,12	31,82	11,55	14,34		
	Oba negativna	110	13,25 ± 4,12	31,07	12,48	14,03		
Ljutnja	Oba prisutna	6	20,00 ± 4,10	20,49	15,70	24,30	0,57	0,5675
	Jedno prisutno	36	19,42 ± 5,38	27,73	17,59	21,24		
	Oba negativna	110	18,44 ± 5,77	31,32	17,35	19,53		
Fizička	Oba prisutna	6	19,50 ± 5,36	27,47	13,88	25,12	0,66	0,5193
	Jedno prisutno	36	20,56 ± 9,55	46,45	17,32	23,79		
	Oba negativna	110	18,87 ± 7,03	37,26	17,54	20,20		
Neprijateljstvo	Oba prisutna	6	30,17 ± 5,49*†	18,21	24,40	35,93	5,95	0,0033
	Jedno prisutno	36	21,89 ± 6,46	29,52	19,70	24,08		
	Oba negativna	110	21,48 ± 5,87	27,33	20,37	22,59		

* $p < 0,01$ vs jedno prisutno, † $p < 0,001$ vs oba negativna

T1 i T2 – Nepovoljna iskustva koja ometaju stabilno emocionalno vezivanje u detinjstvu (odrastanje bez jednog ili oba roditelja, česte promene mesta stanovanja); \bar{x} – srednja vrednost; SD – standardna devijacija; CV – koeficijent varijabilnosti; CI – interval poverenja.

I u grupi zdravih ispitanika prosečni skorovi na skalama agresivnosti bili su viši kod ispitanika koji su imali nepovoljna iskustva u detinjstvu (13 ispitanika), ali bez statistički značajnih razlika.

Na osnovu vrednosti Pearsonovog koeficijenta korelacije i odgovarajućeg Student-ovog t testa utvrđena je statistički značajna pozitivna korelacija broja negativnih iskustava i skora na skali fizičke agresivnosti u grupi psihijatrijskih bolesnika u celini ($p < 0,05$), kao i u grupi P. Treba uočiti da su pozitivne korelacije broja negativnih iskustava i skora na skali neprijateljstva blizu statističke značajnosti ($p \approx 0,05$), prisutne i u celoj grupi psihijatrijskih bolesnika i u grupi zdravih ispitanika (tabela 3).

nepovoljna iskustva (statistički značajno veća srednja vrednost broja nepovoljnih iskustava u svim grupama psihijatrijskih bolesnika u odnosu na grupu zdravih ispitanika). Analiza prirode nepovoljnosti kojoj su u detinjstvu bili izloženi bolesnici našeg uzorka, pokazuje da se najčešće nije radilo o fizičkom i seksualnom zlostavljanju kao najintenzivnijim traumatskim stresorima, već o širokom spektru nagomilanih nepovoljnosti koje imaju stresogeno delovanje. Ovakav nalaz ukazuje na važnost kumulativnog delovanja stresogenih događaja i okolnosti u detinjstvu, kao opšteg faktora rizika od psihijatrijska oboljenja, i na mogući prediktivni značaj ove varijable. Saturacioni model uticaja nepovoljnosti u detinjstvu pruža jedno teorijsko objašnjenje navedenih rezultata.

Tabela 3

Korelacija broja nepovoljnih iskustava i skorova na skalama agresivnosti

Korelacija broja nepovoljnih iskustava i skorova skala agresivnosti	Grupa P		Grupa N		Grupa A		Grupa PP		Grupa Z	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Verbalna	-0,09	0,5758	0,14	0,3789	0,13	0,4853	-0,01	0,8873	-0,03	0,8473
Ljutnja	0,16	0,1584	0,26	0,1031	0,06	0,7532	0,15	0,1137	-0,03	0,8610
Fizička	0,36	0,0229*	0,14	0,3732	0,30	0,1001	0,20	0,0342*	0,20	0,2138
Neprijateljstvo	0,19	0,2334	0,15	0,3710	0,30	0,0984	0,18	0,0515	0,31	0,0523

* $p < 0,05$; Grupa P – grupa psihotičnih poremećaja; Grupa N – grupa neurotičnih poremećaja; Grupa A – grupa alkoholne zavisnosti; Grupa PP – grupa psihijatrijskih bolesnika u celini; Grupa Z – grupa zdravih ispitanika

Diskusija

Uticaj različitih vrsta zlostavljanja, zanemarivanja u detinjstvu i drugih nepovoljnih iskustava na mentalno zdravlje istraživao je u brojnim prospektivnim i retrospektivnim studijama⁹. Aktuelna saznanja iz oblasti neurobiologije i epidemiologije pružaju uvid i u mehanizme kojima rani životni stresori oštećuju strukturu i funkciju mozga i ostavljaju dugotrajne posledice.

Rezultati dobijeni u našem istraživanju pokazuju da su odrasli psihijatrijski bolesnici u detinjstvu češće bili izloženi uticaju nepovoljnih iskustava, kao i da su to bila višestruka

On, naime, ukazuje na zbirni efekat delovanja nepovoljnosti bez obzira na njihov pojedinačni intenzitet – nakon dostizanja praga saturacije, dalji nepovoljni uticaji, bez obzira koliko moćni, neće imati efekta. Na ovako stvorenoj osnovi vulnerabilnosti, drugi, specifični faktori, dovode do ispoljavanja određenih psihijatrijskih poremećaja. Naši rezultati u skladu su sa mišljenjem većine autora da nepovoljna iskustva u detinjstvu predstavljaju važan faktor rizika za psihijatrijske bolesti u odrasloj dobi¹²⁻¹⁶. Teicher i sar.¹⁷ ističu da izloženost višestrukim oblicima zlostavljanja ima efekat koji je veći od efekta zbira komponenti, a odnos zavisnosti doze i odgovora takav je da što je veći broj nepovoljnih iskustava u

detinjstvu, veći je i rizik od negativnog ishoda u odrasloj dobi. Niža učestalost seksualnog zlostavljanja u našem uzorku u odnosu na rezultate drugih autora može biti uslovljena manjom učestalošću ovog vida zlostavljanja u našoj sredini, ali i kulturološki uslovljenom manjom spremnošću ispitanika da govore o ovim temama.

Rezultati su pokazali da su višestruka nepovoljna iskustva u detinjstvu od značaja kako za psihijatrijska oboljenja uopšte, tako i za pojedinačne grupe psihotičnih poremećaja, nepsihotičnih poremećaja i alkoholizam. U našem uzorku najveća zastupljenost višestrukih nepovoljnih uticaja bila je u grupi bolesnika sa psihotičnim poremećajima. Ovakav nalaz daje doprinos razumevanju biopsihosocijalne etiološke uslovljenosti psihotičnih poremećaja, ističući značaj psiholoških nepovoljnih uticaja. Najveći prosečan broj nepovoljnih iskustava kod obolelih od psihotičnih poremećaja ukazuje na značaj psihološke osujećenosti u više oblasti, koja otežava ili onemogućava razvojnu kompenzaciju stvorenih deficita uz pomoć zdravih snaga. Uticaj traume i zlostavljanja u detinjstvu na razvoj psihotičnih poremećaja isticali su i Braehler i sar.¹⁸, Rahaman i Craig¹⁹, Fisher i sar.²⁰. Stres-vulnerabilnost hipoteza etiologije shizofrenije dobro je poznata, posebno vezano za stres koji je prolongiran i ponavljan. Zlostavljanje u detinjstvu može biti u interakciji sa genetskom diatazom i na taj način dovesti do produkcije šizofrenih simptoma. U našoj grupi psihotičnih nisu bile najzastupljenije traumatske okolnosti tipa seksualnog i fizičkog zlostavljanja, već dugotrajniji uticaji zanemarivanja, fizičkog kažnjavanja, verbalne agresije, čiji značaj su isticali i drugi autori^{20, 21}. Teicher i sar.¹⁷, takođe, u svojim rezultatima ističu da je verbalna agresija roditelja važan i moćan faktor zlostavljanja. Ovakvi nepovoljni uticaji mogu usloviti direktno ometanje procesa uspostavljanja bazičnog poverenja, formiranja i održavanja samopoštovanja i sposobnosti za formiranje stabilnih odnosa tokom razvoja ličnosti, što za posledicu može imati deficitarnu, vulnerabilnu strukturu i tendenciju ka stvaranju patoloških konstelacija sve do gubitka testa realnosti. U grupi nepsihotičnih poremećaja bili su najzastupljeniji isti nepovoljni uticaji, ali je njihov prosečan broj bio manji nego u grupi psihotičnih. Rastući prosečan broj različitih nepovoljnih iskustava počev od grupe zdravih ispitanika, preko grupe alkoholičara i neurotičnih do psihotičnih poremećaja, govori u prilog hipotezi da porast broja različitih nepovoljnih ishoda u sve dubljoj psihopatologiji, što bi se moglo objasniti suženjem obima zdravih iskustava i, samim tim, smanjenjem mogućnosti za izgrađivanje i održavanje zdravih delova ličnosti.

Značajno manji prosečan broj nepovoljnih uticaja u grupi alkoholičara u odnosu na grupu bolesnika sa psihotičnim poremećajima, ali istovremeno i veći u odnosu na grupu zdravih ispitanika, mogao bi se objasniti heterogenošću grupe alkoholnih zavisnika u odnosu na postojanje ili nepostojanje komorbidnog psihičkog poremećaja, ali i etiološkom različitosti alkoholizma u odnosu na druge psihotične poremećaje, gde alkohol predstavlja veoma moćan etiološki faktor. Postoje kontradiktorni rezultati i u istraživanjima drugih autora. Tako su Kendler i sar.²² utvrdili da je zlostavljanje u detinjstvu povezano sa povećanom stopom

zavisnosti od alkohola i droge. Međutim, prema istraživanju koje su sprovodili Widom i sar.²³ ne postoji značajan odnos između viktimizacije u detinjstvu i alkoholizma kod muškaraca, dok je nađen značajan bivarijantni odnos za žene. Naš uzorak u grupi zavisnika od alkohola nije imao dovoljan broj osoba ženskog pola za poređenje sa muškim alkoholičarima.

Jedna od mogućih posledica nepovoljnih iskustava jeste, prema našim rezultatima, i porast agresivnosti, i to posebno fizičke agresivnosti. I drugi autori^{9, 24}, takođe, u svojim istraživanjima, isticali su da i viktimizacioni i neviktimizacioni oblici nepovoljnih iskustava imaju nezavisne doprinose porastu nivoa ljutnje/agresije, kao i depresije. U našem uzorku postojala je jasna povezanost broja nepovoljnih uticaja i skora fizičke agresivnosti. Ovaj rezultat potvrđuje da izloženost višestrukim nepovoljnostima, između ostalog, uzrokuje dugotrajnu frustraciju koja, sa svoje strane, dovodi do prevage eksternalizujućih procesa usled nemogućnosti obrade negativnih iskustava. Eksternalizacija negativnih afekata dodatno je pojačana i lošim kapacitetima za samoregulaciju i samokontrolu koji nastaju kao posledica traumatskih i stresogenih ranih iskustava, što dovodi do instrumentalizacije agresije (visoki skorovi fizičke agresivnosti kao instrumentalne komponente agresije). Značajan je i nalaz povezanosti nepovoljnih iskustava koja se odnose na rana ometanja u uspostavljanju stabilne emocionalne vezanosti (*attachment*) sa višim skorom hostile agresivnosti. Ova dimenzija upitnika agresivnosti odnosi se na sumnjivost, uvredljivost, nepoverenje u druge, vulnerabilnost na stres, loše odbrambene mehanizme, čest afekt ljutnje koji ne može da se ispolji. Ovakav rezultat ukazuje da nesigurnost emocionalnog vezivanja, izazvana nepovoljnim iskustvima, uslovljava negativne reprezentacije *selfa* u odnosima sa drugima i ima ishod u narušenom osećanju kompetentnosti i smanjenom samopoštovanju, a ispoljava se kao hostile agresivnost.

Navedeni rezultati imaju značaja u teorijskom sagledavanju etiologije jer ukazuju na važnost kumulativnog efekta šireg spektra nepovoljnih iskustava u detinjstvu za psihijatrijske poremećaje, kao i za ispoljavanje fizičke agresivnosti u sklopu psihijatrijskih poremećaja. Odatle proističe i klinički značaj koji se odnosi na važnost sagledavanja razvojne perspektive tokom kliničkog rada, jer razvojne nepovoljnosti mogu ukazivati na neophodnost diferenciranog, specifičnog terapijskog pristupa nepovoljnim iskustvima. Preventivne aktivnosti trebalo bi da budu usmerene na smanjenje broja nepovoljnih iskustava, kao i na prevenciju rekurentnog javljanja zlostavljanja, zanemarivanja, ali i brojnih drugih nepovoljnih uticaja kod dece.

Nedostatak ovog istraživanja je njegov retrospektivni karakter, koji je mogao usloviti greške uslovljene obmanama sećanja ispitanika (zbog represivnih procesa, ili pak zbog sklonosti obolelih da svoju prošlost vide u negativnijem svetlu). Buduća prospektivna ili retrospektivna istraživanja trebalo bi usmeriti ka bližem određenju specifičnih nepovoljnih uticaja u detinjstvu za pojedine psihijatrijske poremećaje, kao i na dalje ispitivanje strukture agresivnosti i njihove međusobne povezanosti.

Zaključak

Višestruka nepovoljna iskustva u detinjstvu, koja nisu najvećeg intenziteta (u odnosu na fizičko i seksualno zlostavljanje kao najteža nepovoljna iskustva), imaju kumulativni efekat i u većem stepenu su povezana sa psihijatrijskim poremećajima kod odraslih ispitanika. U tome se posebno izdvaja grupa psihotičnih bolesnika što govori u prilog značaju psiho-

socijalnih etioloških uticaja. Postoji značajna povezanost stepena izloženosti nepovoljnim iskustvima u detinjstvu sa agresivnošću kod odraslih sa psihičkim poremećajima. Rezultati imaju prediktivni, preventivni, ali i klinički značaj jer ukazuju na važnost prepoznavanja ranih nepovoljnih iskustava nižeg intenziteta koja se mogu lako prevideti i potceniti, što za posledicu može imati i izostanak odgovarajućih terapijskih mera kod bolesnika sa psihijatrijskim poremećajima.

L I T E R A T U R A

1. *Koenen KC, Moffitt TE, Caspi A, Taylor A, Purcell S.* Domestic violence is associated with environmental suppression of IQ in young children. *Dev Psychopathol* 2003; 15: 297–311.
2. *Glaser D.* Child abuse and neglect and the brain - a review. *J Child Psychol Psychiatry* 2000; 41(1): 97–116.
3. *Fergusson DM, Horwood LJ, Lynskey MT.* Childhood sexual abuse and psychiatric disorder in young adulthood: II. Psychiatric outcomes of childhood sexual abuse. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996; 35: 1365–74.
4. *Schuck AM, Widom C.* Childhood victimization and alcohol symptoms in females: causal inferences and hypothesized mediators. *Child Abuse Negl* 2001; 25: 1069–92.
5. *Brown J, Cohen P, Johnson JG, Smailes EM.* Childhood abuse and neglect: specificity of effects on adolescent and young adult depression and suicidality. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1490–6.
6. *Fergusson DM, Lynskey MT.* Physical punishment/maltreatment during childhood and adjustment in young adulthood. *Child Abuse Negl* 1997; 21: 617–30.
7. *Lansford JE, Dodge KA, Pettit GS, Bates JE, Crozier J, Kaplow J.* A 12-year prospective study of the long-term effects of early child physical maltreatment on psychological, behavioral and academic problems in adolescence. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 824–30.
8. *Collishaw S, Pickles A, Messer J, Rutter M, Shearer Cb, Maughan B.* Resilience to adult psychopathology following childhood maltreatment: evidence from a community sample. *Child Abuse Negl* 2007; 31: 211–29.
9. *Turner HA, Finkelhor D, Ormrod R.* The effect of lifetime victimization on the mental health of children and adolescents. *Soc Sci Med* 2006; 62: 13–27.
10. *Colasanti A, Natoli A, Moliterno D, Rossattini M, De Gaspari IF, Mauri MC.* Psychiatric diagnosis and aggression before acute hospitalization. *Eur Psychiatry* 2007; 20: 1–8.
11. *Buss AH, Perry M.* The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol* 1992; 63: 452–9.
12. *Browne A, Finkelhor D.* The impact of child sexual abuse: a review of the research. *Psychol Bull* 1986; 99: 66–77.
13. *Turner JR, Lloyd DA.* Lifetime traumas and mental health. The significance of cumulative adversity. *J Health Soc Behav* 1995; 36: 360–76.
14. *Horowitz AV, Widom CS, McLaughlin J, White HR.* The impact of childhood abuse and neglect on adult mental health. A prospective study. *J Health Soc Behav* 2001; 42: 184–201.
15. *Finkelhor D, Ormrod RK, Turner HA, Hamby SL.* The victimization of children and youth: a comprehensive, national survey. *Child Maltreat* 2005; 10(1): 5–25.
16. *Widom CS, Du Mont K, Czaja S.* A prospective investigation of major depressive disorder and comorbidity in abused and neglected children grown up. *Arch Gen Psychiatry* 2007; 64: 49–56.
17. *Teicher MH, Samson J, Polcari A, McGreenery E.* Sticks, stones and hurtful words: relative effects of various forms of childhood maltreatment. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 993–1000.
18. *Braehler C, King S, Malla A, Valiquette L, Joobor R.* Lifetime trauma, dissociation and positive symptoms in psychosis. *Schizophr Res* 2006; 86: 95.
19. *Rahaman N, Craig T.* Childhood trauma and psychosis: symptomatology and engagement with services. *Schizophr Res* 2006; 86: 95.
20. *Fisher H, Morgan C, Fearen G, Luff J, Jones P, Murray R.* Childhood maltreatment as a risk factor for psychosis. *Schizophr Res* 2006; 86: 48.
21. *Rosler W, Reicher-Rosler A, Angst J, Murray R, Gamma A, Eich D et al.* Psychotic experiences in the general population: a twenty year prospective community study. *Schizophr Res* 2007; 92: 1–14.
22. *Kendler KS, Kubn JW, Prescott CA.* Childhood sexual abuse, stressful life events and risk for major depression in women. *Psychol Med* 2004; 34: 1475–82.
23. *Widom CS, Ireland T, Glynn PJ.* Alcohol abuse in abused and neglected children followed-up: are they at increased risk? *J Stud Alcohol* 1995; 56(2): 207–17.
24. *Crooks CV, Scott KL, Wolfe DA, Chiodo D, Killip S.* Understanding the link between childhood maltreatment and violent delinquency: what do schools have to add? *Child Maltreat* 2007; 12(3): 269–80.

Primljen 11. VI 2009.
Revidiran 6. VIII 2009.
Prihvaćen 19. VIII 2009.



The effects of different anesthesia techniques on free radical production after tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury at children's age

Uticaj različitih anestezioloških tehnika na produkciju slobodnih radikala nakon povaskom izazvanih ishemijsko-reperfuzionih povreda u dečjem uzrastu

Ivana Budić*, Dušica Pavlović†, Tatjana Cvetković†, Nina Djordjević*, Dušica Simić‡, Irina Milojević‡, Miodrag Stojanović§

*Clinical Centre Niš, Clinic for Pediatric Surgery and Orthopedics, Niš, Serbia; School of Medicine, †Institute of Biochemistry, ‡Institute of Medical Statistics and Informatics, Niš, Serbia; §University Children's Hospital, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. Reperfusion of previously ischemic tissue leads to injuries mediated by reactive oxygen species. The aim of the study was to investigate the effects of different anesthesia techniques on oxidative stress caused by tourniquet-induced ischemia-reperfusion (IR) injury during extremity operations at children's age. **Methods.** The study included 45 patients American Society of Anesthesiologists (ASA) classification I or II, 8 to 17 years of age, undergoing orthopedic procedures that required bloodless limb surgery. The children were randomized into three groups of 15 patients each: general inhalational anesthesia with sevoflurane (group S), total intravenous anesthesia with propofol (group T) and regional anesthesia (group R). Venous blood samples were obtained at four time points: before peripheral nerve block and induction of general anesthesia (baseline), 1 min before tourniquet release (BTR), 5 and 20 min after tourniquet release (ATR). Postischemic reperfusion injury was estimated by measurement of concentration of malondialdehyde (MDA) in plasma and erythrocytes as well as catalase (CAT) activity. **Results.** Plasma MDA concentration in the group S was significantly higher at 20 min ATR in comparison with the groups T and R ($6.78 \pm 0.33 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ vs 4.07 ± 1.53 and $3.22 \pm 0.9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$, respectively). There was a significant difference in MDA concentration in erythrocytes between the groups S and T after 5 min of reperfusion (5.88 ± 0.88 vs $4.27 \pm 1.04 \text{ nmol/mlEr}$, $p < 0.05$). Although not statistically significant, CAT activity was slightly increased as compared to baseline in both groups S and R. In the group T, CAT activity decreased at all time points when compared with baseline, but the observed decrease was only statistically significant at BTR (34.70 ± 9.27 vs $39.69 \pm 12.91 \text{ UL}^{-1}$, $p < 0.05$). **Conclusion.** Continuous propofol infusion and regional anesthesia techniques attenuate lipid peroxidation and IR injury connected with tourniquet application in pediatric extremity surgery.

Key words: oxidative stress; tourniquets; child.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Reperfuzija prethodno ishemičnog tkiva dovodi do oštećenja kojima posreduju reaktivne kiseonične vrste. Cilj ove studije bio je da se ispituju efekti različitih anestezioloških tehnika na oksidativni stres izazvan ishemijsko-reperfuzionim (IR) povredama nastalim usled primene poveske za vreme operacija ekstremiteta u dečjem uzrastu. **Metode.** Studijom je bilo obuhvaćeno 45 bolesnika uzrasta 8–17 godina koji su prema *American Society of Anesthesiologists* (ASA) klasifikaciji, a na osnovu opšteg zdravstvenog stanja pripadali grupi I ili II, i koji su bili podvrgnutih ortopedskim procedurama koje su zahtevale privremenu hemostazu ekstremiteta. Prema primenjenoj vrsti anestezije deca su randomiziranim uključivanjem bila podeljena u tri grupe po 15 bolesnika: opšta inhalaciona anestezija sevofluranom (grupa S), totalna intravenska anestezija propofolom (grupa T) i regionalna anestezija (grupa R). Uzorci venske krvi uzimani su u četiri vremenska intervala: pre uvoda u opštu anesteziju i pre izvođenja perifernih nervnih blokova (bazalna vrednost), 1 minut pre popuštanja poveske (BTR), 5 i 20 min. posle popuštanja poveske (ATR). Postishemična reperfuzionna povreda procenjena je merenjem koncentracije malondialdehida (MDA) u plazmi i eritrocitima kao i određivanjem aktivnosti katalaze (CAT). **Rezultati.** Koncentracija MDA u plazmi grupe S bila je značajno viša 20 min nakon popuštanja poveske, u poređenju sa grupama T i R ($6,78 \pm 0,33 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ prema $4,07 \pm 1,53$ i $3,22 \pm 0,9 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$). Značajna razlika u koncentraciji MDA u eritrocitima postojala je između grupa S i T nakon 5 min. reperfuzije ($5,88 \pm 0,88$ prema $4,27 \pm 1,04 \text{ nmol/mlEr}$, $p < 0,05$). Iako nije postojala statistički značajna razlika, uočen je trend porasta aktivnosti CAT u odnosu na bazalne vrednosti unutar grupa S i R. U okviru grupe T, uočeno je smanjenje aktivnosti CAT u svim vremenskim intervalima, u odnosu na bazalnu vrednost, pri čemu je uočena razlika bila statistički značajna samo 1 minut BTR ($34,70 \pm 9,27$ prema $39,69 \pm 12,91 \text{ UL}^{-1}$, $p < 0,05$). **Zaključak.** Kontinuirana infuzija propofola i regionalna anestezija usporavaju proces lipidne peroksidacije i IR povrede povezane sa primenom poveske tokom hirurrgije ekstremiteta u dečjem uzrastu.

Ključne reči: stres, oksidativni; poveske; deca.

Introduction

Pneumatic tourniquets are widely used in pediatric extremity surgery to provide a bloodless field and facilitate dissection. Tourniquet application causes metabolic changes that depend on the tourniquet phase (inflation = ischemia, deflation = reperfusion), the time duration of tourniquet inflation, and the anesthetic technique¹. Studies have suggested that reperfusion of ischemic tissue may promote potentially harmful pathophysiological reactions². One of these reactions is increased production of free radicals. Free radicals such as superoxide radical ($O_2^{\cdot-}$), hydroxyl radical (OH^{\cdot}) and hydrogen peroxide (H_2O_2) are extremely reactive oxygen species (ROS) that have no specific targets and can attack all cellular components and initiate the lipid peroxidation process. Malondialdehyde (MDA) is the end product of lipid peroxidation, and it can be used as a marker of free radical formation. The first line defense mechanism includes antioxidant enzymes such as superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx). These enzymes are involved in the clearance of $O_2^{\cdot-}$ and H_2O_2 to maintain the structure and function of biological membranes.

The effects of anesthesia on ischemia-reperfusion (IR) injury are of considerable scientific and clinical interest. Propofol, a highly lipid soluble anesthetic, possesses antioxidant activity *in vitro*³⁻⁷ and *in vivo*⁸⁻¹¹. This property makes it suitable to test for efficacy in clinical and experimental settings of IR injury. Cardioprotection by volatile anesthetics is well established to date¹². Clinical studies are now warranted to define the role of volatile anesthetic preconditioning in non-cardiac tissue which, if conclusive, would be of significant relevance for reduction of perioperative ischemic organ damage and its related morbidity and mortality^{13,14}. Some studies reported less hemodynamic and metabolic changes related to tourniquet application in patients undergoing regional anesthesia compared with general anesthesia¹. Furthermore, local anesthetics inhibit migration, enzyme release and superoxide anion generation of polymorphonuclear leukocytes¹⁵. To our knowledge, their effects on skeletal muscle ischaemia-reperfusion injury in children have not been examined.

In adults various comorbid conditions could overlap and contribute to oxidative stress, thus, studies conducted in children may provide more accurate results and improve our daily practice in a manner to find the best choice of anesthetics for our patient.

The aim of this study was to compare different anesthesia techniques in regard to a possibility to decrease oxidative stress caused by tourniquet-induced IR injury.

Methods

After obtaining the Ethical Committee approval (No. 01-1674, March 13 2008, according to the Article 37 of the School of Medicine in the town of Niš Ethical Committee Regulation) and written informed consent from the parents we studied 45 patients ASA classes I or II, 8 to 17 years of age, undergoing orthopedic procedures that required bloodless limb surgery.

The children were randomized to the sevoflurane (n = 15), propofol (n = 15) or peripheral nerve block (n = 15) group. All the patients were premedicated with midazolam. In the sevoflurane group (group S) general anesthesia was induced with thiopental (5 mg/kg) with alfentanil (25 mcg/kg) and maintained with inhalation of sevoflurane (3–4 vol %). In the propofol group (group T) anaesthesia was induced with propofol followed by continuous infusion of propofol at the rate of 10 mg/kg/h, reducing to 8 and 6 mg/kg/h, at a 10-minute interval. The maintenance dose was adjusted to clinical signs and anticipated demand. Atracurium (0.6 mg/kg) was given to facilitate tracheal intubation in sevoflurane and propofol group and the lungs were ventilated with 65% nitrogen in oxygen. Rescue analgesia was provided by single bolus doses of alfentanil (10 mcg/kg). In the regional anesthesia group (group R), the patients received peripheral nerve blocks using bupivacaine 0.25% (volume adjusted according to type of block and patient's weight). Peripheral nerves were identified using a peripheral nerve stimulator. During lower limb operations one arm was used for blood sampling and the other for *iv* fluid infusions. During upper limb operations contralateral arm was used for *iv* fluid and propofol infusion and the dorsal vein of the foot was used for blood sampling. The tourniquet was applied at a pressure approximately twice the systolic arterial pressure. No blood transfusions were used; the fluid deficits were corrected with Ringer lactate during the operation. Using heparin-locked *iv* catheters, sequential venous blood samples were obtained at four time points: before peripheral nerve block and induction of general anesthesia (baseline), 1 min before tourniquet release (BTR), 5 and 20 min after tourniquet release (ATR). Blood samples were centrifuged, plasma was carefully removed and erythrocytes (Er) were washed three times in physiological saline. The packed erythrocytes (0.4 mL) were suspended in 1.6 mL phosphate buffer saline pH 7.4 (to obtain 20% suspension of erythrocytes). The received plasma and erythrocytes were stored at -20 °C until assayed. Post-ischemic reperfusion injury was estimated by measurement of plasma and erythrocytes MDA levels as well as plasma CAT activity.

Concentration of MDA in plasma was determined by modified thiobarbituric acid (TBA) method and products of reaction were measured at 535 nm after adding $FeSO_4$ ¹⁶. The level of MDA was expressed as $\mu\text{mol/L}$.

Trichloroacetic acid (TCA) was added to 1 mL of suspended packed erythrocytes, a mixture was centrifuged and 1 mL of the supernatant was transferred into another tube. After the addition of disodium ethylene diamine tetra acetate (NaEDTA) and TBA the tubes were mixed and kept in boiling water for 15 min. After the tubes were cooled MDA content of erythrocytes was estimated as thiobarbituric acid reacting substances by spectrophotometric method at 532 nm as described by Jain et al.¹⁷. The results were expressed as nmol MDA/mL Er.

The activity of CAT in plasma was determined by spectrophotometric method projected by colored complex between H_2O_2 and ammonium molibdat¹⁸. The activity was expressed as U/L.

The data were expressed as the mean ± SD. Differences among the three groups were analyzed with the Kruskal-Wallis test. Significant differences between two groups were analyzed with the Mann Whitney *U* test. Changing patterns of plasma MDA, Er MDA and CAT within group were evaluated by the Friedman's two-way ANOVA, paired samples Student's *t* test and nonparametric Wilcoxon signed rank test. Differences were considered significant for *p* < 0.05, using SPSS (Version 15).

Results

There were no significant differences among the groups in age, weight and height (Table 1). There was also no sig-

μmolL⁻¹). The concentration of MDA in plasma in the group S 20 min ATR was also significantly higher in comparison with the groups T and R at the same time point (4.07 ± 1.53 and 3.22 ± 0.9 μmolL⁻¹, respectively). Within the group T a significantly decreased level of plasma MDA was observed 5 min ATR (2.21 ± 1.10 vs 2.77 ± 1.02, *p* < 0.05). The concentration of MDA in erythrocyte (Figure 2) after 20 min of reperfusion was significantly higher than concentration after 5 min of reperfusion in the group T (4.95 ± 1.39 vs 4.27 ± 1.04 nmol/mL Er), while 5 min ATR values (5.88 ± 0.88 nmol/mL Er) in the group S were significantly higher (*p* < 0.05) than baseline (5.11 ± 1.53), BTR (5.02 ± 1.10), and 20 min ATR (4.98 ± 0.80) values. There was a significant difference between the groups S and T

Characteristics of the patients

Characteristics	Group S	Group T	Group R	<i>p</i>
Gender ratio (M/F)	10/5	14/1	8/7	0.01*
UEX/LEX	9/6	12/3	9/6	
Age (yr)	12.87 ± 2.77	11.80 ± 3.10	14.27 ± 2.25	
Weight (kg)	49.20 ± 17.40	47.80 ± 19.81	50.47 ± 11.92	
Height (cm)	153.07 ± 18.76	150.73 ± 19.19	158.80 ± 11.53	
Tourniquet time (min)	56.00 ± 16.28	65.00 ± 17.11	46.00 ± 17.13	0.011*

*Grup T vs Group R
Data are expressed like mean±standard deviation or number of patient
Group S – sevoflurane group; Group T – propofol group; Group R – regional anesthesia group; UEX – upper extremities; LEX – lower lextremities

nificant among-group difference in upper extremity (UEX) and lower extremity (LEX) surgery distribution. There was significantly longer tourniquet time in the group T compared with the group R (65.00 ± 17.11 vs 46.00 ± 17.13 min, *p* < 0.05). The patients' baseline values of plasma MDA, erythrocyte MDA and CAT activity were not statistically different among the groups. The concentrations of MDA in plasma (Figure 1) increased significantly (*p* < 0.05) in the

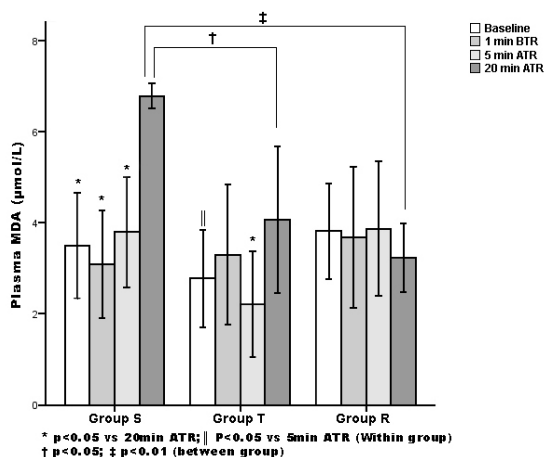


Fig. – 1 Concentration of malondialdehyde (MDA) in plasma (μmol/L⁻¹)

Group S – sevoflurane group; Group T – propofol group; Group R – regional anesthesia group; BTR – before tourniquet release; ATR – after tourniquet release

group S at 20 min ATR (6.78 ± 0.33 μmolL⁻¹) compared with the baseline value (3.49 ± 1.38 μmolL⁻¹), BTR (3.09 ± 1.40 μmolL⁻¹) and 5 min ATR value (3.79 ± 1.45

Table 1

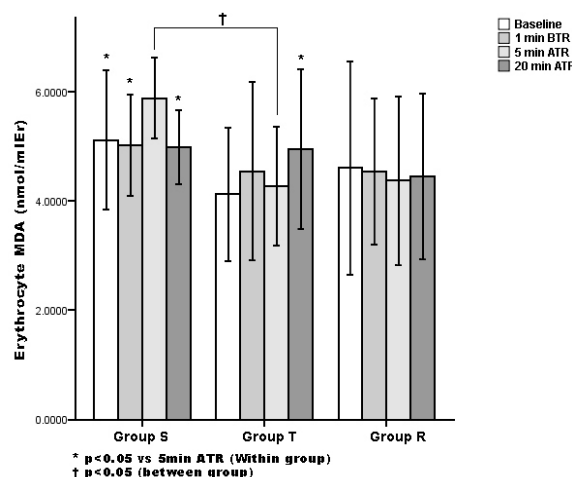


Fig. 2 – Concentration of malondialdehyde (MDA) in erythrocytes (nmol/mlEr)

Group S – sevoflurane group; Group T – propofol group; Group R – regional anesthesia group; BTR – before tourniquet release; ATR – after tourniquet release

after 5 min of reperfusion (5.88 ± 0.88 vs 4.27 ± 1.04 nmol/mL Er, *p* < 0.05). There were no significant differences in the group R although a slight decrease in MDA erythrocyte values was noted in all time points compared to the baseline. Although no statistically significant, CAT activity (Figure 3) was slightly increased compared to baseline in both groups S and R (*p* > 0.05). In the group T, CAT activity decreased at BTR and 5 and 20 min ATR when compared with the baseline, but the observed decrease was only statistically significant at BTR (34.70 ± 9.27 vs 39.69 ± 12.91 UL⁻¹, *p* < 0.05).

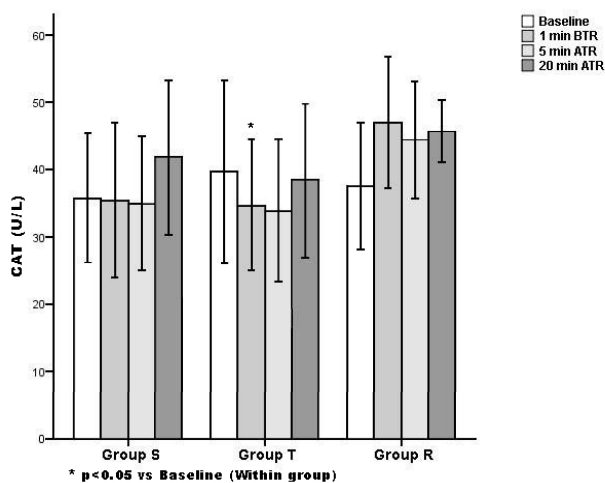


Fig. 3 – Activity of catalase (CAT) in plasma (UL⁻¹)
 Group S – sevoflurane group; Group T – propofol group; Group R – regional anesthesia group; BTR – before tourniquet release; ATR – after tourniquet release

Discussion

Prolonged ischemia with tourniquet inflation and subsequent reperfusion causes lipid peroxidation resulting in tissue injury. Although skeletal muscle is thought to be relatively insensitive to the deleterious effects of ischemia and subsequent reperfusion, injury can occur as a result of ischemia such as tourniquet application^{9,19}.

Liposoluble anaesthetic drug propofol (2,6-diisopropylphenol) shares a similar structure with phenolic antioxidants like the endogenous alpha-tocopherol (vitamin E) which has been shown to protect cellular membranes against lipid peroxidation processes induced by ROS²⁰. A commercial form of propofol (Recofol[®]: propofol 10 mg/mL) is formulated in intralipid, lipid vehicle emulsion (10% soya bean emulsion, egg phosphatides and glycerol). Direct effects of propofol on ROS are unknown. As propofol did not enter the cells, the drug would act by scavenging the active oxygen species released in extracellular medium. Intralipids could also act directly on cell membranes, and induce structure alterations leading to a decrease of ROS release in the extracellular medium⁵. Numerous experimental studies suggest that volatile anesthetics may protect beyond the heart various tissues and organs subjected to ischemic insult¹³. A mechanism by which potent inhalation anesthetics may inhibit free radicals is not known but may involve reducing intracellular calcium concentrations and enhancing availability of interstitial glycolysis metabolites (glucose, lactate and pyruvate) in the skeletal muscle during ischemia and reperfusion²¹. A difficulty in studying the effects of anesthetic agents, specifically *in vivo*, is a frequent lack of comparison with a non-anaesthetized control group, as many studies have been conducted using an acutely instrumented model requiring at least basal anaesthesia². Although *iv* midazolam, given as a premedication agent to all patients, seems to be an advantageous sedative with amnesic effect, it has been reported as having no effect on ROS production²². The use of alfentanil can contribute to a decrease in the surgical stress factor, as opioids minimize intraoperative he-

modinamic changes²³, but there are some limited reports of its antioxidative activity²⁴. Other drugs utilized in our study, a muscle relaxant, as well as atropine and neostigmine, did not exert any antioxidant activity *in vitro*²⁵. Regional anesthesia cases (group R) were included in our study for two reasons: to investigate the effects of regional anesthesia on ROS formation and to use this group as a control one for the groups S and T. The pattern of ROS formation from surgical stress is different from that of reperfusion injury. Release of a tourniquet causes an abruptly massive production of ROS and starts oxidative damage¹¹.

In our study, concentration of MDA in plasma decreased nonsignificantly in the groups S and R before reperfusion (BTR) compared to the baseline, which might have been the result of the effects of sedation from releasing the stress in the operating room (group R) and from the effect of volatile anesthetic (group S). Allaouchiche et al.¹⁰ reported that sevoflurane did not induce a chemical reaction sequence leading to the generation of oxygen free radicals in their study. It was shown also that maintenance of general anesthesia with clinically relevant concentrations of nitrous oxide or volatile anesthetic was not associated with an increase in toxic oxygen metabolites. The pre-reperfusion (BTR) plasma concentration of MDA in the group T seems to be influenced by the tourniquet time which was significantly longer in this group compared to the group R. In the same group T we observed the most prominent decrease in plasma MDA levels 5 min ATR. This reduction may be explained by the fact that tissues below the tourniquet were saturated with propofol. Concentration of MDA in plasma in the group S 20 min ATR was significantly higher in comparison with the groups T and R at the same time point. Kotani et al.²⁶ found that sevoflurane induced an inflammatory response, whereas the changes in expression of proinflammatory cytokines occurred during exposure to sevoflurane. Turan et al.²⁷ observed similar changes in MDA concentration among general, total intravenous and regional anesthesia groups in their study. This may be due to effects of both propofol to reduce oxidative stress as free radical scavenger and regional anesthesia which reduce the stress-inducing hormones, such as adrenaline, noradrenaline and cortisol²⁸⁻³⁰. Moreover, Erturk et al.³¹ concluded that even low-dose infusion of propofol (2 mg/kg/h after a 0.2 mg/kg bolus) offered protection from tourniquet-induced IR injury in arthroscopic knee surgery under spinal anesthesia. These findings were not confirmed in patients submitted to elective nonischemia-nonreperfusion surgery²³.

Concentration of MDA in erythrocytes after 20 min of reperfusion was significantly higher than concentration after 5 min of reperfusion in the group T. This increase is in accordance with Cheng et al.¹¹ study in which the highest ROS production measured by chemiluminescence happened at 20 min after reperfusion. On the contrary, 5 min ATR values in the group S were significantly higher ($p < 0.05$) than baseline and 20 min ATR values possibly as a result of sudden oxidative burst after tourniquet release caused by high oxygen concentration in inhaled gas mixture (35%). A significant difference in erythrocyte MDA between the groups S and T after 5

min of reperfusion seems to be in line with this figure reported earlier in the literature that propofol protect erythrocytes against oxidative stress³. There were no significant differences within the group R although slight decrease in MDA erythrocyte values was noted at all time points compared to baseline, possibly as a result of bupivacaine property to inhibit surface receptor expression, phagocytosis, and oxidative burst in a time- and concentration-dependent manner¹⁵.

A role of CAT in oxidative stress adaptation is incompletely understood as compared to small molecular weight antioxidants. Literature data concerning the activities of enzymatic antioxidants in IR patients are contradictory^{32, 33}. This could be explained by adaptation specificity, depending on tissue type, which, probably, is linked with the tissue metabolism character and function. It is also possible that changes in CAT activity are a consequence of apparent post-translational modification of the enzyme. CAT is an enzyme exerting a dual function; it catalyzes decomposition of hydrogen peroxide (H₂O₂) to produce water and oxygen (catalytic activity) or oxidation of H donors (peroxidatic activity) and under normal circumstances their ratio is 30 : 70. Another mechanism of the enzyme specific activity alterations following exposure to oxidative stress might be a change of the ratio of these two reactions³⁴. Al-Abrash et al.³⁵ found an increase in catalase activity in all studied patients suffering from oxidative stress (cardiovascular diseases, diabetes,

tumor, inflammation, dermatological diseases, anemia and Wilson's disease). In our study, CAT activity 20 min ATR was increased compared to the baseline in the groups S and R, and decreased in the group T. These alterations were out statistically significant. The only statistically significant decrease was observed 1 min before the reperfusion in the group T compared with the baseline value. Moreover, this reduction in CAT activity was accompanied by a concomitant increase of MDA production. Turan et al.²⁷ observed significantly lower CAT activity 5 and 20 min ATR in patients receiving general anesthesia maintained with halothane and supposed that this effect was related with increased H₂O₂ production. On the contrary, increased plasma CAT activity was noted after reperfusion in experimental model of skeletal muscle IR injuries conducted by Bosco et al.³⁶ and unchanged CAT activity was found in rats anesthetized with either thiopental, etomidate, ketamine or propofol given in an anesthetic dose³⁷.

Conclusion

This study demonstrates that total intravenous anesthesia with propofol and regional anesthesia techniques provide better antioxidant defense than general inhalational anesthesia with sevoflurane against IR injury related to tourniquet application in pediatric extremity surgery.

R E F E R E N C E S

1. Saricaoglu F, Dal D, Salman AE, Doral MN, Kilinc K, Aypar U. Ketamine sedation during spinal anesthesia for arthroscopic knee surgery reduced the ischemia-reperfusion injury markers. *Anesth Analg* 2005; 101: 904–9.
2. Ross S, Foex P. Protective effects of anaesthetics in reversible and irreversible ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1999; 82: 622–32.
3. Murphy PG, Davies MJ, Columb MO, Stratford N. Effect of propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of the erythrocyte. *Br J Anaesth* 1996; 76: 536–43.
4. Demiryurek AT, Cinel I, Kabraman S, Tezder-Unal M, Gogus N, Aypar U, et al. Propofol and intralipid interact with reactive oxygen species: a chemiluminescence study. *Br J Anaesth* 1998; 80: 649–54.
5. Mathy-Hartert M, Deby-Dupont G, Hans P, Deby C, Lamy M. Protective activity of propofol, Diprivan and intralipid against active oxygen species. *Mediators Inflamm* 1998; 7(5): 327–33.
6. Ogata M, Shin-Ya K, Urano S, Endo T. Antioxidant activity of propofol and related monomeric and dimeric compounds. *Chem Pharm Bull* 2005; 53(3): 344–6.
7. Gulcin I, Alici HA, Cesur M. Determination of in vitro antioxidant and radical scavenging activities of propofol. *Chem Pharm Bull* 2005; 53(3): 281–5.
8. Runzer TD, Ansley DM, Godin DV, Chambers GK. Tissue antioxidant capacity during anesthesia: propofol enhances in vivo red cell and tissue antioxidant capacity in a rat model. *Anesth Analg* 2002; 94: 89–93.
9. Kabraman S, Kilinc K, Dal D, Erdem K. Propofol attenuates formation of lipid peroxides in tourniquet-induced ischaemia-reperfusion injury. *Br J Anaesth* 1997; 78: 279–81.
10. Allaouchiche B, Debon R, Gondable J, Chassard D, Dufflo F. Oxidative stress status during exposure to propofol, sevoflurane and desflurane. *Anesth Analg* 2001; 93: 981–5.
11. Cheng YJ, Wang YP, Chien CT, Chen CF. Small-dose propofol sedation attenuates the formation of reactive oxygen species in tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury under spinal anesthesia. *Anesth Analg* 2002; 94: 1617–20.
12. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003; 91: 551–65.
13. Minguet G, Joris J, Lamy M. Preconditioning and protection against ischaemia-reperfusion in non-cardiac organs: a place for volatile anaesthetics. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 733–45.
14. Annecke T, Kubitz JC, Kabr S, Hilberath JM, Langer K, Kemming GI, et al. Effects of sevoflurane and propofol on ischaemia-reperfusion injury after thoracic-aortic occlusion in pigs. *Br J Anaesth* 2007; 98(5): 581–90.
15. Welters ID, Menzebach A, Langefeld TW, Menzebach M, Hempelmann G. Inhibitory effects of S(-) and R (+) bupivacaine on neutrophil function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(5): 570–5.
16. Andreeva IL, Kozemjakina AL, Kiskun AA. Modifikacija metoda opredelenia perekisej lipidov v teste s tiobarbiturovoj kislotoj. *Lab Delo* 1988; 11: 41–3.
17. Jain SK, Levine NS, Duett J, Hollier B. Elevated lipid peroxidation levels in red blood cells of streptozotocin-treated diabetic rats. *Metabolism* 1990; 39 (9): 971–5.
18. Goth L. Serum catalase: reversibly formed charge isoform of erythrocyte catalase. *Clin Chem* 1991; 37(2): 2043–7.
19. Concannon MJ, Kester CG, Welsh CF, Puckett CL. Patterns of free-radical production after tourniquet ischemia: implications for the hand surgeon. *Plast Reconstr Surg* 1992; 89(5): 846–52.
20. Vasileiou I, Xanthos T, Koudouna E, Perrea D, Klonaris C, Katsargyris A et al. Propofol: a review of its non-anaesthetic effects. *Eur J Pharm* 2009; 605: 1–8.

21. Carles M, Dellamonica J, Roux J, Lena D, Levraut J, Pittet JF et al. Sevoflurane but not propofol increases interstitial glycolysis metabolites availability during tourniquet-induced ischemia-reperfusion. *Br J Anaesth* 2008; 100(1): 29–35.
22. Nishina K, Akamatsu H, Mikawa K, Shiga M, Maekawa N, Obara H et al. The inhibitory effects of thiopental, midazolam and ketamine on human neutrophil functions. *Anesth Analg* 1998; 86: 159–65.
23. Braz MG, Magalhaes MR, Salvadori DM, Ferreira AL, Braz LG, Sakai E et al. Evaluation of DNA damage and lipoperoxidation of propofol in patients undergoing elective surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26(8): 654–60.
24. Gulcin I, Beydemir S, Alici HA, Elmastas M, Buyukokuroglu ME. In vitro antioxidant properties of morphine. *Pharmacol Res* 2004; 49(1): 59–66.
25. Kang MY, Tsuchiya M, Packer L, Manabe M. In vitro study on antioxidant potential of various drugs used in the perioperative period. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 4–12.
26. Kotani N, Takahashi S, Sessler DI, Hashiba E, Kubota T, Hashimoto H, et al. Volatile anesthetics augment expression of proinflammatory cytokines in rat alveolar macrophages during mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1999; 91: 187–97.
27. Turan R, Yagmurdur H, Kavcu M, Dikmen B. Propofol and tourniquet induced ischaemia reperfusion injury in lower extremity operations. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24: 185–9.
28. Ng A, Tan SS, Lee HS, Chew SL. Effect of propofol infusion on the endocrine response to cardiac surgery. *Anaesth Intens Care* 1995; 23: 543–7.
29. Erskine R, Janicki PK, Ellis P, James MF. Neutrophils from patients undergoing hip surgery exhibit enhanced movement under spinal anaesthesia compared with general anaesthesia. *Can J Anaesth* 1992; 39: 905–10.
30. Erskine R, Janicki PK, Neil G, James MF. Spinal anesthesia but not general anaesthesia enhances neutrophil biocidal activity in hip arthroplasty patients. *Can J Anaesth* 1994; 41: 632–8.
31. Erturk E, Cekic B, Geze S, Kosucu M, Coskun I, Eroglu A, et al. Comparison of propofol and N-acetyl cysteine in preventing ischaemia-reperfusion injury. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26(4): 279–84.
32. Kim YH, Chun YS, Park JW, Kim CH, Kim MS. Involvement of adrenergic pathways in activation of catalase by myocardial ischemia-reperfusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R1450–8.
33. Inal M, Kanbak G, Adali M. Prevention of ischemia-reperfusion-induced oxidative injury in liver by allopurinol and pentoxifylline. *Transplantationsmedizin* 2006; 18:29-32.
34. Latyshko N, Gudkova L, Gudkova O, Mykhailovsky V. Molecular mechanisms of catalase action under cold stress conditions. *Annals UMCS* 2006; 19(1): 159–62.
35. Al-Abrash AS, Al-Quobaili FA, Al-Akhras GN. Catalase evaluation in different human diseases associated with oxidative stress. *Saudi Med J* 2000; 21(9): 826–30.
36. Bosco G, Yang ZJ, Nandi J, Wang J, Chen C, Camporesi EM. Effects of hyperbaric oxygen on glucose, lactate, glycerol and anti-oxidant enzymes in the skeletal muscle of rats during ischaemia and reperfusion. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2007; 34: 70–6.
37. Ergun Y, Darendeli S, Imrek S, Kilinc M, Oksuz H. The comparison of the effects of anesthetic doses of ketamine, propofol, and etomidate on ischemia-reperfusion injury in skeletal muscle. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24(2): 215–22.

Received on Jun 18, 2009.

Revised on August 19, 2009.

Accepted on November 9, 2009.



Morbiditet i mortalitet u ranom postoperativnom toku kod elektivne rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte endovaskularnom i otvorenom hirurškom tehnikom

Morbidity and mortality in the early postoperative course following elective reconstruction of abdominal aorta aneurysm using endovascular and open surgical techniques

Ivan Marjanović*, Miodrag Jevtić†, Sidor Mišović*, Miodrag Čolić‡,
Uroš Zoranović*, Momir Šarac*, Siniša Rusović§, Milan Jovanović¶

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za vaskularnu hirurgiju, †Uprava, ‡Institut za medicinska istraživanja, §Institut za radiologiju, ¶Klinika za abdominalnu i endokrinu hirurgiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Operativno lečenje predstavlja jedini vid lečenja aneurizme abdominalne aorte (AAA). Elektivna otvorena, klasična rekonstrukcija (OR) AAA prema podacima iz dostupne literature praćena je mortalitetom od 3 do 5% i brojnim komorbidnim stanjima u ranom postoperativnom toku (prvih 30 dana od operacije) koja se javljaju kod 20–30% operisanih. Cilj rada bio je da se iznesu preliminarni rezultati komparativne kliničke, retrospektivne studije ranog postoperativnog morbiditeta i mortaliteta kod rekonstrukcije AAA endovaskularnom i otvorenom hirurškom tehnikom. **Metode.** Komparativna klinička, retrospektivna studija obuhvatila je 59 bolesnika, podeljenih u dve grupe, koji su elektivno operisani zbog AAA u periodu od januara 2008. do marta 2009. godine. Prvu grupu sačinjavalo je 29 bolesnika (49%) kod kojih je učinjena endovaskularna rekonstrukcija aneurizme abdominalne aorte (EVAR) ekskluder stent graftom. Drugu grupu činilo je 30 bolesnika (51%), koji su operisani primenom OR. Svi bolesnici bili su muškog pola, starosti u EVAR grupi 50–87 godina (prosečno 67,6 godina), u OR grupi 54–86 godina (prosečno 68,3 godina). Svi bolesnici imali su AAA veću od 50 mm u prečniku, u EVAR grupi 50–105 mm (prosečno 68 mm), a u OR grupi 50–84 mm (prosečno 65 mm). Preoperativna komorbidna stanja operisanih bolesnika u obe grupe bila su slična (kardiovaskularna bolest, opstruktivna bolest pluća, hronična bubrezna insuficijencija). Studijom nisu bili obuhvaćeni bolesnici koji su operisani kao hitni slučajevi zbog rupture ili sa simptomatskom aneurizmom (preteća ruptura). Analizirani su sle-

deći parametri: vreme trajanja operativnog zahvata, intraoperativna i postoperativna supstitucija krvi, postoperativni morbiditet, dužina postoperativne hospitalizacije i hospitalni mortalitet. **Rezultati.** Studija je pokazala statistički značajno kraće trajanje EVAR operacije (prosečno 95 min – od 70 do 180 min) u odnosu na OR (prosečno 167 min – od 90 do 300 min), statistički značajno manji gubitak krvi kod bolesnika operisanih EVAR metodom, (nadoknada krvi prosečno 130 mL – od 0 mL do 1050 mL), u odnosu na OR (nadoknada krvi prosečno 570 mL, od 0 mL do 2 000 mL). Takođe, komplikacije opšteg tipa kao što su infekcije rane, neuspostavljanje crevne peristaltike, febrilnost, proteinski i elektrolitski disbalans, plućna i srčana dekompenzacija, statistički su se značajno manje javljale u EVAR grupi, nego u OR grupi. Postoperativna hospitalizacija bila je, takođe, statistički značajno kraća u EVAR grupi, prosečno 4,2 dana (od 3 do 7 dana), dok su je u OR grupi bila prosečno 10,6 dan (od 8 do 35 dana). Tokom ove 13-mesečne studije, u EVAR grupi nije bilo mortaliteta, dok dva bolesnika iz OR grupe umrla. **Zaključak.** Kod bolesnika elektivna endovaskularna rekonstrukcija predstavlja daleko bezbedniju i po bolesnika minimalno invazivnu i minimalno traumatsku proceduru u odnosu na tehniku otvorene konvencionalne rekonstrukcije aorte.

Ključne reči: aorta, aneurizma; hirurgija, vaskularna, procedure; endoskopija; postoperativni period; postoperativne komplikacije; komorbiditet; mortalitet.

Abstract

Background/Aim. Surgical treatment is the only method of abdominal aorta aneurysm (AAA) treatment. According to data of the available literature, elective open, *ie* conservative, reconstruction (OR) is followed by 3%–5% mortality, as

well as by numerous comorbide conditions inside the early postoperative course (the first 30 days after the surgery) that occur in 20%–30% of the operated on. The aim of the study was to present preliminar results of a comparative clinical retrospective study of early postoperative morbidity and mortality in AAA reconstruction using endovascular

(EVAR) and open surgical techniques. **Method.** This comparative clinical retrospective study included 59 patients, electively operated on for AAA within the period January 2008 - March 2009, divided into two groups. The group I counted 29 (49%) of the patients who had been submitted to EVAR by the use of Excluder stent. The group II consisted of 30 (51%) of the patients operated on using OR. All of the patients were males, 50–87 years old (mean 67.6 year in the group I, and 54–86 years (mean 68.3 years) in the group II. All the patients had AAA larger than 50 mm, in the group I 50–105 mm (mean 68 mm), and in the group II 50–84 mm (mean 65 mm). Preoperative comorbide conditions of any patients were similar (coronary disease, obstructive lung disease, chronic renal insufficiency). Patients operated on as emergency cases due to rupture or due to symptomatic aneurysm (threatening rupture) were excluded. The analysed parameters were the duration of surgical operation, intraoperative and operative blood substitution, postoperative morbidity, the duration of postoperative hospitalization, and hospital mortality. **Results.** The obtained results showed a statistically significantly shorter time taken by EVAR surgery (average 95 min, ranging 70–180 min) as compared to OR surgery (average 167 min, ranging 90–300

min). They also showed statistically significantly less blood loss in the patients operated on by the use of EVAR surgery (average blood compensation 130 mL, ranging 0–1050 mL) as compared to OR surgery (average blood compensation 570 mL, ranging 0–2.000 mL). Also, general complications as wound infection, no restoration of intestines peristalsis, febrility, proteinic and electrolytic disbalance, lung and heart decompensation were statistically significantly less following EVAR than OR surgery. Postoperative hospitalization was also statistically significantly shorter after EVAR than after OR surgery (average 4.2 days, ranging 3–7 days; 10.6 days, ranging 8–35 days, respectively). Finally, within this 13-month study there was no mortality following EVAR surgery, while two patients died after OR surgery. **Conclusion.** In the patients with elective AAA reconstruction endovascular reconstruction is shown to be far more safer and minimally invasive procedure than open conventional aorta reconstruction.

Key words:

aortic aneurism; vascular surgical procedures; endoscopy; postoperative period; postoperative complications; comorbidity; mortality.

Uvod

Aneurizma abdominalne aorte (AAA) predstavlja patološko proširenje infrarenalnog dela aorte za više od 50% njenog lumena¹. Normalna aorta u svom delu od odvajanja renalnih arterija, pa sve do račve ilijačnih arterija, ima transverzalni prečnik 16–20 mm². Kad dođe do povećanja poprečnog prečnika aorte do 3 cm i više, onda govorimo o aneurizmatički izmenjenoj abdominalnoj aorti^{3,4}. Segment aorte od odvajanja bubrežnih arterija upravo predstavlja i najčešću lokalizaciju pojave aneurizme i ona iznosi 63% u odnosu na sva ostala mesta na aorti⁵.

Uzroci koji dovode do AAA još uvek nisu potpuno utvrđeni. Dokazano je da od AAA više obolevaju pripadnici muškog roda (5 : 1), pušači, dijabetičari, hipertoničari, i osobe koje boluju od hronične opstruktivne bolesti pluća (HOBP), te da postoji familijarna sklonost ka AAA (genetska predispozicija)⁶. U etiološkoj osnovi AAA, pretpostavlja se da stoje degenerativni procesi kolagena i elastina u samom zidu aorte, kao i lokalna inflamatorna stanja, te ishemijskog zida aorte, što sve dovodi do slabljenja zida i pojave aneurizme^{7–9}. Proširenje aorte može biti uniformno, tj. celim obimom zida, kada govorimo o fuziformnim aneurizmama, ili zahvata samo deo obima zida, kada govorimo o sakularnim aneurizmama. Najznačajnija, ujedno i najopasnija komplikacija AAA jeste njena ruptura i ona je u direktnoj korelaciji sa samim prečnikom aorte¹⁰. Prema svetskoj literaturi, kod 50% bolesnika kod kojih je rupturisala aneurizma, smrt nastupi pre nego što i stignu u bolnicu, dok od onih koji budu operisani, 50–70% umre tokom ili neposredno nakon same operacije. Po smrtnosti, AAA se u svetu nalazi na 13. mestu vodećih uzroka smrti, a na 9. mestu uzroka smrti kod osoba starijih od 65 godina¹¹. Operativno lečenje jedini je vid lečenja AAA i predstavlja hiruršku re-

konstrukciju obolelog segmenta veštačkom protezom –alografom.

Simptomatologija AAA uglavnom je nespecifična i to je razlog što se ovo oboljenja najčešće otkriva slučajno, prilikom ultrazvučnog pregleda stomaka. Neretko, bolesnike koji se javljaju vaskularnom hirurgu zbog AAA upućuje specijalista urologije i gastroenterologije, gde im se zbog problema sa prostatom, bubregom ili žučnom kesom radi ultrazvuk (UZ) abdomena. Takođe, često se dešava da se bolesniku koji se javi neurohirurgu zbog bolova u lumbalnoj kičmi, na urađenoj magnetnoj rezonanci lumbosakralne kičme, dijagnostikuje AAA. Od simptoma koji se mogu javiti kod bolesnika sa AAA najčešći su: nadutost i nelagodnost u stomaku, povremeni tupi, tišteći bolovi u predelu pupka, kao i bolovi u lumbosakralnoj kičmi¹². Pritisak na okolne strukture, npr. nerve, može se prezentovati kao išialgični bol. Ako dođe do stvaranja tromba u čitavoj aneurizmi, što se, na sreću, retko dešava, kao komplikacija, zbog prekida cirkulacije u nogama, doći će do razvoja gangrene donjih ekstremiteta, a ako, pak, dođe do distalne embolizacije trombom iz aneurizme, nastaće ishemijska zahvaćenog ekstremiteta¹³. Najdrastičnija klinička prezentacija aneurizme je njena ruptura koja je, ujedno, i najfatalnija komplikacija. Simptomatologija rupturisane AAA ogleda se stanjem i kliničkom slikom hemoragičnog šoka. Posle jakog bola u truhu, dolazi do izražene hipotenzije i kolapsnog stanja. Oko 90% aneurizmi rupturiraju prema zadnjem peritonealnom prostoru, manji broj u trbušnu duplju, dok su ostali oblici rupture ređi (u donju šuplju venu stvaranjem aortokavalne fistule, kao i u delove gastrointestinalnog trakta stvaranjem aortoenterične fistule).

Što se tiče postavljanja dijagnoze AAA, uvek treba početi dobrom anamnezom i klasičnim fizikalnim pregledom, jer se tako mogu dobiti izuzetno važni podaci koji već na osnovu kliničkog pregleda ukazuje da se radi o aneurizmu.

Ovako se može postaviti dijagnoza u najvećem broju slučajeva. Dijagnostiku treba nastaviti pregledom trbuha dupleks ultrazvukom jer je vrlo jednostavan, praktičan, neškodljiv, jeftin, komforan za bolesnika i kod oko 95% bolesnika vrlo precizan i informativan^{14,15}. Pregled UZ može biti neprikladan jedino kod jako gojaznih i meteorističnih bolesnika jer ne može biti dovoljno informativan o nivou bubrežnih i bedrenih arterija, kao i o protoku kroz iste¹⁶. Sledeći dijagnostički korak je primena nekih od savremenijih vizualizacionih tehnika, na prvom mestu skenera (CT) ili multislajsnog skenera (MSCT) (angiografija). Obe procedure su skupe, tehnički zahtevne i manje komforne za bolesnika, ali su apsolutno precizne kada je u pitanju određivanje veličine aneurizme, kao i njenih odnosa sa okolnim strukturama^{17,18}. Magnetna rezonanca angiografija (MRA) takođe je vrlo informativna, ali vrlo zahtevna i skupa procedura.

Još jedna od dijagnostičkih procedura, koja se do pojave CT, MSCT i MRA mnogo više koristila, je klasična kontrastna angiografija sa davanjem kontrasta intraarterijski i pravljjenjem snimaka aneurizme. Ova metoda dobra je za dobijanje informacija o cirkulišućem lumenu aneurizme, kao i stanju najznačajnijih arterijskih grana aorte (bubrežne i bedrene arterije), kao i pridruženim okluzivnim bolestima, anomalijama i retkim oblicima rupture, ali nije adekvatna za dobijanje podataka o odnosu aneurizme sa okolnim strukturama. Pomenute metode ne isključuju jedna drugu već, u zavisnosti od slučaja, jedna drugu dopunjuju.

Osnovne indikacije za elektivno operativno lečenje bolesnika sa AAA su: transversalni (fuziformna aneurizma prečnika 5 cm ili više, sakularna 4,5 cm ili više), zatim porast prečnika aneurizme za 0,5 cm ili više tokom jedne godine, kao i sve simptomatske AAA (bolovi u trbuhu ili leđima, distalna embolizacija).

Osnovna indikacija za elektivnu rekonstrukciju AAA jeste upravo prečnik same aneurizme. Dokazana je direktna veza između prečnika aneurizme i verovatnoće, tj. rizika od spontane rupture za godinu dana. Ukoliko je prečnik aneurizme manji od 4 cm praktično nema opasnosti od rupture, dok prečnik preko 8 cm u prvoj godini nosi rizik od 30 do 50% za rupturu¹⁹.

Istorijat hirurškog lečenja ovog oboljenja započeo je u XIX veku, kada je Astley Cooper²⁰, po prvi put zbog aneurizme ilijačne arterije, učinio ligaturu aorte, neposredno pre njenog račvanja, ali je bolesnik vrlo brzo preminuo²⁰⁻²². Slični pokušaji vršeni su sve do početka 50-tih godina prošlog veka kada je urađena prva uspešna rekonstrukcija AAA sa aortnim homograftom²³. Pojavom dakronskih, a kasnije i politetrafluoretilenskih (PTFE) graftova u drugoj polovini XX veka, započela je era savremene hirurške rekonstrukcije AAA. Međutim, i pored napretka medicine, sve velike svetske studije pokazuju da je stepen smrtnosti kod elektivne operacije rekonstrukcije AAA 3–5%, a da postoperativni morbiditet iznosi 20–30%²⁴. Razlog tome leži u činjenici da su to bolesnici najčešće u osmoj, a neretko i devetoj deceniji života, sa brojnim komorbidnim stanjima (srčana slabost, koronarna bolest, hronična bolest pluća i bubrega)²⁵. I sama operacija, otvorena rekonstrukcija AAA, predstavlja obiman zahvat za bolesnika jer se transabdominalno ili retroperitone-

alno vrši rekonstrukcija AAA, uz prekid cirkulacije kroz aortu distalno od renalnih arterija za vreme trajanja rekonstrukcije²⁶.

Krajem XX veka, prof. Parodi, započeo je novu eru vaskularne hirurgije, endovaskularnu hirurgiju. On je sa saradnicima 1991. godine objavio rezultate prve uspešno izvedene endovaskularne rekonstrukcije AAA tubularnim dakronskim stent graftom²⁷. Godine nakon toga donele su značajan napredak u ovom segmentu hirurgije, tako da se danas rekonstrukcija AAA vrši bifurkacionim aortoilijačnim stent graftom, koji može biti dakronski ili PTFE, kroz pristup preko femoralnih i ilijačnih arterija, bez prekida cirkulacije kroz aortu.

Cilj ovog rada bio je da se prikažu preliminarni rezultati komparativne kliničke retrospektivne studije ranog postoperativnog morbiditeta i mortaliteta kod rekonstrukcije AAA endovaskularnom i otvorenom hirurškom tehnikom.

Metode

Komparativna, retrospektivna klinička studija ranog postoperativnog morbiditeta i mortaliteta obuhvatila je bolesnike koji su elektivno operisani u Klinici za vaskularnu hirurgiju u Vojnomedicinskoj akademiji u Beogradu otvorenom i endovaskularnom hirurškom procedurom u periodu od januara 2008. do februara 2009. godine.

Ukupan broj bolesnika koji je obuhvaćen studijom bio je 59, od čega je kod 30 bolesnika učinjena otvorena, konvencionalna, transabdominalna rekonstrukcija aorte (OR), dok je kod 29 bolesnika učinjena endovaskularna rekonstrukcija AAA (EVAR). Svi bolesnici bili su muškog pola, a uslovi koje su morali da ispune da bi bili obuhvaćeni studijom bili su: infrarenalna aneurizma abdominalne aorte prečnika 5 cm ili više, da nisu operisani kao hitni slučajevi zbog rupture ili preteće rupture i da nisu bili mlađi od 50 godina.

Bolesnici u EVAR grupi bili su stari od 50 do 87 godina (prosečno 67,6 godina), dok su bolesnici u OR grupi bili starosti od 54 do 86 godina (prosečno 68,3 godine) (slika 1).

Sve endovaskularne rekonstrukcije učinjene su ekskluder stent graftom (proizvodjač Gore-Tex), za čije procedure lekari iz Klinike za vaskularnu hirurgiju imaju sertifikat za samostalni rad. Ovaj graft predstavlja PTFE protezu sa niti-nolskim stentovima, koji se nalaze unutar proteze (alograf) oblažući je i čineći njen egzoskelet.

Odluka o tome koja će se rekonstrukcija AAA izvršiti, endovaskularna ili otvorena, donošena je na osnovu morfoloških karakteristika same AAA, poštujući standarde Svetske zdravstvene organizacije (SZO), kao i uputstvo proizvođača (Gore-Tex) za primenu ekskluder stent grafta. To je podrazumevalo da endovaskularna procedura može da se izvede ukoliko AAA ima sledeće morfološke karakteristike: vrat dužine najmanje 15 mm; prečnik proksimalnog vrata AAA od 19 do 29 mm, a distalnog vrata ne manji od 18 mm; da nema značajnih kalcifikacija, niti trombnih masa u predelu proksimalnog vrata AAA; da angulacija AAA ne sme biti veća od 60 stepeni; da su femoralne i ilijačne arterije prohodne sa najmanjim prečnikom 6 mm.

Shodno tim kriterijumima, od 59 bolesnika obuhvaćenih studijom, njih 29 zadovoljavalo je endovaskularne standarde i kod svih je učinjena EVAR procedura. Kod preostalih 30 bolesnika, zbog same morfologije AAA, učinjena je otvorena, konvencionalna, transabdominalna rekonstrukcija AAA.

Najčešća udružena prateća oboljenja kod ispitanika u obe grupe bila su: okluzivna koronarna bolest, dijabetes, hronična miokardiopatija, hronična opstruktivna bolest pluća i hronična bubrežna insuficijencija.

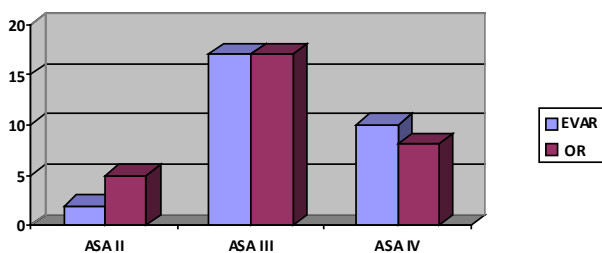
Svi bolesnici iz obe ispitivane grupe imali su MSCT dijagnostikovanu AAA prečnika 50 mm ili veću. Ispitivani u EVAR grupi, imali su prečnik aneurizme od 50 do 105 mm, prosečno 68 mm, a u OR grupi od 50 do 84 mm, prosečno 64 mm.

U obe ispitivane grupe analizirani su sledeći parametri ranog postoperativnog toka: dužina trajanja operativnog zahvata, intraoperativna i postoperativna supstitucija krvlju, postoperativni proteinski i elektrolitski status, postoperativni morbiditet, dužina postoperativne hospitalizacije i hospitalni mortalitet.

Statistička značajnost određivana je upotrebom Studentovog *t* testa, pri čemu je kao granica korišćena vrednost $p < 0,05$.

Rezultati

Najveći broj operisanih u obe grupe po ASA klasifikaciji pripadao je grupama III i IV (slika 1) (tabela 1) i nije bilo statistički značajne razlike u preoperativnom komorbiditetu u obe ispitivane grupe.



Sl. 1 - Distribucija bolesnika obe grupe po ASA klasifikaciji

Tabela 1
Karakteristike i komorbidna stanja bolesnika obe ispitivane grupe bolesnika

Karakteristike i komorbiditet	EVAR (n = 29)	OR (n = 30)
Godine života (prosečno)	50–87 (67,6)	54–86 (68,3)
Prečnik AAA (prosečno), mm	50–105 (68)	50–86 (64)
Hipertenzija (n)	20	16
Ishemijska bolest srca (n)	9	9
Dijabetes (n)	5	6
Cerebrovaskularna bolest (n)	2	3
Bubrežna insuficijencija (n)	4	2
Pušenje (n)	18	20

EVAR – endovaskularna rekonstrukcija aneurizme abdominalne aorte;
OR – otvorena rekonstrukcija

Klasična otvorena rekonstrukcija AAA vršena je transperitonealnim pristupom kroz medijalnu laparotomiju, koja se pružala od ksifoidnog nastavka sternuma sve do pubične kosti. Nakon pomeranja tankog creva i poprečnog kolona, retroperitonealno pristupalo se aneurizmatički izmenjenoj

aorti (slika 2). Posle preparacije vrata aneurizme, kao i obe zajedničke ilijačne arterije, izvršeno je klemovanje aorte (prekid krvotoka kroz samu AAA) i rekonstrukcija iste dakronskim ili PTFE veštačkim graftom (slika 3). Tokom hirurške precedure izvršene su neophodne ligature donje mezenterične arterije i lumbalnih arterija koje su imale ishodište u samoj aneurizmi.



Sl. 2 - Transabdominalni pristup aneurizmi abdominalne aorte (AAA)

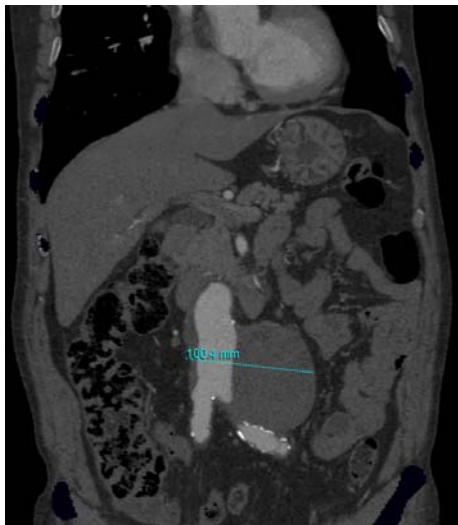


Sl. 3 - Rekonstruisana aneurizmi abdominalne aorte (AAA)

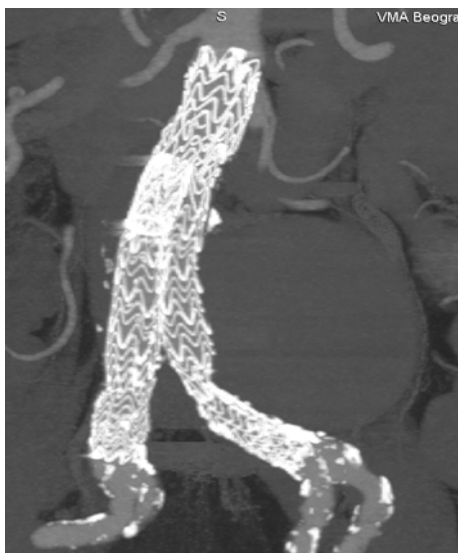
Endovaskularna rekonstrukcija AAA, za razliku od otvorene rekonstrukcije, ne dovodi do hemodinamskih poremećaja kod bolesnika jer nema prekida cirkulacije kroz aortu

tokom same rekonstrukcije a, takode, očekivani gubitak krvi tokom procedure je minimalan. Pristup aneurizmi vrši se preko femoralnih arterija, koje se ispreparišu, gde se tokom procedure nakon identifikacije renalnih arterija i račve ilijačnih arterija, vrši plasiranje stent grafta u korektnu poziciju.

Konačan ishod EVAR procedure je ekskluzija (isključenje) aneurizme iz same cirkulacije, tj. kompletna rekonstrukcija abdominalne aorte. Slike 4 i 5 prikazuju izgled AAA pre i nakon endovaskularne rekonstrukcije.



Sl. 4 – Izgled aneurizme abdominalne aorte (AAA) pre EVAR procedure



Sl. 5 - Izgled endovaskularno rekonstruisane aorte

Naša studija pokazala je statistički značajno kraće trajanje EVAR operacije (prosečno 95 min – od 70 do 180 min) u odnosu na OR (prosečno 155 min – od 120 do 245 min).

Ustanovljen je statistički značajno manji gubitak krvi kod bolesnika u EVAR grupi (nadoknada krvi prosečno 130 mL, od 0 mL do 1050 mL), u odnosu na OR grupu (nadoknada krvi prosečno 720 mL, od 350 mL do 1750 mL).

Postoperativna hospitalizacija bila je, takođe, statistički značajno kraća u EVAR grupi (prosečno 4,2 dana od 3 do 7 dana), dok je u OR grupi iznosila prosečno 14,1 dan (od 8 do 24 dana).

Što se postoperativnih komplikacija tiče, praćene su komplikacije opšteg tipa i specifične komplikacije koje se odnose na vaskularni status ispitanika obuhvaćenih studijom.

Od komplikacija opšteg tipa, u ranom postoperativnom toku praćeni su sledeći parametri: srčana dekompenzacija, plućna i bubrežna insuficijencija i infekcije kako same operativne rane, tako i sistemskog karaktera.

Kod ispitanika u OR grupi, srčana dekompenzacija javila se kod osam bolesnika u ranom postoperativnom toku (27%), dok je u EVAR grupi ispitanika u ranom postoperativnom toku došlo do srčane dekompenzacije kod dva bolesnika (7%), što je statistički značajno manje ($p < 0,05$). Takođe, komplikacije, u smislu pogoršanja hronične opstruktivne bolesti pluća, u ranom postoperativnom toku javile su se kod šest ispitanika (20%) OR grupe, dok je u EVAR grupi samo jedan bolesnik imao takve komplikacije (3,7%) što, takođe, predstavlja statistički značajnu razliku ($p < 0,05$). Komplikacije u smislu pogoršanja hronične bubrežne insuficijencije u obe ispitivane grupe bile su jednako zastupljene. Javile su se kod tri bolesnika (10%) u OR grupi i, takođe, kod tri bolesnika (11%) u EVAR grupi. Važno je napomenuti da bolesnici tokom endovaskularne rekonstrukcije AAA, koja se radi pod kontrolom rendgena, dobiju između 50 mL i 150 mL kontrasta (OPTIRAY 350, proizvođač Tyco), te se pogoršanja bubrežne funkcije u EVAR grupi mogu time objasniti, a ne samim traumatizmom operacije.

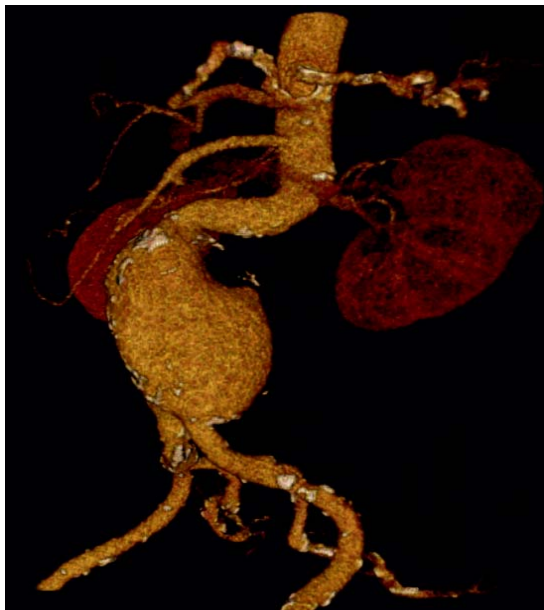
Infekcija operativne rane javila se u EVAR grupi kod dva bolesnika (8%) i bila je praćena limforejom iz femoralne incizije koja se spontano zaustavila do prve jednomesečne kontrole, uz lokalno previjanje. U OR grupi infekcija operativne rane u ranom postoperativnom toku javila se kod pet bolesnika (16,7%), što u odnosu na EVAR grupu predstavlja značajnu statističku razliku ($p < 0,05$). Važno je napomenuti da operativnu ranu kod klasične, otvorene transabdominalne rekonstrukcije AAA predstavlja medijalna laparotomija u dužini 20–30 cm i da se, kao posledica takve infekcije, u kasnom postoperativnom toku može javiti ventralna postoperativna hernija (blizina fascije prednjeg trbušnog zida). Operativnu inciziju kod endovaskularne rekonstrukcije AAA čine incizije u obe femoralne regije, svaka u dužini 3–5 cm.

Od specifičnih komplikacija ranog postoperativnog morbiditeta, tokom studije praćene su vaskularne komplikacije: distalna embolizacija, ishemija donjih ekstremiteta, povrede parenhimatoznih organa, krvarenje i endoliki, kao uskospecifična komplikacija endovaskularne rekonstrukcije AAA.

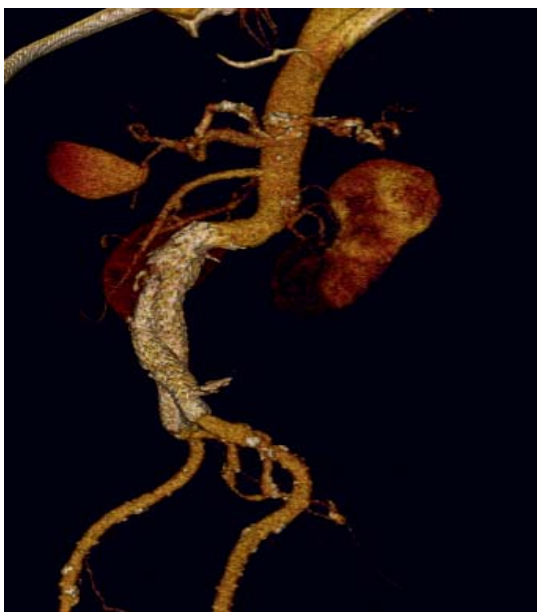
U EVAR grupi nije bilo bolesnika kod kojih je došlo do distalne embolizacije, niti do ishemije donjih ekstremiteta, dok se kod OR grupe ista javila sa ishemijom stopala kod dva bolesnika (7,4%). Kod jednog bolesnika u EVAR grupi došlo je do postoperativnog krvarenja iz desne femoralne rane (3,4%), kod koga je reintervencijom učinjena resutura zajedničke femoralne arterije i hemostaza. Takođe, kod jednog bolesnika iz EVAR grupe (3,4%), na postoperativnoj kontrolnoj MSCT angiografiji, viđen je supkapsularni hematoma levog bubrega koji je na daljim kontrolama pokazivao značajnu regresiju.

Slike 6 i 7 prikazuju AAA prečnika 81 mm, sa izraženim tortuozitetom ilijačnih arterija i značajnom angulacijom, ali sa vratom dovoljne dužine za izvođenje ekskluder endovaskularne rekonstrukcije AAA. Tokom procedure došlo je

do ukrštanja krakova stent grafta, tzv. primabalerina, koji ne dovodi do hemodinamskih poremećaja u distalnoj cirkulaciji. Takođe, na kontrolnoj MSCT angiografiji prvog postoperativnog dana viđen je supkapsularni hematoma levog bubrega.



Sl. 6 – Aneurizma abdominalne aorte (AAA) od 81 mm sa značajnom angulacijom vrata i tortuozitetom ilijačnih krvnih sudova



Sl. 7 – Rekonstruisana aneurizma abdominalne aorte (AAA) „primabalerina“, subkapsularni hematoma

U OR grupi, kod jednog bolesnika (3,3%) intraoperativno došlo je do povređivanja slezine, te je učinjena splenektomija, dok je kod jednog bolesnika, zbog masivnog krvarenja iz aorte, došlo do smrtnog perioperativnog ishoda.

Ovde se mora spomenuti i endolik, kao specifična komplikacija endovaskularne rekonstrukcije AAA koja predstavlja okolografno krvarenje u aneurizmatiku vreću. Endolik

tipa II u našoj studiji javio se kod pet bolesnika (17,4%) i nije zahtevao konverziju, niti reoperaciju, već je došlo do spontanog prestanka istog u narednom postoperativnom periodu (kontrola na 1, 3 i 6 meseci). Kod ispitanika u studiji nije bilo endolika tip I, III i IV.

Na slikama 8 i 9 prikazan je endolik tipa 2 istovremeno iz lumbalne arterije i donje mezenterične arterije (endolik tipa II B, kompleksni) kod bolesnika kod koga je učinjena endovaskularna rekonstrukcija aneurizme abdominalne aorte prečnika 61 mm, a koji se na kontrolnoj MSCT angiografiji ne prikazuje. Kontrolna MSCT angiografija učinjena je posle mesec dana od endovaskularne rekonstrukcije AAA radi praćenja endolika.



Sl. 8 – Endolik II iz donje mezenterične i lumbalne arterije



Sl. 9 – Kontrolni MSCT aorte nakon mesec dana - bez endolika

Tokom ove 13-mesečne studije, u EVAR grupi nije bilo mortaliteta, dok su iz OR grupe dva bolesnika umrla intrahospitalno u ranom postoperativnom periodu (tabela 2).

Tabela 2

Prikaz morbiditeta i mortaliteta u ispitivanim grupama tokom studije

Vrsta komplikacija	OR (n = 30)				EVAR (n = 29)			
	Komplikacije		Smrt		Komplikacije		Smrt	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Srčana dekompenzacija	8	27	1	3,3	2	6,8	0	0
Plućna insuficijencija	6	20	0	0	1	3,4	0	0
Bubrežna insuficijencija	3	10	0	0	3	11	0	0
Infekcija	5	16,7	0	0	2	6,8	0	0
Endolik	0	0	0	0	5	17,2	0	0
Povreda parenhim. organa	1	3,3	0	0	1	3,4	0	0
Krvarenje	1	3,3	1	3,3	1	3,4	0	0
Distalna emboliz. ishemijska	2	6,6	0	0	0	0	0	0

OR – otvorena rekonstrukcija aneurizme abdominalne aorte (AAA); EVAR – endovaskularna rekonstrukcija AAA

Diskusija

Poslednjih 30 godina AAA u svetu povećana je za čak 300%, sa tendencijom daljeg rasta. U SAD svake godine otkrije se 32 000 bolesnika sa AAA, dok se smatra da oko 2 000 000 bolesnika sa AAA ostane neotkriveno²⁵.

U svetu, AAA nalazi se na 9. mestu vodećih uzroka smrti kod osoba starijih od 65 godina, a na 13. mestu vodećih uzroka smrti, uopšte.

Porast broja novootkrivenih bolesnika sa AAA objašnjava se činjenicom da su bolesnicima dostupne sve bolje i savremenije dijagnostičke procedure (UZ, MSCT), kao i produženjem životnog veka, uopšte. Međutim, sve češće to su stariji bolesnici, uglavnom u osmoj, a neretko, i u devetoj deceniji života²⁸. Komorbiditet kod takvih bolesnika je značajan, pre svega zbog istrošenosti vitalnih organa (srčana slabost, koronarna bolest, dijabetes, hronična opstruktivna bolest pluća, bubrežna insuficijencija).

U Srbiji godišnje se dijagnostikuje između 700 i 800 bolesnika sa AAA, dok je broj bolesnika kod kojih se izvrši rekonstrukcija AAA oko 500.

Endovaskularna rekonstrukcija AAA, kao savremeni vid lečenja aneurizme aorte, u svetu doživljava ekspanziju u poslednjih desetak godina. U centrima vaskularne hirurģije u Evropi i svetu, odnos bolesnika kojima je rekonstruisana aneurizma abdominalne aorte endovaskularnom i klasičnom, otvorenom metodom je 50% prema 50%, tj. oko polovina svih rekonstrukcija AAA izvrši se endovaskularnom tehnikom²⁹. Tendencije su da se taj procenat dalje povećava na račun endovaskularnih, kao minimalno invazivnih procedura.

U Srbiji tokom 2008. godine od ukupnog broja učinjenih rekonstrukcija AAA endovaskularno je rekonstruisana aorta kod svega 10% bolesnika.

U Klinici za vaskularnu hirurģiju VMA tokom 2008. godine učešće endovaskularne rekonstrukcije AAA u ukupnom broju rekonstrukcija iznosilo je 29%, tačnije od ukupno učinjene 71 rekonstrukcije AAA, broj endovaskularnih bio je 21.

Klasična rekonstrukcija, AAA podrazumeva transabdominalni pristup aorti kroz medijalnu laparotomiju i, nakon pomeranja tankih creva i poprečnog kolona, presecanjem retroperitoneuma, pristupa se samoj abdominalnoj aorti. Zatim se postavljanjem vaskularnih klema na proksimalni i distalni

vrat aneurizme aorte u potpunosti prekida cirkulacija distalno, a za to vreme se vrši rekonstrukcija aorte veštačkom protezom (graft).

Otvorena, klasična rekonstrukcija AAA predstavlja obiman operativni zahvat za bolesnika, pre svega pri velikim hemodinamskim turbulencijama tokom procedure. Sam prekid cirkulacije kroz aortu, distalno od bubrežnih arterija tokom otvorene rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte, predstavlja značajno hemodinamsko opterećenje za samog bolesnika. Prekid cirkulacije kroz aortu distalno od odvajanja bubrežnih arterija, radi rekonstrukcije obolelog segmenta i ugradnje alografta, dovodi do tzv. ishemijsko-reperfuzione povrede organizma. Ova povreda označava stanje pri kome se u organizmu tokom klemovanja aorte oslobađa veliki broj citokina i toksičnih kataboličkih materija koje, nakon uspostavljanja cirkulacije kroz aortu i reperfuzije, dovode do oštećenja i opterećenja vitalnih organa (srce, pluća, mozak, bubrezi). Takođe, očekivani gubitak krvi tokom same operacije predstavlja dodatno hemodinamsko opterećenje za bolesnika. Sve navedeno uzrokuje to, da je elektivna, otvorena, klasična rekonstrukcija AAA praćena stopom smrtnosti od 3 do 5%, a da je morbiditet u ranom postoperativnom toku 20–30%³⁰.

Endovaskularna rekonstrukcija AAA, za razliku od otvorene rekonstrukcije, ne dovodi do hemodinamskih poremećaja kod bolesnika jer nema prekida cirkulacije kroz aortu tokom same rekonstrukcije a, takođe, očekivani gubitak krvi tokom procedure je minimalan. To su, upravo, i razlozi zbog kojih su morbiditet i mortalitet kod endovaskularne rekonstrukcije značajno manji nego kod otvorene rekonstrukcije AAA³¹.

Konačan ishod EVAR procedure je ekskluzija (isključenje) aneurizme iz same cirkulacije, tj. kompletna rekonstrukcija abdominalne aorte.

Tokom naše studije za endovaskularnu rekonstrukciju AAA korišćen je ekskluder stent graft (proizvođač Gore-Tex) koji predstavlja PTEF graft sa nitinolnim stentovima³².

Nedostaci EVAR procedure, u ovom trenutku, pre svega su tehničke prirode, zato što morfologija AAA uslovljava mogućnost izvođenje same procedure. Za bezbedno izvođenje endovaskularne rekonstrukcije AAA ekskluder stent graftom, morfološki, sama aorta mora da ispunjava sledeće karakteristike: vrat dužine najmanje 15 mm, popre-

čnog prečnika 19–28 mm, bez značajnih kalcifikacija i trombnih masa u vratu, angulacija aorte ne sme biti veća od 60 stepeni, prohodne femoralne i ilijačne arterije najmanjeg prečnika 6 mm, i prečnik distalne aorte iznad same račve veći od 18 mm.

Slični su zahtevi koje AAA morfološki mora da ispunjava i za implantaciju ostalih stent-graftova odobrenih od SZO (Cook-Zenith, Medtronic-Talent, Vascutek-Anaconda), ali se tehničko-tehnološki akcenat u razvoju endovaskularne hirurģije u perspektivi stavlja na mogućnost suprarrenalne fiksacije stent grafta, kao i kreiranje fenestriranih stent graftova.

Osnovna prednost endovaskularne u odnosu na konvencionalnu, otvorenu rekonstrukciju aneurizme abdominalne aorte ogleđa se, prvenstveno, u manjoj invazivnosti i traumatizmu za bolesnika, što značajno redukuje morbiditet i mortalitet bolesnika tokom operacije, kao i u ranom postoperativnom toku. Takođe, prednost EVAR procedure nalazi se u činjenici da za ovu rekonstrukciju AAA nije neophodna opšta endotrahealna anestezija, već se procedura može izvoditi u nekoj od regionalnih, pa čak i u lokalnoj infiltrativnoj anesteziji, za razliku od otvorene, klasične rekonstrukcije AAA, koja se izvodi jedino u opštoj, endotrahealnoj anesteziji³³.

Glavni nedostatak endovaskularne rekonstrukcije, što se medicinske doktrine tiče, jeste nemogućnost izvođenja ove

procedure kod svih bolesnika, dok se otvorena, klasična rekonstrukcija, AAA, tehnički može izvesti kod svakog bolesnika.

Endolik (*endoleak*) tipa II, kao specifična komplikacija endovaskularne rekonstrukcije AAA, predstavlja osnovnu komplikaciju ove procedure. Postoje četiri tipa endolika od kojih se, po podacima svetske literature, najčešće javlja endolik tipa II (kod oko 10–20% operisanih). On nastaje retrogradnim protokom krvi iz pritoka aneurizmatске vreće (lumbalne arterije, donja mezenterična arterija)^{34,35}. Endolik tipa II u našoj studiji javio se kod pet bolesnika (17,4%) i nije zahtevao konverziju, niti reoperaciju, već je došlo do spontanog prestanka u postoperativnom periodu.

Zaključak

Kod bolesnika kod kojih je učinjena elektivna rekonstrukcija AAA, primena endovaskularne rekonstrukcije predstavlja daleko bezbedniju, minimalno invazivnu i minimalno traumatsku proceduru, nego što je to slučaj kod primene otvorene, konvencionalne rekonstrukcije aorte. Statistički značajno redukovan morbiditet kod EVAR grupe, u odnosu na OR grupu, kao i izostanak smrtonosti u EVAR grupi, i pored velikog broja operisanih bolesnika iz III i IV grupe po ASA klasifikaciji, predstavlja značajan podatak i imperativ za dalji razvoj endovaskularne hirurģije aorte.

L I T E R A T U R A

1. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC. Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovas. J Vasc Surg 1991; 13(3): 452–8.
2. O'Rourke MF, Nichols WW. Aortic diameter, aortic stiffness, and wave reflection increase with age and isolated systolic hypertension. Hypertension 2005; 45: 652–8.
3. Dubost C, Chaubin F. Aortic aneurysms: technique-indications-results. Ann Chir 1997; 51(5): 531–6.
4. Katz DA, Littenberg B, Cronenwett JL. Management of small abdominal aortic aneurysms. Early surgery vs watchful waiting. JAMA 1992; 268(19): 2678–86.
5. Lederle FA, Johnson GR, Wilson SE, Gordon IL, Chute EP, Littooy FN, et al. Relationship of age, gender, race, and body size to infrarenal aortic diameter: the aneurysm detection and management (ADAM) veterans affairs cooperative study investigators. J Vasc Surg 1997; 26: 595–601.
6. Singh K, Bonna KH, Jacobsen BK, Bjork L, Solberg S. Prevalence of and risk factors for abdominal aortic aneurysms in a population-based study: The Tromso Study. Am J Epidemiol 2001; 154(3): 236–44.
7. Campa JS, Greenhalgh RM, Powell JT. Elastin degradation in abdominal aortic aneurysms. Atherosclerosis 1987; 65(1–2): 13–21.
8. Busuttill RW, Abou-Zamzam AM, Machleder HI. Collagenase activity of the human aorta. A comparison of patients with and without abdominal aortic aneurysms. Arch Surg 1980; 115(11): 1373–8.
9. White JV, Haas K, Phillips S, Comerota AJ. Adventitial elastolysis is a primary event in aneurysm formation. J Vasc Surg 1993; 17(2): 371–81.
10. Bengtsson H, Bergqvist D. Ruptured abdominal aortic aneurysm: a population-based study. J Vasc Surg 1993; 18: 74–80.
11. Lawrence PF, Gazak C, Bhirangi L, Jones B, Bhirangi K, Oderich G, et al. The epidemiology of surgically repaired aneurysms in the United States. J Vasc Surg 1999; 30(4): 632–40.
12. Sterpetti AV, Feldhaus RJ, Schultz RD, Blair EA. Identification of abdominal aortic aneurysm patients with different clinical features and clinical outcomes. Am J Surg 1988; 156(6): 466–9.
13. Szilagyi DE. Clinical diagnosis of intact and ruptured abdominal aortic aneurysm. In: Bergan JJ, Yao JT, editors. Aneurysms. Diagnosis and treatment. New York: Grune and Stratton, 1982. Pp. 205–15.
14. Quill DS, Colgan MP, Sumner DS. Ultrasonic screening for the detection of abdominal aortic aneurysms. Surg Clin North Am 1989; 69(4): 713–20.
15. Wilimink AB, Forshaw M, Quick CR, Hubbard CS, Day NE. Accuracy of serial screening for abdominal aortic aneurysms by ultrasound. J Med Screen 2002; 9(3): 125–7.
16. Gomes MN, Choyke PL. Pre-operative evaluation of abdominal aortic aneurysms: ultrasound or computed tomography? J Cardiovasc Surg 1987; 28(2): 159–66.
17. Rieker O, Düber C, Neufang A, Pitton M, Schweden F, Thelen M. CT angiography versus intraarterial digital subtraction angiography for assessment of aortoiliac occlusive disease. AJR Am J Roentgenol 1997; 169(4): 1133–8.
18. Cikrit DF, Harris VJ, Hemmer CG, Kopecky KK, Dalsing MC, Hyre CE, et al. Comparison of spiral CT scan and arteriography for evaluation of renal and visceral arteries. Ann Vasc Surg 1996; 10(2): 109–16.
19. Brewster DC, Cronenwett JL, Hallett JW Jr, Johnston KW, Krupski WC, Matsumura JS. Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. Guidelines for the treatment of abdominal aortic aneurysms. Report

- of a subcommittee of the Joint Council of the American Association for Vascular Surgery and Society for Vascular Surgery. *J Vasc Surg* 2003; 37(5): 1106–17.
20. *Cooper AP*. The Lectures of Sir Astley Cooper on the Principles and Practices of Surgery. Philadelphia: Carey EL & Hart A; 1935.
 21. *Power D'A*. The palliative treatment of aneurysm by 'wiring' with Colt's apparatus. *Br J Surg* 1921; 9: 27–36.
 22. *Bigger LA*. The surgical treatment of aneurysm of the abdominal aorta: review of the literature and report of two cases, one apparently successful. *Ann Surg* 1940; 112(5): 879–94.
 23. *Dubost C, Allary M, Oeconomos N*. Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: re-establishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months. *Arch Surg* 1952; 64: 405–8.
 24. *Gillum RF*. Epidemiology of aortic aneurysm in the United States. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1289–98.
 25. *Kozak LJ, DeFrances CJ, Hall MJ*. National hospital discharge survey: 2004 annual summary with detailed diagnosis and procedure data. *Vital Health Stat* 13 2006; 162: 1–209.
 26. *De Bakey ME, Cooley DA*. Treatment of aneurysms of the aorta by resection and restoration of continuity with aortic homograft. *Angiology* 1954; 5(3): 251–4.
 27. *Parodi JC, Palmaz JC, Barone HD*. Transfemoral intraluminal graft implantation for abdominal aortic aneurysms. *Ann Vasc Surg* 1991; 5(6): 491–9.
 28. *Greenhalgh RM, Brown LC, Kwong GP, Powell JT, Thompson SG*. EVAR trial participants. Comparison of endovascular aneurysm repair with open repair in patients with abdominal aortic aneurysm (EVAR trial 1), 30-day operative mortality results: randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9437): 843–8.
 29. *Dillavou ED, Muluk SC, Makaroun MS*. Improving aneurysm-related outcomes: nationwide benefits of endovascular repair. *J Vasc Surg* 2006; 43(3): 446–51.
 30. *Gilling-Smith G, Brennan J, Harris P, Bakran A, Gould D, McWilliams R*. Endotension after endovascular aneurysm repair: definition, classification, and strategies for surveillance and intervention. *J Endovasc Surg* 1999; 6(4): 305–7.
 31. *White GH, May J, Petrusek P, Waugh R, Stephen M, Harris J*. Endotension: an explanation for continued AAA growth after successful endoluminal repair. *J Endovasc Surg* 1999; 6(4): 308–15.
 32. *Sayed S, Marone LK, Makaroun MS*. The Gore Excluder endograft device for the treatment of abdominal aortic aneurysms. *J Cardiovasc Surg* 2006; 47(3): 251–60.
 33. *Prinssen M, Verhoeven EL, Buth J, Cuypers PW, van Sambeek MR, Balm R, et al*. Dutch Randomized Endovascular Aneurysm Management (DREAM) Trial Group. A randomized trial comparing conventional and endovascular repair of abdominal aortic aneurysms. *N Engl J Med* 2004; 351(16): 1607–18.
 34. *Stolzmann P, Frauenfelder T, Pfammatter T, Peter N, Scheffel H, Lachat M, et al*. Endoleaks after endovascular abdominal aortic aneurysm repair: detection with dual-energy dual-source CT. *Radiology* 2008; 249(2): 682–91.
 35. *White GH, Yu W, May J, Chaufour X, Stephen MS*. Endoleak as a complication of endoluminal grafting of abdominal aortic aneurysms: classification, incidence, diagnosis, and management. *J Endovasc Surg* 1997; 4(2): 152–68.

Primljen 1. VII 2009.
Prihvaćen 27. VII 2009.



Intraabdominalna hipertenzija i abdominalni kompartment sindrom

Intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome

Boško Milev*, **Darko Mirković***, **Mihailo Bezmarević***, **Sidor Mišović†**,
Miroslav Mitrović*, **Milan Jovanović***, **Liljana Mirković‡**,
Borka Milev§, **Dejan Radenković||**

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za abdominalnu i endokrinu hirurgiju, †Klinika za vaskularnu hirurgiju, Beograd, Srbija; Klinički centar Srbije, ‡Institut za ginekologiju i akušerstvo, ||Prva hirurška klinika, Beograd, Srbija; §Klinički centar Kragujevac, Hirurška klinika, Kragujevac, Srbija

Ključne reči:

kompartiment sindromi; dijagnoza; faktori rizika; lečenje.

Key words:

compartment syndromes; diagnosis; risk factors; therapeutics.

Uvod

Intraabdominalna hipertenzija (IAH) i abdominalni kompartment sindrom (ACS) često su opisivani kod bolesnika sa abdominalnom traumom, zapaljenskim procesima u abdomenu ili posle urgentnih hirurških procedura u abdomenu¹. Intraabdominalni pritisak (IAP) i njegov uticaj na respiratornu funkciju, kao i na abdominalni sadržaj, bili su predmet naučnih istraživanja tokom XIX veka. Tada je postavljena hipoteza o recipročnoj vezi između intratorakalnog pritiska i IAP, dok je Bert merenjem pritiska anestetiziranih životinja došao do zaključka da spuštanje dijafragme vodi povećanju IAP, čime je potvrdio ranije postavljenu hipotezu². Takođe, uočeno je progresivno smanjenje izlučivanja mokraće usled povećanja IAP³, dok su Bradley i Bradley⁴ zaključili da usled povišenog IAP dolazi do smanjenja renalnog protoka plazma i glomerularne filtracije, kao funkcije povišenog pritiska u bubrežnim venama. Na životinjskim modelima ustanovljeno je ravnomerno opadanje volumena udahnutog vazduha sa respiratornim popuštanjem i smrću usled povišenog IAP (između 27 i 46 cm H₂O), dok Emerson⁶ zaključuje da prekomeran IAP značajno smanjuje venski priliv srcu, rezultirajući kardiovaskularnim popuštanjem. Baggot⁷ je opisao kliničke efekte zatvaranja prednjeg trbušnog zida pod tenzijom posle dehiscentije ili evisceracije i za primer naveo smrt deteta nakon operacije kongenitalnog defekta abdominalnog zida. On je upotrebio frazu „akutni tenzioni pneumoperitoneum“, verujući da zarobljavanje veće količine vazduha u abdomenu tokom zatvaranja trbušnog zida dovodi do povećanja IAP i preporučio je da zatvaranje abdomena pod tenzijom bude

napušteno. Upoznati sa velikom smrtnošću kod operisanih bolesnika sa kongenitalnim defektima abdominalnog zida, dečki hirurzi razvijaju tehniku sa etapnim rešavanjem ovog problema, čija metodologija rezultira smanjenjem mortaliteta kod ovakvih bolesnika. U osamdesetim, nekoliko autora objavljuje radove koji se odnose na organsku disfunkciju usled povišenog IAP, sa kliničkim poboljšanjem stanja nakon abdominalne dekompresije, a Kron i sar.⁸ prvi upotrebljavaju naziv „abdominalni kompartment sindrom“.

Danas, IAP i ACS dobro su opisani i definisani entiteti koji se javljaju kod internističkih i hirurških bolesnika, sa ili bez abdominalnih povreda i/ili operacija⁹. Potrebno je da se dokaže značaj i primena vrednosti IAP u prognostičkim i terapijskim vodičima, a naročito u lečenju akutnog pankreatitisa (AP), gde on ima značajnu kliničku primenu.

Definicija intraabdominalnog pritiska, intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma

Intraabdominalni pritisak je funkcija odnosa akumulacije tečnosti unutar abdominalne šupljine i komplijanse abdomena. Kriva pritisak – volumen za abdominalnu šupljinu nije pravolinijska¹⁰. Usled opadanja komplijanse abdomena, dok se tečnost postepeno nakuplja u peritonealnoj duplji, kao ishod ima brže povećanje i veću vrednost IAP-a.

Povišen IAP ili IAH Svetska asocijacija za ACS (WSACS) definisala je kao produženo ili ponavljano patološko povišenje IAP iznad 12 mmHg¹¹.

Abdominalni kompartment sindrom definisan je kao produženo povišenje IAP iznad 20 mmHg u kombinaciji sa

novonastalom razvijenom organskom disfunkcijom¹². On podrazumeva, pored IAP iznad 12 mmHg, prisustvo i jednog ili više od sledećih kliničkih znakova: oligurije, povišenog plućnog pritiska, hipoksije, smanjenja srčanog *output*-a, hipotenzije ili acidoze¹³. Opisana su tri različita tipa ACS: primarni, sekundarni i rekurentni^{11,12}. Primarni ACS uzrokovan je patološkim procesom u abdominopelvičnoj regiji i obuhvata većinu bolesnika sa ACS. Sekundarni ACS uzrokovan je patološkim stanjima koja ne vode poreklo iz ovog regiona, a najčešće je vezan za nadoknadu velike količine tečnosti kod opekotina ili u teškoj sepsi, kao i u drugim stanjima koja zahtevaju veću supstituciju tečnosti i elektrolita. Rekurentni ACS predstavlja stanje u kome dolazi do ponovnog ACS po izlečenju primarnog ili sekundarnog.

Normalne vrednosti IAP kreću se oko 6,5 mmHg, variraju tokom respiratornog ciklusa, a rastu sa povećanjem indeksa telesne mase. Burch i sar.¹⁴ definisali su gradusni sistem za IAH: stepen I (7,5–11 mmHg), stepen II (11–18 mmHg), stepen III (18–25 mmHg) i stepen IV (> 25 mmHg). Kasnije, WSACS je modifikovala ovaj gradusni sistem sa namerom da poveća njegovu kliničku senzitivnost na sledeći način: stepen I: IAP 12–15 mmHg; stepen II: IAP 16–20 mmHg; stepen III: IAP 21–25 mmHg; i stepen IV: IAP > 25 mmHg¹⁵.

Razvoj IAH može biti: hiperakutni (rast IAP u toku nekoliko sekundi ili minuta kao rezultat smejanja, kašlja, naglog napinjanja, kijanja, defekacije ili fizičke aktivnosti), akutni (rast IAP u toku nekoliko časova kao rezultat traume, intraabdominalnog krvarenja, a može dovesti do brzog razvoja ACS), subakutni (rast IAP u toku nekoliko dana; etiološki raznovrstan i najčešći kod bolesnika)^{16,17} i hronični (rast IAP tokom nekoliko meseci [trudnoća] ili godina [morbidna gojaznost]; neki autori ga smatraju uzrokom preeklampsije; u retkim slučajevima dovodi do ACS, ukoliko ne dođe do akutizacije)¹⁸.

U ovom delu treba pomenuti i definisati abdominalni perfuzioni pritisak (APP). On se čini dobrim pokazateljem visceralne perfuzije i vremena u kojem treba reagovati adekvatnim terapijskim procedurama i/ili reanimacijom. On predstavlja ra-

Epidemiologija intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma

U dosadašnjoj literaturi nema puno podataka o incidenciji i prevalenciji IAH i ACS. To je zbog neprepoznavanja ovog entiteta i/ili nedovoljne evaluacije bolesnika pogođenih ovim poremećajem, kao i velikog broj studija koje se uglavnom bave prikazom bolesnika. Tačna incidencija ACS još nije verifikovana, ali je jasno da se povećava u pojedinim populacionim grupama, kao što su bolesnici sa tupim ili penetrantnim povredama abdomena, ratnim povredama abdomena, rupturom abdominalne aneurizme aorte, retroperitonealnim krvarenjem, pneumoperitoneumom, malignitetima, pankreatitisom, masivnim ascitom, transplantacijom jetre, itd.¹⁹. U jednoj od najranijih prospektivnih studija sa serijom od 145 bolesnika koji su identifikovani kao rizična grupa za nastanak ACS, objavljena je incidencija od 14%³. U novijoj multicentričnoj studiji sa 265 uzastopnih bolesnika primljenih u različitim jedinicama intenzivne nege, objavljeno je da je 32,1% ove populacije imalo IAH i 4,2% ACS²⁰. Po dosadašnjim objavljenim rezultatima, u SAD broj bolesnika sa ACS primljenih u jedinice nege za traumu iznosi od 5% do 15%, a 1% u sveobuhvatnim prijemima usled traume²¹. Morbiditet i mortalitet kod ACS pripisuje se njegovim efektima na organske sisteme. Zbog toga, ACS ima visok mortalitet i pored lečenja. Takođe, postojanje ACS kod bolesnika obično je posledica teških povreda ili oboljenja, koje za sobom nose visok mortalitet i morbiditet. U pojedinim studijama mortalitet obolelih od ACS iznosi i do 67%^{22,23}. Rekurentni ACS nosi još veći mortalitet¹⁵.

Etiologija intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma

Bilo koji poremećaj ili abnormalnost koja podiže pritisak unutar abdominalne šupljine može indukovati IAH. Slično kompartment sindromu u ekstremitetima, do ACS dolazi kada je IAP previsok. Ista ili slična stanja kod različitih bolesnika ne moraju dovesti do ACS. Tri tipa ACS imaju različite, a ponekad preklapajuće uzroke (tabela 1)^{3,21,22}.

Tabela 1
Uzroci intraabdominalne hipertenzije (IAH) i abdominalnog kompartment sindroma (ACS)

Primarni	Sekundarni	Rekurentni (prethodna i dole navedena stanja)
Akutni pankreatitis	Velika nadoknada volumena (u literaturi značajno povećan rizik kod bolesnika koji su primili 3L i više tečnosti)	Peritonealna dijaliza
Penetrantna i tupa abdominalna trauma		Morbidna gojaznost
Intraperitonealno krvarenje	Tupa trauma bez vidljive povrede	Meidžov sindrom
Retroperitonealni hematom	Postoperativno	
Intestinalna opstrukcija, ileus	Septična stanja	
Neoplazme		
Fraktura karličnog prstena		
Ruptura abdominalne aneurizme aorte		
Perforacija peptičnog ulkusa		
Transplantacija jetre		

zliku srednjeg arterijskog pritiska (MAP) i IAP, a pokazao se kao najbolji samostalni parametar u proceni preživljavanja bolesnika sa IAH i ACS. Ukoliko je manji od 50 mmHg, APP predstavlja apsolutnu indikaciju za dekompresiju^{4,9,15}.

Povišeni IAP teško je otkriti, jer njegovo merenje ne predstavlja osnovno i rutinsko ispitivanje. Zbog toga, postojanje određenih faktora rizika zahteva opravdano i tačno merenje IAP kod takvih bolesnika (tabela 2)^{23,24}. U slučaju po-

Tabela 2

**Faktori rizika od nastanka intraabdominalne hipertenzije (IAH)
i abdominalnog kompartment sindroma (ACS)**

Smanjena komplijansa abdominalnog zida	Povećana intralumi- nalna zapremina	Povećanje abdominalne zapremine	Povećana kapilarna permeabilnost/nadoknada volumena
Akutna respiratorna insuficijencija, naročito sa povišenim intratorakalnim pritiskom	Gastroparesis Ileus Pseudoopstrukcija kolona	Hematoperitoneum/pneumoperitoneum Ascites/insuficijencija jetre	Acidoza (pH < 7.2) Hipotenzija Hipotermija (temperatura < 33°C) Politransfuzija (> 10 jedinica krvi/24 sata) Koagulopatija Oligurija Masivna nadoknada tečnosti Sepsa Opsežna trauma/opekotine Eksplorativna laparotomija
Abdominalne hirurške procedure sa primarnim fascijalnim zatvaranjem Opsežna trama/opekotine Bolesnici koji dugo leže u bolnici			

stojanja dva ili više faktora rizika od IAH/ACS, treba preduzeti osnovno merenje IAP. Ako se utvrdi postojanje IAP većeg od 12 mmHg, treba ga serijski meriti sve do poboljšanja stanja bolesnika²³.

Patofiziologija abdominalnog kompartment sindroma

Pored etioloških činilaca, gore navedenih, najčešći uzrok IAH je tupa abdominalna povreda sa intraabdominalnim krvarenjem zbog spleničnog, hepatičnog i mezenterijalnog oštećenja^{25,26}. Tamponada i hirurška pakovanja u abdomenu radi kontrole krvarenja, takođe, mogu povećati pritisak u peritonealnom prostoru²⁷. Na kraju, distenzija creva, kao posledica hipovolemičnog šoka i velika nadoknada volumena, predstavlja važan uzrok IAH i posledičnog ACS kod traumatizovanih bolesnika.

U stanjima šoka, pod uticajem simpatičkog nervnog sistema dolazi do vazokonstrikcije u krvnim sudovima kože, mišića, bubrega i gastrointestinalnog trakta, čime se krv usmerava ka srcu i centralnom nervnom sistemu. Redistribucija krvi iz gastrointestinalnog trakta uzrokuje ćelijsku hipoksiju u ovom tkivu, pre svega u crevima. Posledice ove hipoksije su oslobađanje citokina, stvaranje slobodnih kiseoničnih radikala i smanjenje ćelijske proizvodnje ATP. Sve ovo je odgovorno za nastanak pozitivne povratne sprege, koja karakteriše patogenezu IAH i ACS^{28,29}. Kao odgovor na oštećenje tkiva usled hipoksije nastaje oslobađanje proinflamatornih citokina²⁰. Oni dovode do vazodilatacije, povećavaju kapilarnu propustljivost, što vodi nastanku edema. Tokom ovoga, kao i posle ćelijske reperfuzije, dolazi do stvaranja slobodnih kiseoničnih radikala, koji dovode do oštećenja ćelijskih membrana, što uzrokuje dalje oslobađanje citokina koji dalje stimulišu oslobađanje kiseoničnih radikala³¹. Sa druge strane, slaba isporuka kiseonika tkivima dovodi do smanjene proizvodnje ATP, što pogađa Na⁺/K⁺ pumpu, čija aktivnost je neophodna za intraćelijsku regulaciju elektrolita. Natrijum ulazi u ćeliju i za sobom povlači vodu, sa posledičnim bubrenjem ćelija, gubljenjem integriteta ćelijske membrane i daljim produblivanjem zapaljenskog procesa. Zapaljenje brzo

dovodi do edema, a povećanje edema u crevima, nadalje, uzrokuje podizanje IAP. Kako IAP raste, intestinalna perfuzija slabi, a redosled događaja, ćelijska hipoksija, ćelijska smrt, zapaljenje i edem nastavljaju se nesmanjenim intenzitetom²⁹.

Neki autori^{1,2} za razvoj IAH i ACS navode veći značaj naknadne reperfuzije kod efekta ishemija/reperfuzija, nego primarnog oštećenja i primarne ishemije³². Početni razvoj edema creva i acidoze u mukozi creva pojačava nadoknada tečnosti i elektrolita, recimo, u toku same operacije. Ova nadoknada tečnosti još više podiže IAP, i dalje smanjujući intestinalnu perfuziju, sa još većim oslobađanjem proinflamatornih medijatora i oštećenjem crevne barijere. Ovo omogućuje translokaciju crevnih bakterija kroz zid creva u splahnhičnu cirkulaciju i sam peritonealni prostor. Povišen IAP i nastalo zapaljenje dovode do oštećenja organa sa njihovim popuštanjem, odnosno razvojem ACS.

Intestinalna ishemija igra važnu ulogu u hipotezi „dva ataka“ za razvoj sindroma multiple organske disfunkcije (MODS)²⁶. Po ovoj teoriji, inicijalno traumatsko oštećenje početni je događaj „prvog ataka“, koji dovodi do razvoja lakog sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS). Ovo stanje predstavlja normalnu, fiziološku reakciju organizma za stres. Međutim, bilo kakav sledeći „drugi atak“ dovodi do pojačanog SIRS, koji je štetan i veoma brzo može dovesti do MODS. U životinjskim modelima ACS, translokacija crevnih bakterija u limfni sistem, kao posledica crevne ishemije, može prouzrokovati oslobađanje proinflamatornih citokina što može dovesti do „drugog ataka“²⁹.

Sistemske manifestacije povećanog intraabdominalnog pritiska

Povećanjem vrednosti abdominalnog pritiska raste i verovatnoća od nepovoljnog događaja i popuštanja organa. Generalno, prihvaćeno je da IAP veći od 25 mmHg dovodi bolesnike do većeg rizika od nastanka sindroma multiplog organskog popuštanja (MOFS) i ACS. Takođe, verovatnoća od nastanka MOFS je veća, a preživljavanja manja kada je IAP u rasponu 50–70 mmHg^{32,33}. Povećan IAP dovodi do dis-

funkcije respiratornog, kardiovaskularnog, urinarnog, centralnog nervnog sistema, kao i do disfunkcije trbušnog zida³⁴.

Respiratorna disfunkcija

Povećan IAP dovodi do podizanja dijafragme sa redukcijom statičke i dinamičke plućne komplijanse²². Totalni plućni kapacitet, rezidualni volumen i funkcionalni rezidualni kapacitet smanjeni su i dovode do poremećaja ventilacije-perfuzije i do hipoventilacije. Pomoćna disajna muskulatura pomaže u respiraciji, a često je neophodna mehanička ventilacija za regulisanje hipoksije i hiperkapnije. Ove promene događaju se sa porastom IAP iznad 15 mmHg^{3,14}. Podizanjem dijafragme, povećava se i intratorakalni pritisak, dovodeći do povećanja pritiska u plućnim arterijama, samostalno, a i kao posledica hipoksične plućne vazokonstrikcije. Povećani intratorakalni pritisak dovodi do direktne kompresije plućnog parenhima i krvnih sudova pluća što, sa svoje strane, smanjuje plućnu komplijansu i, takođe, remeti limfnu drenažu pluća. Sve ovo može imati za posledicu akutni respiratorni distres sindrom (ARDS), dok nagli porast IAP može dovesti do akutne respiratorne insuficijencije^{3,22}.

Kardiovaskularna disfunkcija

Kardiovaskularni sistem pogođen je smanjenjem venskog priliva srcu, zbog kompresije donje šuplje vene i vene porte visokim pritiskom u peritonealnom prostoru. Pored toga, smanjenje srčanog *output*-a egzacerbirano je eventualnom hipovolemijom. *Afterload* je povećan zbog mehaničke kompresije vaskularnih odeljaka i vazokonstrikcije arteriola²⁰. Ove promene dovode do smanjenja ejsione frakcije, sa kompenzatornim ubrzanjem srčanog rada, a zapažaju se kada je IAP 10 mmHg ili više. Povećane vrednosti intratorakalnog pritiska dovode do kompresije srca i smanjenja enddiastolnog volumena. Pokazano je da bolesnici sa hipovolemijom razvijaju smanjenje srčanog *output*-a sa nižim vrednostima IAP, nego normovolemični bolesnici. Nadoknada volumena, kod bolesnika sa niskim i srednjim vrednostima IAP, dovodi do povećanja venskog priliva srcu, što može da ima protektivni efekat¹⁶. Značajnih hemodinamskih promena ima ukoliko je vrednost IAP iznad 20 mmHg. Dolazi do značajnog porasta centralnog venskog i plućnog arterijskog pritiska³.

Usled povećanja IAP, hemodinamika u donjim ekstremitetima je, takođe, poremećena. Femoralni venski pritisak povećava se, što dovodi do stvaranja perifernih edema i predstavlja rizik od razvoja duboke venske tromboze^{16,20}.

Bubrežna disfunkcija

Povećavanje IAP udruženo je sa postepenim sniženjem renalnog protoka plazme i glomerularne filtracije². Opadanje urinarnog *output*-a do oligurije i anurije je bubrežna manifestacija ACS, iako je krvni pritisak normalan²⁹. Oligurija se zapaža kada je IAP od 15–20 mmHg, a pritisak veći od 30 mmHg vodi ka anuriji²². Zabeleženo je da su pri IAP od 20 mmHg bubrežni protok plazme i glomerularna filtracija za 25% niži od vrednosti merenih pri IAP od 0 mmHg, a bubrežna vaskularna rezistencija je 15 puta veća od sistemske¹³. Takođe, zabeležen je smanjen urinarni *output* za 65% kod

povređenih bolesnika sa IAP iznad 25 mmHg, a 100% kod onih sa pritiskom iznad 35 mmHg¹¹. Mehanizmi koji dovode do ovih poremećaja različiti su. Aktivacija simpatičkog nervnog sistema usled primarnog oštećenja ima udela u sniženju krvnog protoka kroz bubrege. Sam pritisak u abdomenu snižava priliiv krvi ka bubrezima, a povišava pritisak u bubrežnim venama. Tako udruženi efekti progresivno snižavaju bubrežni protok plazme i glomerularnu filtraciju, što dovodi do povećanog lučenja renina, angiotenzina i aldosterona. Ovo sve predstavlja začarani krug¹³. Kompresija uretera ne bi trebalo da bude faktor koji značajno doprinosi bubrežnoj disfunkciji, jer aplikacija stentova nije dovela do poboljšanja u bubrežnoj funkciji kod bolesnika sa ACS²².

Gastrointestinalna i hepatična disfunkcija

Od svih organskih sistema, ovaj sistem je najosetljiviji na porast IAP. Smanjenje u mezenteričnom protoku krvi događa se kada IAP iznosi svega 10 mmHg³⁵. Dokazano je smanjenje krvnog protoka u svim intraabdominalnim i retroperitonealnim organima izuzev nadbubrežne žlezde, kao rezultat povećanog IAP. Pri IAP od 40 mmHg, protok krvi kroz trunkus celijakus snižen je za više od 43%, a kroz gornju mezenteričnu arteriju za više od 69%. Metaboličke promene u crevima, kao što je acidoza i smanjena intestinalna oksigenacija, prisutne su pri IAP od 15 mmHg¹⁵. Oštećena crevna perfuzija, sa stvaranjem edema u crevima i oštećenjem ćelijske mukozne barijere, ima nesumnjivu ulogu u bakterijskoj translokaciji, što može dovesti do septičnih komplikacija udruženih sa organskim oštećenjima i organskim popuštanjem³. Dokazano je da IAH od 20 do 25 mmHg, u trajanju od 60 minuta, dovodi do povećanja bakterijske translokacije⁹. Negativni efekti IAH nad hepatičnom arterijom, venom porte i mikrocirkulatornim poremećajima u jetri opisani su pri IAP od 20 mmHg i više². Do ovoga dovodi kompresija same jetre, njenih krvnih sudova i vena pri njihovom prolasku kroz dijafragmu. Povišeni pritisak u jetrinim venama ima za rezultat povećan protok krvi kroz sistem vene azigos.

Disfunkcija centralnog nervnog sistema

Porast intrakranijalnog pritiska (ICP) sa povišenjem IAP pokazan je na humanim i životinjskim modelima. Pretpostavlja se da je ovaj poremećaj nezavisan od kardiopulmonalne funkcije i da primarno zavisi od povećanja centralnog venskog i pleuralnog pritiska. Potvrđeno je da povišenje intratorakalnog pritiska snižava venski povratak krvi iz kranijuma i smanjuje venski cerebralni protok krvi. Abdominalna dekompresija dovodi do normalizacije ICP^{3,15,22}.

Disfunkcija trbušnog zida

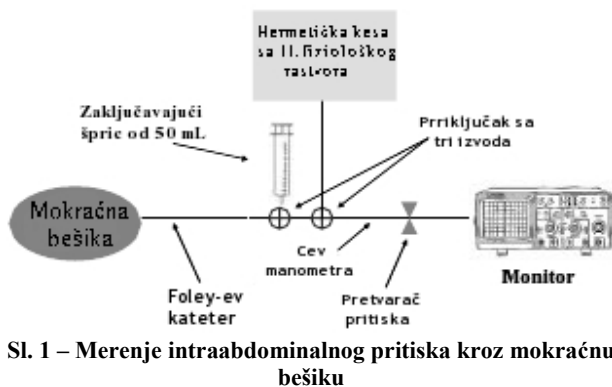
Visceralni edem, hirurške procedure sa primarnim zatvaranjem abdomena i slobodna tečnost u abdomenu doprinose distenziji abdomena i smanjuju komplijansu trbušnog zida. Povećan pritisak u abdomenu smanjuje dotok krvi trbušnom zidu. Edem prednjeg trbušnog zida usled ovoga, kao i nadoknade tečnosti zbog šoknog stanja, takođe, dovode do smanjenja komplijanse abdomena. U jednoj studiji objavljeno je smanjenje krvnog protoka kroz pravi trbušni mišić za 58% pri IAP od 10 mmHg, što može da objasni sporije zarastanje ožiljka od

laparotomije, visoki stepen fascijalne dehiscencije i predispoziciju za razvoj nekrotizirajućeg fascitisa kod bolesnika sa ACS čiji je abdomen zatvoren pod tenzijom^{3, 15, 22, 32}.

Dijagnoza intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma

Abdominalni kompartment sindrom postoji ukoliko je IAH udružena sa organskom disfunkcijom, koja je reverzibilna na abdominalnu dekompresiju. Neki autori smatraju da je respiratorna disfunkcija jedna od najranijih manifestacija ACS³. Prisutna je progresivna hipoksija i hiperkapnija, a na radiografiji pluća može se videti podizanje hemidijafragmi sa smanjenjem volumena pluća. Hemodinamski pokazatelji obuhvataju tahikardiju, hipotenziju, normalan ili povišen centralni venski pritisak, smanjen srčani *output* i povećanu sistemsku i plućnu vaskularnu rezistenciju. Mogu se naći otoci potkolenica, a nekada su prisutni znakovi duboke venske tromboze^{3, 22}. Renalna disfunkcija manifestuje se oligurijom i anurijom, što se ispoljava azotemijom. Nekada, na početku razvoja ACS, rani i jedini znak može biti oligurija¹³. Splanhnična ishemija pogađa ne samo metabolizam jetre, već omogućava translokaciju endotoksina i bakterija kroz ishemičnu mukoznu crevnu barijeru, što dovodi do aktivacije i/ili reaktivacije imunskog sistema, sa razvojem SIRS i septičnog sindroma sa njihovim kliničkim karakteristikama^{36, 37}.

Klinička potvrda IAH i ACS zahteva merenje IAP. Ovde treba napomenuti da klinički jasna IAH može biti prisutna bez očigledne abdominalne distenzije²². Merenje IAP može se obaviti direktnim (intrapertonealni kateter spojen na transdjuser ili manometar, sličan instrumentu za laparoskopiju) i indirektnim metodama (preko mokraćne bešike, rektalno, uterušno, preko donje vene kave, želuca), koje su jednostavnije i brže³⁸. Bez obzira na to koji se metod koristi, merenje IAP trebalo bi obaviti na kraju ekspirijuma, u ležećem položaju, kada je osigurana potpuna relaksacija mišića trbušnog zida, sa izbaždarenim i nulovanim transdjuserom na srednjoj aksilarnoj liniji²². Merenje IAP kroz mokraćnu bešiku danas je u širokoj upotrebi, a prvi su ovu metodu opisali Kron i sar.^{8, 22}. Postupak obuhvata punjenje prazne, drenirane mokraćne bešike sa 50–100 mL fiziološkog rastvora i klemovanje katetera odmah distalno od dela za aspiraciju. Ubacuje se 16-to kalibarska igla u deo za aspiraciju, koja se vezuje za pretvarački sistem koji meri pritisak u bešici (slika 1). Metod se pokazao kao lak, brz i jeftin za izvođenje.



Sl. 1 – Merenje intraabdominalnog pritiska kroz mokraćnu bešiku

Alternativni način za merenje IAP kroz mokraćnu bešiku je da se umesto spajanja Foley-vog katetera za transdjuser pritiska posle klemovanja katetera i instilacije sterilnog izotoničkog fiziološkog rastvora, cev katetera jednostavno vertikalno podigne iznad pubične simfize pod uglom od 90° u odnosu na karlicu bolesnika. Tada se kateter otklema, a razdaljina između nulte tačke pubične simfize i gornja granica stuba tečnosti u kateterskoj cevi zabeleže se (1,36 cm H₂O = 1 mmHg)²⁹. Neke studije pokazale su da pritisak u mokraćnoj bešici ne pokazuje aktuelnu vrednost IAP, te se predlažu dalja istraživanja koja će omogućiti pronalaženje boljeg načina za tačno merenje IAP³⁹. U slučaju da ne postoji mogućnost plasiranja katetera u mokraćnoj bešici, usled njene traume, pelvičnog hematoma itd, IAP se može meriti ezofagealnim balon kateterom plasiranim u želudac, i spojenim za manometar ili za transdjuser sa meračem pritiska²².

Lečenje intraabdominalne hipertenzije i abdominalnog kompartment sindroma

Razvoj ACS je stanje sa visokim mortalitetom, a udruženo je sa razvojem SIRS i MOFS¹². Osnovni principi lečenja ACS su prevencija, rano prepoznavanje i pravovremeno reagovanje adekvatnim procedurama, kako konzervativnim, tako i invazivnim, u smislu dekompresivne laparotomije ili perkutane drenaže.

Najraniji i potencijalno najefektniji način za sprečavanje ovog poremećaja je prepoznavanje bolesnika sa rizikom i sprovođenje ranih intervencija namenjenih da minimizuju šansu za razvoj IAH. Primarno, o ovim postupcima odlučuje se tokom laparotomije. Oni obuhvataju odlučivanje o mogućem prekidu operacije zbog postojanja velikih neoperabilnih poremećaja kod bolesnika (hipotermija, acidoza, koagulopatija), kao i metode zatvaranja abdomena³. Bolesnici podvrgnuti laparotomiji zbog teške abdominalne traume imaju visok rizik od razvoja IAH/ACS posle operativnog zahvata⁴⁰. Ozbiljan rizik predstavlja pokušaj da se ovako teški bolesnici hirurški zbrinu u jednom aktu, jer taj pokušaj može dovesti do smrtonosne trijade: hipotermije, acidoze i koagulopatije. Umesto toga, nekontrolisano krvarenje zaustavlja se privremenom tamponadom, devitalizovano tkivo se reseca, a oštećena creva se odstranjuju. Bolesnici se smeštaju u jedinicu intenzivne nege, gde je potrebna odgovarajuća terapija i optimalna nadoknada tečnosti i elektrolita, a definitivne hirurške procedure se odlažu do poboljšanja opšteg stanja. Ovaj postupak se sprovodi kod 10% teško povređenih bolesnika podvrgnutih laparotomiji²⁰. Krvarenje u retroperitoneumu, edem creva i velika nadoknada tečnosti i elektrolita čini ove bolesnike visokorizičnim za razvoj IAH/ACS, ukoliko se kod njih obavi definitivno zatvaranje abdomena. Ovde se nailazi na problem kod bolesnika koji aktivno krvare, gde postoji potreba postizanja pritiska radi tamponade, a da se izbegne povećanje IAP¹⁴. Postoje mnogobrojne metode koje obezbeđuju privremeno netenziono abdominalno zatvaranje, odnosno pokrivanje sadržaja abdomena. Široko zastupljena metoda je tzv. „Bogota kesa“ za pokrivanje abdomena koju je prvi put primenio Londoni u Bogoti^{20, 41}. Sterilisana trolitarska ge-

nitourinarna kesa prišivena je preko otvorene rane abdomena i stvara relativno nepropustan transparentni pokrivač.

Pored ovoga, privremeno netenziono zatvaranje prednjeg trbušnog zida izvodi se upotrebom sintetičkih materijala – apsorptivnih i neapsorptivnih mrežica, plastičnom folijom, „zipper“ sistemima, kao što je Ethizip (slika 2) i povidonjodom-impregniranim plastičnim adhezivnim pokrivačem^{12, 14, 33, 40}.



Sl. 2 – Privremeno netenziono zatvaranje prednjeg trbušnog zida upotrebom sintetičkog materijala (Ethizip) (materijal iz Klinike za abdominalnu i endokrinu hirurgiju VMA)

Poslednjih godina, vakuum hirurško pakovanje postaje popularno kao metoda netenzionog zatvaranja abdomena²⁰. Neophodno je pažljivo praćenje vitalnih parametara bolesnika, kardiovaskularna, respiratorna i biohemijska obrada, određivanje laktata, baznog deficita i merenje pH želudačne sluzokože, uz optimalnu nadoknadu tečnosti i elektrolita³. Preterana i prolongirana nadoknada tečnosti može uzrokovati povećanje crevnog edema, distenziju creva i ascit, dovodeći do začaranog kruga sa povećanjem IAP i razvojem ACS⁴². Pritisak u mokraćnoj bešici koji reflektuje IAP, potrebno je kontinuirano meriti, svaka dva sata kod rizičnih bolesnika⁴³.

Jednostavne metode koje mogu dovesti do sniženja IAP moraju se, takođe, uzeti u obzir. To su nazogastrična dekompresija i rešavanje eventualne opstipacije¹³. Ukoliko sedacija bolesnika ne da dobre rezultate, može se pokušati sa neuromuskularnom blokadom, koja može za rezultat imati relaksaciju mišića trbušnog zida i poboljšanje perfuzije organa⁴¹. Primena laksativa, prokinetika i diuretika može da bude korisna²⁰. Neki autori objavljuju sniženje IAP kod bolesnika sa teškim oblikom akutnog pankreatitisa posle kontinuirane venske hemofiltracije. Ti bolesnici ne razvijaju organsku disfunkciju¹¹. Minimalno invazivne procedure, kao što su laparoskopiska dekompresija ili perkutana drenaža kolekcija tečnosti, krvi, vazduha, gnoja, radiološki vođena, takođe su u primeni^{14, 20}.

Perzistentno povećan IAP, refraktaran na preduzete mere, sa evidentnom organskom disfunkcijom, opravdava hiruršku abdominalnu dekompresiju²⁴ ili perkutanu drenažu pod

rendgenom. Ne postoji jasan konsenzus o vrednosti IAP za koju bi trebalo izvršiti hiruršku dekompresiju. Ova procedura mora biti izvedena na vreme, pre nego što se razviju ishemična visceralna i organska oštećenja. Neki autori smatraju da hiruršku dekompresiju zahtevaju bolesnici čiji je IAP iznad 25 mmHg, dok oni sa pritiskom višim od 35 mmHg pored hirurške dekompresije zahtevaju i reeksploraciju¹². Drugi autori smatraju pritisak viši od 30 mmHg indikacijom za obaveznu hiruršku dekompresiju. Zavisno od etiologije ACS, primarno zatvaranje abdomena ne bi trebalo primeniti i abdomen bi trebalo ostaviti otvorenim, primenjujući neku gorenavedenu netenzionu metodu zatvaranja trbušnog zida^{12, 14, 20, 33, 40}. Bolesnici koji su podvrgnuti dekompresivnoj laparotomiji, po definiciji su pod rizikom od rekurentnog ACS i kod takvih trebalo bi imati u vidu izvođenje reeksploracije i etapno zatvaranje abdomena³.

Hirurška dekompresija abdomena obično dovodi do povećanja plućne komplikacije, sa brzo normalizacijom hipoksije i hiperkapnije. Brzo dolazi do diureze i često se razvija poliurija. Takođe, dolazi do poboljšanja srčanih indeksa i opšteg stanja bolesnika. Rana hirurška dekompresija dovodi do poboljšanja organskih disfunkcija kod 80% bolesnika, ali, uprkos ovome, u nekim studijama srednje preživljavanje iznosi samo 53%¹³. U slučaju razvoja rekurentnog ACS kod bolesnika sa otvorenim abdomenom, po nekim podacima iz literature, ovaj oblik ACS udružen je sa mortalitetom od 100%¹².

Međutim, zavisno od težine i trajanja ACS, dekompresija može biti udružena sa brojnim neželjenim efektima. Pad sistemske vaskularne rezistencije može dovesti do razvoja nagle duboke hipotenzije sa srčanim zastojem²⁸. Naglo povećanje plućne komplikacije sa porastom minutnog volumena može dovesti do respiratorne alkaloze³. Nakon učinjene dekompresije može doći do značajnog prelaska anaerobnih produkata iz ishemičnih područja u sistemske cirkulaciju što, sa svoje strane, može dovesti do pojave srčanih aritmija, srčanog zastoja i metaboličke acidoze^{3, 20, 28}. Ovaj reperfuzijski sindrom može se sprečiti davanjem rastvora manitola i bikarbonata bolesnicima nakon dekompresivne laparotomije.

Zaključak

Abdominalni kompartment sindrom je stanje udruženo sa visokim morbiditetom i mortalitetom. Identifikacija i brižljivo praćenje bolesnika sa rizikom, uključujući i merenje IAP treba da bude rutina, kako bi se izbegle neželjene posledice ovoga stanja. Pošto ne postoje detaljni protokoli koji govore o tačnim vrednostima IAP pri kojima treba pravovremeno reagovati adekvatnom terapijom i terapijskim procedurama, neophodno je svakog bolesnika sa ovim stanjem individualno posmatrati i uključiti u naučnoistraživačke studije. Shodno utvrđenim vrednostima i znacima za ACS, formiranje protokola za lečenje AP i njegova primena omogućuje poboljšanje u smanjivanju morbiditeta i mortaliteta kod AP.

L I T E R A T U R A

1. *Schein M, Ivatury R.* Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome. *Br J Surg* 1998; 85(8): 1027-8.
2. *Combs H.* The mechanism of the regulation of intra-abdominal pressure. *Am J Physiol* 1922; 61: 159-70.
3. *Bailey J, Shapiro MJ.* Abdominal compartment syndrome. *Critical Care* 2000; 4(1): 23-29.
4. *Bradley SE, Bradley GP.* The effect of increased abdominal pressure on renal function in man. *J Clin Invest* 1947; 26: 1010-22.
5. *Schein M.* Abdominal compartment syndrome: historical background. In: *Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M*, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience; 2006. p. 1-7.
6. *Emerson H.* Intra-abdominal pressures. *Arch Intern Med* 1911; 7: 754-84.
7. *Baggot MG.* Abdominal blow-out: a concept. *Curr Res Anesth Analg* 1951; 30: 295-8.
8. *Kron IL, Harman PK, Nolan SP.* The measurement of intra-abdominal pressures as a criterion for abdominal reexploration. *Ann Surg* 1984; 199: 28-30.
9. *Rutberford EJ, Skeete DA, Brasel KJ.* Management of the patient with an open abdomen: techniques in temporary and definitive closure. *Curr Probl Surg* 2004; 41(10): 815-76.
10. *Barnes GE, Laine GA, Giam PY, Smith EE, Granger HJ.* Cardiovascular responses to elevation of intra-abdominal hydrostatic pressure. *Am J Physiol* 1985; 248: R208-13.
11. *English W.* Abdominal compartment syndrome. Tutorial of the week number 120. [cited 2008 December 1]. Available from: englishwilliam@hotmail.com
12. *De Waele JJ.* Abdominal Compartment syndrome in severe acute pancreatitis - when to decompress? *Eur J Trauma Emerg Surg* 2008; 34: 11-6.
13. *Tal R, Lask DM, Keslin J, Livne PM.* Abdominal compartment syndrome: urological aspects. *BJU Int* 2004; 93: 474-7.
14. *Burch JM, Moore EE, Moore FA, Franciose R.* The abdominal compartment syndrome. *Surg Clin North Am* 1996; 76: 833-42.
15. *Cheatham ML.* Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17: 10.
16. *Balogh Z, Moore FA.* Postinjury secondary abdominal compartment syndrome. In: *Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M*, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience; 2006. pp. 178-94.
17. *Ivy ME.* Secondary abdominal compartment syndrome in burns. In: *Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M*, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience; 2006. pp. 170-77.
18. *Hamad GG, Peitzman AB.* Morbid obesity and chronic intra-abdominal hypertension. In: *Ivatury R, Cheatham M, Malbrain M, Sugrue M*, editors. *Abdominal compartment syndrome*. Georgetown: Landes Bioscience; 2006. pp. 187-94.
19. *Stankovic N, Petrovic M, Drinkovic N, Bjelovic M, Jevic M, Mirkovic D.* Colon and rectal war injuries. *J Trauma* 1996; 40(Suppl): S183-8.
20. *Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P, Wilmer A, Brienza N, Malcangi V*, et al. Prevalence of intra-abdominal hypertension in critically ill patients: a multicentre epidemiological study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 822-9.
21. *Paula R.* Abdominal compartment syndrome Boston: Medical Publishing; [2009 updated]. Available from: www.emedicine.com.
22. *Hunter JD.* Abdominal compartment syndrome: an under diagnosed contributory factor to morbidity and mortality in the critically ill. *Postgrad Med J* 2008; 84: 293-8.
23. *Malbrain ML, Cheatham ML, Kirkpatrick A, Sugrue M, Parr M, De Waele J*, et al. Results from the international conference of experts on intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33: 951-62.
24. *Sugrue M, Bauman A, Jones F, Bishop G, Flabouris A, Parr M*, et al. Clinical examination is an inaccurate predictor of intraabdominal pressure. *World J Surg* 2002; 26: 1428-31.
25. *Nebelkopf H.* Abdominal compartment syndrome. *Am J Nurs* 1999; 99: 53-6, 58, 60.
26. *Lozen Y.* Intraabdominal hypertension and abdominal compartment syndrome in trauma: pathophysiology and interventions. *AACN Clin Issues* 1999; 10: 104-12.
27. *Swartz C, Wick JM.* Abdominal packs: alternatives available. *Int J Trauma Nurs* 2002; 8: 18-20.
28. *Diebel L, Saxe J, Dulchavsky S.* Effect of intra-abdominal pressure on abdominal wall blood flow. *Am Surg* 1992; 58: 573-755.
29. *Walker J, Criddle LM.* Pathophysiology and management of abdominal compartment syndrome. *Am J Crit Care* 2003; 12: 367-71.
30. *Radaković S.* Prognošički značaj proinlatorskih citokina u proceni težine ishoda akutnog pankreatitisa. *Jugoslav Med Biochem* 2005; 24(4): 253-7.
31. *Mirković D, Ignjatović S, Majkić-Singh N, Ignjatović M.* Monitoring of biochemical parameters during experimental taurocholate induced acute necrotizing pancreatitis. *Jugoslav Med Biochem* 2000; 19(1): 123-5.
32. *Fabian TC.* Damage control in trauma: laparotomy wound management acute to chronic. *Surg Clin North Am* 2007; 87: 73-93.
33. *Orlando III R, Hartford C, Virginia AE, Portland Me, Lenworth MJ, Stadelmann KW*, et al. The Abdominal Compartment Syndrome. *Arch Surg* 2004; 139: pp.415-22.
34. *Cullen DJ, Coyle JP, Teplick R, Long MC.* Cardiovascular, pulmonary, and renal effects of massively increased intra-abdominal pressure in critically ill patients. *Crit Care Med* 1989; 17: 118-21.
35. *Friedlander MH, Simon RJ, Ivatury R, DiRaimo R, Machiedo GW.* Effect of hemorrhage on superior mesenteric artery flow during increased intra-abdominal pressures. *J Trauma* 1998; 45: 433-89.
36. *Diebel LN, Dulchavsky SA, Wilson RF.* Effect of increased intra-abdominal pressure on mesenteric arterial and intestinal mucosal blood flow. *J Trauma* 1992; 33: 45.
37. *De Waele JJ, Hoste EA, Malbrain ML.* Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome - a critical analysis *Crit Care* 2006; 10: R51.
38. *Malbrain ML.* Different techniques to measure intra-abdominal pressure (IAP): time for a critical re-appraisal. *Intensive Care Med* 2004; 30: 357-71.
39. *Jobna S, Taylor E, Brown C, Zimmerman G.* Abdominal compartment syndrome: does intra-cystic pressure reflect actual intra-abdominal pressure? A prospective study in surgical patients. *Crit Care* 1999; 3:135-8.
40. *Pleva L, Sir M, Mayzlik J.* Abdominal compartment syndrome in polytrauma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2004; 148(1): 81-4.
41. *De Waele JJ, Benoit D, Hoste E, Colardyn F.* A role for muscle relaxation in patients with abdominal compartment syndrome? *Intensive Care Med* 2003; 29: 332-332.
42. *Kopelman T, Harris C, Miller R, Arrillaga A.* Abdominal compartment syndrome in patients with isolated extraperitoneal injuries. *J Trauma* 2000; 49: 744-7.
43. *Balogh Z, Moore FA.* Intra-abdominal hypertension: not just a surgical critical care curiosity. *Crit Care Med* 2005; 33(2): p. 447-9.

Primljen 13. V 2009.
Revidiran 18. II 2010.
Prihvaćen 22. II 2010



A young soldier with syncope, shortness of breath and palpitations

Sincopa, nedostatak vazduha i palpitacije kod mladog vojnika

Zorica Mladenović*, Zdravko Mijailović*, Dragan Tavčiovski*, Radoje Ilić†, Siniša Rusović‡, Zoran Trifunović†, Radomir Matunović*

Military Medical Academy, *Clinic for Cardiology, †Clinic for Cardiac Surgery, ‡Clinic for Radiology, Beograd, Srbija

Abstract

Introduction. Coronary artery disease in people under 30 years is relatively uncommon, but once a disease occurs it brings a significant morbidity and psychological effects. **Case report.** We reported a 28-year-old patient presenting atypical symptoms after syncope and non-specific changes on electrocardiogram at admission. After noninvasive and invasive cardiology diagnostic procedures were made, we concluded that he had a subtotal tubular stenosis in proximal segment of the left anterior descending coronary artery. Myocardial revascularization was successfully performed 24-hour after coronary angiography with the left internal mammary thoracic artery graft on the left anterior descending coronary artery and the patient had a prompt and satisfactory postoperative recovery. **Conclusion.** This case indicates the importance of a careful evaluation of young adults even if they do not experience typical anginal symptoms or do not have multiple risk factors for cardiovascular diseases.

Key words: coronary disease; adult; age factors; diagnosis, differential; myocardial revascularization; treatment outcome.

Apstrakt

Uvod. Koronarna bolest je relativno retka kod bolesnika mlađih od 30 godina, ali za obolele iz ove starosne grupe nosi značajan morbiditet i psihosocijalne posledice. **Prikaz bolesnika.** Bolesnik, star 28 godina obratio se lekaru sa atipičnom simptomatologijom i nespecifičnim promenama u elektrokardiogramu. Nakon sprovedene neinvazivne i invazivne kardiološke dijagnostike zaključeno je da ima suptotalnu tubularnu stenozu prokismalnog segmenta prednje descendentne koronarne arterije. Potom, izvršena je hirurška revascularizacija miokarda graftom arterije maramarije interne na prednju descendentnu koronarnu arteriju, sa brzim i zadovoljavajućim postoperativnim oporavkom. **Zaključak.** Prikaz bolesnika ukazuje na značaj detaljne procene mladih bolesnika čak i ukoliko nemaju tipične anginozne tegobe i ne poseduju multiple rizike od kardiovaskularnih oboljenja.

Ključne reči: koronarna bolest; odrasle osobe; životno doba, faktori; dijagnoza, diferencijalna; miokard, revascularizacija; lečenje, ishod.

Introduction

Despite persistent progress in management strategies, coronary artery disease (CAD) remains a leading cause of mortality in the developed world with a continuous and predictable increase in the future¹. Recent reports of numerous investigators also suggest more frequent occurrence of CAD in population of young adults, but till now there have been no control trails in this cohort, and we are prone to exclude them from emergency departments before a careful evaluation.

Methods

A patient, 28-year-old soldier, was admitted to the hospital for further evaluation.

Before expression of any warning signs the patient was a soldier in infantry who had undergone through all examinations and regular trainings.

His symptoms had started five weeks before his arrival to our institution with palpitations, shortness of breath, fatigue and pain in lower extremities. He was hospitalized in a regional hospital where they at first had not verified any changes in electrocardiogram (ECG) and supposed that symptoms were consequences of pleuro-pericardial adhesions after viral infection.

One month later the patient was admitted again to emergency department of the regional hospital, after he had experienced a syncopal episode during a routine daily physical activity. Dynamic ECG alterations were observed during a serial ECG monitoring, elevation of ST segment up to 1 mm and

negative T waves from V2 to V5 leads, with normal cardiac enzymes during serial measurements, therefore the patient was transported to our institution with the same diagnosis.

After 24 hours normalization in ECG was observed without any alterations in repolarization. The neurologist was consulted immediately, thus any of acute neurological disorders, as cerebra vascular disturbances, autonomic nervous diseases, epilepsy, and abuse of psychoactive substances, were excluded.

Subsequently, the patient felt better with persistent complaints on chest pain in early morning lasting for 10 minutes followed by a spontaneous cessation. Chest pain was dull in quality without propagation, 3 from 10 in severity, and was not associated with diaphoresis, nausea, dizziness, lightheadedness, or a loss of consciousness.

Except for smoking up to 40 cigarettes per day during the past 13 years, we did not found any other positive risk factor for cardiovascular diseases including diabetes mellitus, hypertension, hiperlipemia, family history nor the presence of any systemic illness.

On physical examination the patient was not febrile, with blood pressure of 100/70 mmHg, and body mass index (BMI) in the range of normal values (23.8 kg/m²). Auscultation revealed regular breathing without wheezes, crackles, or bronchi. The patient had regular heart rhythm with an audible S1 and S2 with no gallops, rubs, murmurs; the abdomen was soft, nontender, and without any masses. No peripheral edema was present.

Electrocardiogram revealed sinus rhythm, frequency of 64/min, normal axis orientation, biphasic T waves from V2 to V6 (Figura 1). During a serial monitoring, ECG became normal with right bundle branch block (RBBB) incomplete, and without any changes in ST segment and T wave after 24 hours.

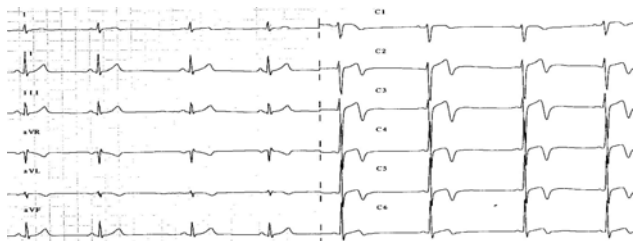


Fig. 1 – Electrocardiogram (ECG) of the patients at admission

In order to make a differential diagnosis with other also important states that could produce similar symptoms and results in ECG alterations we completed several non-invasive diagnostic procedures during the first 48 hours.

First transthoracic ECG was performed because it allowed an insight into the presence of any structural changes suggestive for pericarditis, some of congenital cardiomyopathies like hypertrophic or arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, valvular disorders and also assessment of global and regional contractile functions. The left ventricle had the normal endocavitary dimensions, preserved global and a regional contractile function, with ejection fraction (EF) 65%. The left atrium had a normal size, and we recognized a discrete prolaps of anterior mitral cusps, with unremarkable mitral regurgitation. The aortic valve was competent morphologically and functionally. The pericardium seemed to be more intensive without a sign of pericardial effusion. Also, the chest radiograph was normal for that age. Subsequently, we did laboratory investigations, including a complete blood count, coagulation profile, serum electrolyte panel, and renal function tests (including creatinine level), and immunological assays to make differential diagnosis of any type of vasculitis, antiphospholipid syndrome or the presence of some other systemic illnesses. Rheumatoid factor, antinuclear antibodies (ANA), antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), antiphospholipid antibodies, lipid status, and glucose were unremarkable. Only nonspecific markers of inflammation, C-reactive protein (CRP) (6.73 mg/L) and fibrinogen (4.4 g/L) were slightly elevated.

Also we performed 24-hours holter ECG monitoring to exclude some disturbances in rhythm, but it revealed an average heart rate 73/min, max frequency 132/min, min frequency 58/min, 2 atrial premature beat (APB).

After 48 hours because of very suggestive alterations in ECG and persistent complaints of chest pain in early morning hours indicative for unstable angina we decided to avoid possibly provocative and dangerous tests as ergometry or dobutamine stress echocardiography. We made a multislice computed tomography (MSCT) coronary angiography as it was already proven to be safe and accurate method in young population². It indicated remarkable atherosclerotic plaque beginning from a distal part of left main to proximal segment of the left anterior descending (LAD) coronary artery (Figure 2a and 2b).



Fig. 2 – Multislice computed tomography (MSCT) coronary angiography: a) left main and b) proximal part of left anterior descending coronary artery

Coronary arteriography, performed one day after, revealed the left main of regular length and without stenosis. Proximal segment of the LAD revealed ostial subtotal, tubular stenosis (Figure 3), medial and distal part of LAD had

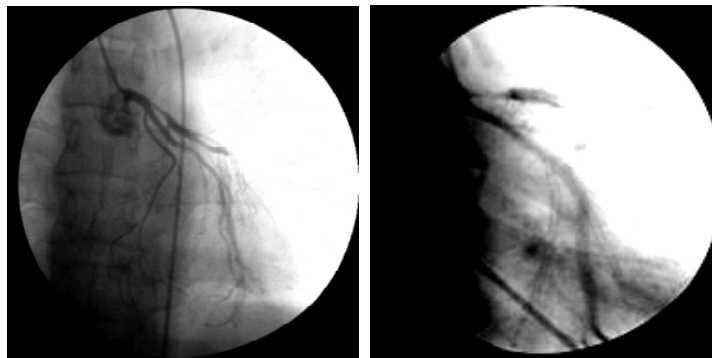


Fig. 3 – Coronary angiography: proximal left anterior descending coronary artery lesion

normal diameter without any stenosis. Repeated angiogram after the application of nitroglycerin revealed the same location and diameter of stenosis. The circumflex artery had a normal diameter without stenosis. The right coronary artery (RCA) was dominant and all the way through the artery without changes and stenosis.

Myocardial revascularization was successfully performed the following day with the left internal mammary thoracic artery graft (LIMA) on LAD and the patient had a prompt and satisfactory postoperative recovery.

Discussion

It is hard to establish the prevalence of CAD in young adults, because it is usually a silent process. The atheromatous process starts in early childhood. An investigation based on autopsy and histopathological analysis of atherosclerotic lesions among young adults who had died from various causes, revealed a high prevalence of atherosclerotic vulnerable plaques among young population and their association with conventional cardiovascular risk factors³.

Previous investigators reported a various risk profiles of this group of patients. Young adults with CAD usually have multiple risk factors. As it has been reported in several studies up to 90 percent of patients had more than one traditional risk factor for accelerated atherosclerosis^{4,5}.

According to the obtained results the most common identified risk factors for ischemic heart disease are male gender⁶, cigarette smoking⁶⁻⁹, obesity^{7,9}, dyslipidemia⁶⁻⁹ and to a lesser extent, systemic hypertension and diabetes^{6,7}. All of them, with the exception of gender, potentially are avoidable by physical or pharmacological means. Additionally, new risk factors for CAD like hyperhomocysteinemia and lipoprotein (a) and entirely unexplored areas like anger and psychosocial stress may have the same clinical implications in younger people^{10,11}.

Considering all conventional risk factors, our patient had only excessive smoking. In accordance with previous studies cigarette smoking seems to be an important and modifiable risk factor associated with premature atheroscle-

rosis¹²⁻¹⁵. Preventing the disease is probably the best way to improve results.

Indeed, premature CAD is a rapidly progressive form of atheromatous process. Angiographic findings are signifi-

cantly different in young adults with an increased prevalence of normal coronary arteries (up to 18%) and minor coronary artery abnormalities. Also, a single vessel disease was found in 38% of subjects in a coronary artery surgery study (CASS)¹⁶. These observational data emphasize the role of vulnerable plaques and plaque rupture as cause of acute presentation in younger people and the need to explore the mechanisms that could prevent conversion of stable plaques into unstable plaques.

In the presented case and in some previous reports¹⁷ it is crucial to emphasize the importance of careful evaluation within ST-T wave's changes during time. It is essential for making an appropriate differential diagnosis with other and also important conditions in young patients that demonstrate ST elevation that include normal patterns, early repolarization, pericarditis, hyperkalemia, pulmonary embolism, Brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.

In the presence or absence of atherosclerosis, young adults can experience myocardial infarction, because etiologic factors range from atherosclerosis, nonatherosclerotic coronary artery abnormalities, hypercoagulable states and adverse drug effects¹⁸.

Non-atheromatous coronary artery abnormalities as a cause of acute presentation in emergency department are quite rare, but until now there are several reports on congenital coronary artery anomalies, myocardial bridging, coronary artery dissection, coronary artery aneurysms and embolisation from septic vegetation of infected aortic valve, or paradoxical embolisation from right to left through a patent foramen ovale¹⁹⁻²².

During the past decade there was an increasing number of young subjects who experienced acute coronary syndrome due to cocaine abuse and its vasospastic component, a procoagulation effect and increased sympathetic activity²³.

Also, it is important to consider in a differential diagnosis a potential presence of hypercoagulable states caused by antiphospholipid syndrome, nephrotic syndrome, or even mutations of factor V Leiden.

Prognosis in this group of patients varies from report to report, but certainly they have better earlier prognosis in

comparison to older, but CAD in young population can carry a poor long-term prognosis with up to 30% mortality in a 15-year follow-up²⁴.

Better prognosis was found in patients who had single vessel coronary artery disease. Furthermore, revascularization was associated with better success rate and survival, hazards ratio of 0.51 for percutaneous coronary intervention and 0.68 for coronary artery bypass grafting in patients less than 45 years of age.

Conclusion

This case indicates the importance of a careful evaluation of young adults even if they do not experience typical original symptoms or do not have multiple risk factors for cardiovascular diseases.

Nevertheless, the illness carries a significant morbidity, psychological effects, and financial consequences for the person even if it occurs in young ages.

R E F E R E N C E S

1. Michaud CM, Murray CJ, Bloom BR. Burden of disease-implications for future research. *JAMA* 2001; 285(5): 535–9.
2. Henneman MM, Schuijf JD, van Werkhoven JM, Pundziute G, van der Wall EE, Jukema JW, et al. Multi-slice computed tomography coronary angiography for ruling out suspected coronary artery disease: what is the prevalence of a normal study in a general clinical population? *Eur Heart J* 2008; 29(16): 2006–13.
3. McGill HC Jr, McMahan CA, Zieske AW, Tracy RE, Malcom GT, Henderick EE, et al. Association of coronary heart disease risk factors with microscopic qualities of coronary atherosclerosis in youth. *Circulation* 2000; 102(4): 374–9.
4. Hoit BD, Gilpin EA, Henning H, Maisel AA, Dittrich H, Carlisle J, et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets. *Circulation* 1986; 74(4): 712–21.
5. al-Koubaisy OK, Mehdi RS, Arem FD, Ahmed IT. Cine angiographic findings in young Iraqi men with first acute myocardial infarction. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1990; 19(2): 87–90.
6. Kelly ME, De Laria GA, Najafi H. Coronary artery bypass surgery in patients less than 40 years of age. *Chest* 1988; 94(6): 1138–41.
7. Choudhury L, Marsh JD. Myocardial infarction in young patients. *Am J Med* 1999; 107: 254–61.
8. Robrer-Gubler I, Niederhauser U, Turina MI. Late outcome of coronary artery bypass grafting in young versus older patients. *Ann Thorac Surg* 1998; 65: 377–82.
9. Perek B, Jemielity M, Urbanowicz T, Misterski M, Dyszkiewicz W. Clinical profile of patients aged 40 and younger undergoing coronary artery bypass grafting. *Pol Merkur Lekarski* 2005; 18: 516–20.
10. Foody JM, Milberg JA, Robinson K, Pearce GL, Jacobsen DW, Sprecher DL. Homocysteine and lipoprotein(a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 493–9.
11. Iribarren C, Sidney S, Bild DE, Liu K, Markovitz JH, Roseman JM, et al. Association of hostility with coronary artery calcification in young adults: the CARDIA study.
12. Walker NJ, Sites FD, Shofer FS, Hollander JE. Characteristics and outcomes of young adults who present to the emergency department with chest pain. *Acad Emerg Med* 2001; 8(7): 703–8.
13. Panagiotakos DB, Rallidis LS, Pitsavos C, Stefanadis C, Kremastinos D. Cigarette smoking and myocardial infarction in young men and women: a case-control study. *Int J Cardiol* 2007; 116(3): 371–5.
14. Hozawa A, Houston T, Steffes MW, Widome R, Williams OD, Iribarren C, et al. The association of cigarette smoking with self-reported disease before middle age: the coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *Prev Med* 2006; 42(3): 193–9.
15. Mukherjee D, Hsu A, Moliterno DJ, Lincoff AM, Goormastic M, Topol EJ. Risk factors for premature coronary artery disease and determinants of adverse outcomes after revascularization in patients < or =40 years old. *Am J Cardiol* 2003; 92(12): 1465–7.
16. Zimmerman FH, Cameron A, Fisher LD, Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26(3): 654–61.
17. Snider RL, Pai RK, Kusumoto FM. The importance of the evolution of ST-T wave changes for differentiating acute pericarditis from myocardial ischemia. *Cardiol Rev* 2004; 12(3): 138–40.
18. Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. *Postgrad Med J* 2005 81(962): 741–5.
19. Valtonen V, Kuikka A, Syrjanen J. Thromboembolic complication in bacteremic infections *Eur Heart J* 1993; 14(suppl K): 20–3.
20. Dagalp Z, Pamir G, Alpman A, Omurlu K, Erol C, Oral D. Coronary artery aneurysms. Report of two cases and review of the literature. *Angiology* 1996; 47(2): 197–201.
21. Egred M, Patel JC, Walton S. Impending paradoxical embolism. *Circulation* 2001; 103: 113–14e.
22. Mohlenkamp S, Hort W, Ge J, Erbel R. Update on myocardial bridging. *Circulation* 2006; 106: 2616–22.
23. Lange RA, Hills CD. Cardiovascular complications of cocaine use. *N Engl J Med* 2001; 345: 351–8.
24. Cole JH, Miller JJ III, Sperling LS, Weintraub WS. Long-term follow-up of coronary artery disease presenting in young adults. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 521–8.

Received on January 12, 2010.

Revised on February 2, 2010.

Accepted on March 22, 2010.



Triple Björk-Shiley valve – more than 30 years of asymptomatic functioning: to the memory of late Academic Prof. Isidor Papo and the 45th anniversary of the first valve implantation in Yugoslavia

Istovremena implantacija trostruke Björk-Shiley valvule – više od 30 godina uspešnog funkcionisanja: u znak sećanja na akademika prof. Isidora Papa i 45. godišnjicu prve implantacije mehaničke veštačke valvule u Jugoslaviji

Mirjana Krotin*, Jelisaveta Milenkovic Krotin**, Marija Zdravković*

*Clinical Hospital Center “Bežanijska kosa”, Department of Cardiology, Belgrade, Serbia, ** Clinical Center of Serbia, Institute of Cardiovascular Diseases, Belgrade, Serbia

Abstract

Introduction. The Björk-Shiley Delrin (BSD) tilting disc heart valve was first clinically used in 1969. A triple BSD valve replacement has not been quite common, because of high postoperative risk and complications, but there have been several cases with different postoperative course. The first implantation of artificial valve in Yugoslavia was done by Prof. Isidor Papo, in 1965. **Case report.** We presented patient with more than 30 years of successful triple (aortic, mitral and tricuspid) BSD valve functioning. This is a rare case of a triple BSD valve long-term functioning and, as far as we know, the case of the longest period of successful functioning of the triple BSD valves. In March 1977, a 34-year-old female with severe congestive heart failure of the New York Heart Association (NYHA) functional class IV was admitted to the Military Medical Academy, Belgrade, for triple valve (aortic, mitral and tricuspid) surgery with BSD mechanical valves. Complicated surgery was done well. Sixteen months later the patient was diagnosed with infective endocarditis caused by *Enterobacter* spp. that was isolated from blood cultures. The patient was successfully cured. After that the patient had no cardiovascular symptoms and regular physical and echocardiographic examinations used to reveal satisfactory cardiovascular function. The patient died more than 30 years after the surgery due to a terminal phase of uterine carcinoma. **Conclusion.** Although BSD valves were withdrawn from clinical use long time ago, there are still some rare cases of their successful functioning, mostly due to the precise surgical technique and regular follow-up by the cardiologists.

Key words:

rheumatic fever; heart valve diseases; cardiac surgical procedures; treatment outcome; survival.

Apstrakt

Uvod. Istovremena ugradnja tri veštačke valvule ne sreće se često u kliničkoj praksi, pre svega zbog kompleksnosti hirurškog zahvata i mogućih postoperativnih komplikacija. Profesor Isidor Papo ubraja se u kardiohirurge svetskog renomea koji je istovremenu implantaciju tri veštačke valvule uspešno uradio kod velikog broja bolesnika, po čemu je i danas poznat u kardiohirurškim krugovima širom sveta. **Prikaz bolesnika.** U radu je prikazana bolesnica sa dugogodišnjim (preko 30 godina) uspešnim funkcionisanjem tri istovremeno implantirane veštačke Björk-Shiley Delrin (BSD) valvule (na mitralnoj, aortnoj i trikuspidnoj poziciji). Ovo je redak slučaj, a po našim saznanjima ujedno i slučaj najdužeg funkcionisanja tri veštačke BSD valvule opisan u literaturi. Marta 1977. godine, u Vojnomedicinsku akademiju primljena je 34-godišnja bolesnica sa znakovima teške kongestivne srčane insuficijencije New York Heart Association (NYHA) klase IV radi planirane implantacije tri veštačke valvule (na aortnoj, mitralnoj i trikuspidnoj poziciji). Kardiohirurška intervencija protekla je bez komplikacija. Nakon 16 meseci bolesnica je lečena zbog infektivnog endokarditisa, uz izolaciju *Enterobacter* spp. u hemokulturi. Nakon uspešnog izlečenja bolesnica je otpuštena. U daljem periodu bolesnica nije imala nikakvih kardioloških tegoba, a na kardiološkim kontrolama, koje su rađene dva puta godišnje, nalazi su bili uredni. Umrkla je u terminalnoj fazi karcinoma endometrija sa metastazama, posle više od 30 godina od operacije. **Zaključak.** Iako su BSD valvule povučene iz upotrebe i zamenjene modernijim mehaničkim valvulama, prikazana bolesnica pokazuje da su odlična hirurška tehnika implantacije valvula i redovno kardiološko praćenje bolesnika omogućili vrlo dugačak period funkcionisanja tri mehaničke BSD valvule bez kardioloških komplikacija.

Ključne reči:

reumatska groznica; zalisci srca, bolesti; hirurgija, kardijalna, procedure; lečenje, ishod; preživljavanje.

Introduction

The Björk-Shiley Delrin (BSD) tilting disc heart valve was first used clinically in 1969¹. Triple BSD valve replacement was not quite common, because of high postoperative risk and complications, but there have been several cases with different postoperative course^{2,3}. Although BSD valve provided a low-profile, quiet prosthesis with excellent hemodynamics, complications such as embolism, valve thrombosis, reoperations and deaths with the highest incidences during the first postoperative year led to its replacement with convexo-concaved Björk-Shiley valve and to final market withdrawal of Björk-Shiley valve in 1987^{1,4}.

The first implantation of artificial valve in Yugoslavia was done by Prof. Isidor Papo, in 1965, 45 years ago⁵. A surgical team led by Prof. Papo, did implantation of artificial valves in more than 2 800 patients within the next 15 years. Triple valve surgery (aortic, mitral and tricuspid position) with implantation of artificial valves was done in 100 patients^{6,7}. Simultaneous implantation of artificial valves on aortic, mitral and tricuspid position was done in 36 patients. This is an impressive number of surgical procedures, as tricuspid position is not suitable for artificial valve implantation⁸.

Case report

In March 1977, a 34-year-old female, social worker in a school for retarded children, was admitted to the Military Medical Academy in Belgrade for triple valve (aortic, mitral and tricuspid) surgery with BSD mechanical valves. The patient had a history of acute rheumatic fever at the age of five followed by its recurrences at the age of 15 and 17 years. At that time mitral and aortic valve disease had already been formed and transitory atrial fibrillation was present. A year and a half before the hospitalization the patient got symptoms and signs of heart failure with shorter breath, dyspnea on effort and fatigue and two months before the hospitalization she got edema of the legs and stomach. Preoperative physical examination with phonocardiography and heart catheterization revealed aortic and mitral stenosis and insufficiency and tricuspid stenosis with adhesive pericarditis. She had severe congestive heart failure, the New York Heart Association (NYHA) functional class IV. Electrocardiographic examination revealed permanent atrial fibrillation and right bundle branch block with ST depression in V4 to V6 followed by biphasic T waves. A cardiosurgical board proposed triple valve surgery and the patient gave her informed consent.

In April 1977, after cardiological preoperative preparation, triple BSD valve surgery was done at aortic (No 23), mitral (No 31) and tricuspid (No 31) position with concomitant pericardiectomy. It was the first case of triple valve surgery in the region of Balkan, done by the most experienced cardiosurgeon in this region, Prof. Isidor Papo. During postoperative course the patient had transient heart failure, which was successfully treated and the patient left hospital asymptomatic with anticoagulant therapy.

Sixteen months later the patient got elevated body temperature with clinical signs of infective endocarditis. The pa-

tient was admitted to the hospital. *Enterobacter* spp. was isolated in the specimens of blood and urine, approving the diagnosis of endocarditis. The patient got a prolonged combined antibiotic therapy, with good clinical reaction and left the hospital 6 weeks later, completely cured. After that the patient had regular twice a year cardiological examination with echocardiography, always considered satisfying. The patient went back to work and normal life activities. By the end of 2004 the patient was again admitted to the hospital for elective extensive operation of cancer of the uterus. The patient had no cardiovascular symptoms, physical examination revealed satisfactory cardiovascular function. Transesophageal echocardiography revealed no pathological changes on all the three BSD valves (Figures 1 and 2).

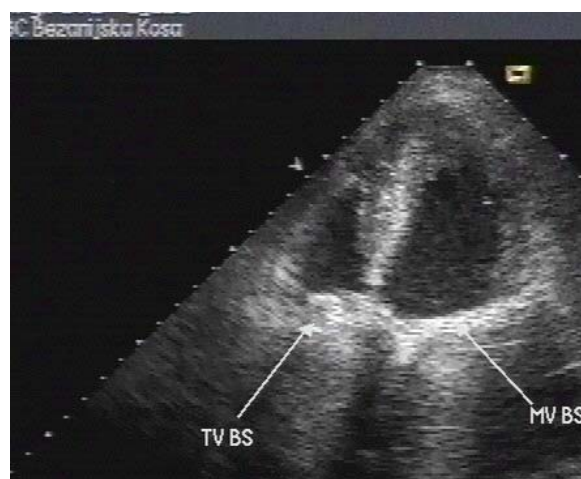


Fig. 1 – Björk Shiley valves in the mitral and tricuspid position – transthoracic echocardiography apical four-chamber view

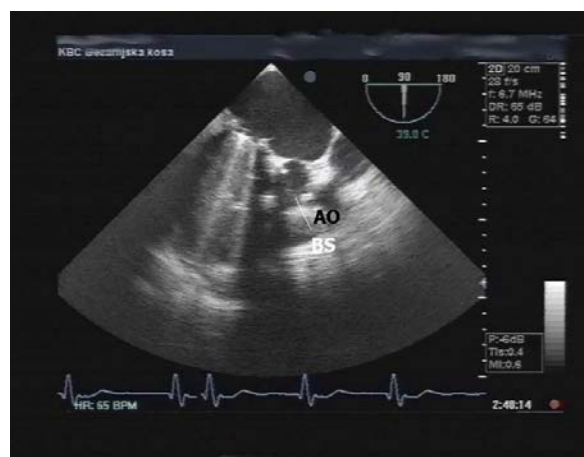


Fig. 2 – Björk Shiley valves in the aortic position – transoesophageal echocardiography

The patient successfully passed through this surgery, with no cardiovascular complications and after that the patient received radiotherapy. She died at the end of 2007 in the terminal stage of malignant disease with pulmonary carcinomatosis. Within more than 30 years of postoperative period there were no symptoms or clinical and echocardiographic signs of BSD valves malfunction.

Discussion

We presented patient with more than 30 years of successful triple (aortic, mitral and tricuspid) BSD valve functioning. This is a rare case of a triple BSD valve long-term functioning and, as far as we know, the case of the longest period of successful functioning of the triple BSD valves.

The BSD prosthetic heart valve was widely used from 1969 through 1981¹. Delrin, the disk material used for early valves, was highly resistant to wear and with a predicted durability of more than 50 years⁹. Unfortunately, several reports of shrinkage and deformation of Delrin disc, embolism and valve thrombosis were reported, which resulted in failure of the Björk-Shiley prosthesis¹⁰. On the other hand, there have also been several case reports on patients with a long-lasting and successful functioning of BSD prosthetic valves, for more than 20 years, but only a few cases of triple BSD valve functioning without complications for a long time^{3,6}.

The presented patient had a triple BSD valves with a life of approximately one billion and 122 million cycles for each valve during 30 years, assuming the patient's average heart rate of 70 beats/min. This is much longer than the estimated optimal time - 140 millions cycles^{11,12}.

The anticoagulant-related hemorrhage has been reported to be the single most common valve-related complication (1.4/100 patient-years) and the most common valve-related cause of death (0.3/100 patient-years)¹³. Fortunately, this was not the case with the presented patient, who success-

fully used anticoagulants for more than 30 years and passed through difficult surgery and radiotherapy treatment for malignant disease. There have been only two reports of mechanical failure due to inlet strut fracture in the literature and in a large study of more than 3,300 patients no mechanical failures among the standard BSD valve were described^{1,13}. Disc wear could appear during the time, but it is usually not related to abnormal valve opening or closing although increased regurgitation might occur¹³. Larger prostheses, in general, showed greater disc wear than smaller ones, but in our case BSD valves size was not quite small. Another important life-threatening complication of BSD valve at tricuspid position is related to the obstruction of tricuspid prosthesis by tissue ingrowth and several studies have not recommended the use of these valves in tricuspid position or even suggested prophylactic removal of BSD valves¹³. A long postoperative period without complication in our patient could be explained by an excellent surgical technique performed by one of the most famous surgeons in this region of Europe, Prof. Isidor Papo, as well as minucious clinical follow-up by the cardiologists and optimal INR regulation.

Conclusion

Although BSD valves were withdrawn from clinical use long time ago, there are still some rare cases of their successful functioning, mostly due to a precise surgical technique and regular follow-up by the cardiologists.

R E F E R E N C E S

1. *Wieting DW*. The Björk-Shiley Delrin tilting disc heart valve: historical perspective, design and need for scientific analyses after 25 years. *J Heart Valve Dis* 1996; 5(Suppl 2): S157-68.
2. *Jindani A, Neville EM, Venn G, Williams BT*. Paraprosthesis leak: a complication of cardiac valve replacement. *J Cardiovasc Surg* 1991; 32(4): 503-8.
3. *Bortolotti U, Faggian G, Mazzuco A, Stellin G, Gallucci V*. Thrombotic obstruction of aortic, mitral, and tricuspid Björk-Shiley prostheses in the same patient. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1986; 34(3): 196-7.
4. *Blot WJ, Ibrahim MA, Ivey TD, Acheson DE, Brookmeyer R, Weyman A*, et al. Twenty-five-year experience with the Björk-Shiley convexoconcave heart valve: a continuing clinical concern. *Circulation* 2005; 111(21): 2850-7.
5. *Gažević N, Maodus S*, editors. Military encyclopedia. 2nd ed. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 1975. p. 367. (Serbian)
6. *Papo I, Sokolić J, Martinović N, Albreht M, Jablanov J, Marenović T*, et al. Surgical treatment of acquired heart valve defects by replacement or correction of valves in open heart surgery. Report on 2,800 surgically treated patients. *Vojnosanit Pregl* 1981; 38(6): 440-3. (Serbian)
7. *Papo I, Albreht M, Martinović N, Sokolić J, Marenović T*. Cardiac valve replacement: Experience in 2400 patients. *Cardiovasc Dis* 1981; 8(1): 7-14.
8. *Weerasena N, Spyt TJ, Pye M, Bain WH*. Clinical evaluation of the Björk-Shiley disc valve in the tricuspid position. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990; 4(1): 19-23.
9. *Mazzuco A, Morea P, Milano A, Bortolotti U*. Concentric wear of the Delrin disc of a Björk-Shiley prosthesis: an uncommon cause of prosthetic incompetence. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107(1): 318-9.
10. *Aoyagi S, Tayama K, Tayama E, Fukunaga S, Akashi H, Kawara T*, et al. Concentric wear of the Delrin disc in a Björk-Shiley heart valve prosthesis: report of two cases. *Surg Today* 1999; 29(10): 1115-9.
11. *De Cicco G, Coletti G, Fucci C, Lorusso R*. Björk-Shiley Delrin prosthesis: 31 years of durability (and beyond). *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29(3): 411.
12. *Clark RE, Swanson WM, Kardos JL, Hagen RW, Beauchamp RA*. Durability of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 1978; 26(4): 323-35.
13. *Lindblom D, Björk VO, Semb BK*. Mechanical failure of the Björk-Shiley valve. Incidence, clinical presentation, and management. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92(5): 894-907.

Received on February 22, 2010.

Accepted on March 1, 2010.



Penetrantna povreda pluća i multiple povrede donjih ekstremiteta izazvanih gelerima avionske bombe

Penetrating injury of the lungs and multiple injuries of lower extremities caused by aircraft bombs splinters

Zoran Golubović*, Vojkan Stanić[†], Srbobran Trenkić[‡], Predrag Stojilković*,
Goran Stevanović[‡], Aleksandar Lešić[§], Ivan Golubović*, Dragan Milić[‡],
Aleksandar Višnjic*, Stevo Najman*

Klinički centar Niš, *Klinika za ortopediju i traumatologiju, [‡]Hirurška klinika, Niš, Srbija;

[†]Vojnomedicinska akademija, Klinika za grudnu hirurgiju, Beograd, Srbija;

[§]Klinički centar Srbije, Klinika za ortopediju i traumatologiju, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Povrede nanete fragmentima avionskih bombi izazivaju teška oštećenja ljudskog organizma. Karakterišu se obilnim razaranjem pogođenog tkiva i organa, primarnom kontaminacijom polimorfnom bakterijskom florom i izmenjenom reaktivnošću organizma. Zbog velikog broja fragmenata može biti povređeno više organa i organskih sistema (grudni koš, trbuh, glava i ekstremiteti). **Prikaz bolesnika.** Bolesnik, star 41 godinu, ranjen je gelerima avionske bombe u grudni koš, levu potkolenicu, oba stopala, trbuh i glavu. Povreda grudnog koša zbrinuta je levom torakotomijom i atipičnom resekcijom pluća. Rane na glavi, trbušnom zidu, potkolenici i stopalima primarno su obrađene. Zbog velike destrukcije koštanog tkiva desnog stopala i nemogućnosti rekonstrukcije urađena je giljotinska amputacija desne potkolenice. Defekt na levoj potkolenici pokriven je slobodnim transplantatom prema Tirsch-u, a defekt u predelu levog stopala reznjem *dorsalis pedis*.

Abstract

Introduction. Injuries caused by aircraft bombs cause severe damages to the human body. They are characterized by massive destruction of injured tissues and organs, primary contamination by polymorph bacterial flora and modified reactivity of the body. Upon being wounded by aircraft bombs projectiles a victim simultaneously sustains severe damages of many organs and organ systems due to the fact that a large number of projectiles at the same time injure the chest, stomach, head and extremities. **Case report.** We presented a patient, 41 years of age, injured by aircraft bomb with hemo-pneumothorax and destruction of the bone and soft tissue structures of the foot, as well as the treatment result of such heavy injuries. After receiving thoracocentesis and short reanimation, the patient underwent surgical pro-

cedure. The team performed thoracotomy, primary treatment of the wound and atypical resection of the left lung. Thoracic drains were placed. The wounds on the lower leg and feet were treated primarily. Due to massive destruction of bone tissue of the right foot by cluster bomb splinters, and impossibility of reconstruction of the foot, guillotine amputation of the right lower leg was performed. Twelve days after the wounding caused by cluster bomb splinters, soft tissue of the left lower leg was covered by Tirsch free transplantant and the defect in the area of the left foot was covered by *dorsalis pedis* flap. The transplant and flap were accepted and the donor sites were epithelized. Twenty-six days following the wounding reamputation was performed and amputation stump of the right lower leg was closed. The patient was given a lower leg prosthesis with which he could move. **Conclusion.** Upon being wounded by aircraft

Ključne reči:

eksplozije; vazduhoplovstvo; rat; povrede, multiple; toraks, povrede; povrede, otvorene; stopalo, povrede; hirurgija, operativne procedure; lečenje, ishod; amputacija; transplantacija kože.

cedure. The team performed thoracotomy, primary treatment of the wound and atypical resection of the left lung. Thoracic drains were placed. The wounds on the lower leg and feet were treated primarily. Due to massive destruction of bone tissue of the right foot by cluster bomb splinters, and impossibility of reconstruction of the foot, guillotine amputation of the right lower leg was performed. Twelve days after the wounding caused by cluster bomb splinters, soft tissue of the left lower leg was covered by Tirsch free transplantant and the defect in the area of the left foot was covered by *dorsalis pedis* flap. The transplant and flap were accepted and the donor sites were epithelized. Twenty-six days following the wounding reamputation was performed and amputation stump of the right lower leg was closed. The patient was given a lower leg prosthesis with which he could move. **Conclusion.** Upon being wounded by aircraft

bomb splinters, the injured person sustains severe wounds of multiple organs and organ systems due to simultaneous injuries caused by a large number of projectiles. It is necessary to take care of the vital organs first because they directly threaten the life of the wounded patient. Despite adequate surgical treatment of war wounds of the feet, because of massive defect of bone and soft tissue, amputation may be the only rational solution of the treatment. The resection

of the lung may be successful method for the severe destruction of the lung.

Key words:
explosions; aircraft; war; multiple trauma; thoracic injuries; wounds, penetrating; leg injuries; surgical procedures, operative; treatment outcome; amputation; skin transplantation.

Uvod

Savremeno naoružanje karakterišu projektili velike početne brzine i ogromne razorne moći, zbog čega dovode do znatne destrukcije tkiva. Povrede nanete fragmentima avionskih bombi (geleri) spadaju u posebno teške povrede jer, pored velike destrukcije tkiva, dovode do povređivanja većeg broja organa i tkiva, tako da su uvek multiple (politrauma). Najčešće se povređuju donji ekstremiteti, a zatim trbuh, grudni koš i glava¹. Stanje povređenog je vrlo teško i karakteriše se znacima traumatskog i/ili hemoragičnog šoka i vitalnom ugroženošću, što je posebno izraženo kada su povređeni organi trbuha i grudnog koša i glava.

Ratne rane stopala i potkolenice najčešće su uzrokovane dejstvom minske eksplozivnih sredstava, a znatno ređe dejstvom kasetnih i avionskih bombi. Ove povrede praćene su teškim razaranjem koštanih i mekotičnih struktura stopala i potkolenica i masivnom kontaminacijom polimorfnom bakterijskom florom, što uslovljava neizvesnu prognozu. Ukoliko stopalo nije traumatski amputirano u momentu eksplozije i ranjavanja, rane na stopalu su veoma teške, sa kominutivnim prelomima kostiju stopala i defektom koštanog i mekog tkiva stopala^{2,3}. Deformiteti stopala koji ostaju nakon povreda neretko ostavljaju trajni invaliditet.

Najčešći faktor povređivanja stopala je eksplozija mine kod 66,6% slučajeva⁴. Tokom rata u Iraku povrede ekstremiteta bile su zastupljene kod 39,5%, od čega povrede donjih ekstremiteta kod 25,8%, a povrede stopala i skočnog zgloba kod 12,4% slučajeva⁵. Učestalost povreda stopala u toku ratnih dejstava na prostorima predhodne Jugoslavije iznosila je 13,4%. Od ukupnog broja povreda stopala lečenje kod 59% slučajeva završilo se amputacijom ekstremiteta⁶.

Ratne povrede grudnog koša čine približno 10% ukupnog povređivanja^{7,8}. Oko 90% ovih povreda su penetrantne povrede koje su praćene lezijom intratorakalnih organa i struktura. Među penetrantnim povredama u dve trećine povređeni su srce, veliki krvni sudovi i hilus pluća, uglavnom sa brzim smrtnim ishodom na mestu povređivanja zbog iskrvarjenja^{9,10}.

Povrede pluća sporije ugrožavaju život povređenog i to pruža mogućnost za njihovo uspešno zbrinjavanje. Ove povrede čine dominantnu kategoriju među povređenima koji stignu živi do mesta gde im se može pružiti adekvatna medicinska pomoć. Ova grupa povređenih u najvećem procentu biva uspešno izlečena nakon pružene hirurške pomoći. Penetrantne povrede pluća dobijaju na težini kada su u sklopu ratne

politraume, kao što su destrukcije zida grudnog koša, povrede dijafragme i susednih organa ili udaljenih delova tela^{7,8}.

U kliničkoj slici dominiraju znaci teškog hemoragičnog šoka i akutne respiratorne insuficijencije različitog intenziteta. Stepenn izraženosti kliničkih manifestacija zavisi od težine povrede i od vremena proteklog od ranjavanja do njenog zbrinjavanja. Uobičajeni simptomi i znakovi penetrantnih povreda pluća su bledilo, dispneja, cijanoza, hemoptizije, različiti oblici poremećaja svesti, nemir, niska tenzija i ubrzan puls, hipoksemija i slično.

U dijagnostičkom i terapijskom pogledu ove povrede predstavljaju stanja koja indikuju hitno preduzimanje lečenja bez predhodno izvršenih posebnih dijagnostičkih procedura. Razlog za takav stav određuju mehanizam ranjavanja, težina povrede i stanje povređenih.

Cilj rada bio je da se prikaže bolesnik ranjen gelerima avionske bombe u predelu grudnog koša, stopala, potkolenica, trbuha i glave, način zbrinjavanja ovako teškog ranjenika sa hematopneumotoraksom i destrukcijom koštanih i mekotičnih struktura stopala i rezultat lečenja.

Prikaz bolesnika

Bolesnik, star 41 godinu, ranjen je gelerima avionske bombe za vreme NATO bombardovanja naše zemlje 1999. godine. Zadobio je povrede u predelu grudnog koša, stopala, potkolenica, trbuha i glave. Nakon ranjavanja primljen je u Klinički centar u Nišu u veoma teškom stanju, sa znakovima hemoragičnog šoka, niskom tenzijom i pomućenjem svesti, bled, orošen hladnim znojem, hladne periferije, lividan, dispnojičan.

Pri prijemu, na levoj strani grudnog koša konstatovana je eksplozivna penetrantna rana prečnika 3 × 3 cm. Disanje sa leve strane bilo je oslabljeno. Na prednjem trbušnom zidu viđena je manja površna nepenetrantna rana. U predelu srednje trećine leve potkolenice, sa spoljašnje strane bila je prisutna velika eksplozivna rana trouglastog oblika, dimenzija 12 × 8 cm, koja je obilno krvarila. U predelu dorzuma i tabana desnog stopala postojale su dve velike rane koje su krvarile. U predelu spoljašnje strane levog stopala bila je prisutna velika eksplozivna rana (slika 1).

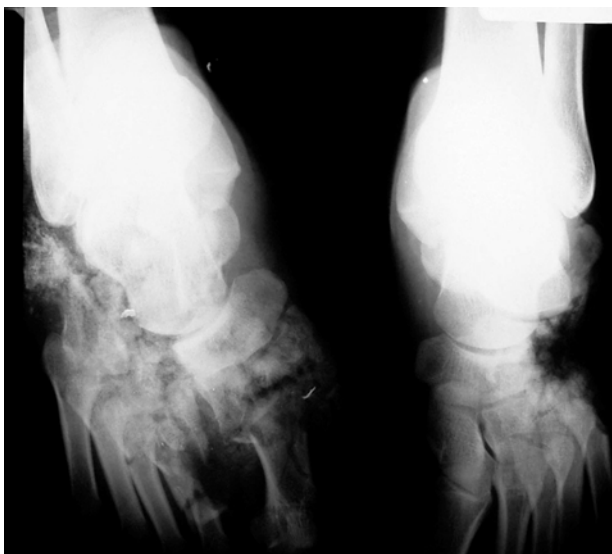
Na radiografiji grudnog koša zapaženi su znakovi hematopneumotoraksa sa leve strane i senka gelera u gornjem delu levog plućnog krila (slika 2). Na rendgenskim snimcima stopala bila je prisutna konkvasacija kostiju desnog stopala u većem stepenu i levog u manjem (slika 3).



Sl. 1 – Stanje oba stopala po prijemu nakon ranjavanja gelerima avionske bombe



Sl. 2 – Radiografija grudnog koša: hematopneumotoraks levo i metalno strano telo u vrhu pluća (geler)



Sl. 3 – Radiografija oba stopala: masivna koštana destrukcija desnog stopala

Sprovedene su mere intenzivne reanimacije i urađena je drenaža levog pleuralnog prostora pri čemu je dobijeno oko 600 mL krvi i vazduh. Odmah se pristupilo levoj torakotomiji. Nađena je destrukcija anteriornog segmenta gornjeg režnja pluća koji je obilno krvario. Izvršena je atipična resekcija pluća kojom je lezija pluća uspešno zbrinuta (slika 4). Rane na glavi, trbušnom zidu, potkolenici i stopalima primarno su obrađene. Bolesnik je dobio antitetanusnu (AT) zaštitu.



Sl. 4 – Radiografija grudnog koša: stanje nakon leve torakotomije sa dva cevasta drena u pleuralnom prostoru

Stanje u neposrednom postoperativnom toku bilo je stabilno, disanje čujno obostrano, levo, pri vrhu pluća, slabije. Na oba torakalna drena dobijala se manja količina sukrvičavog sadržaja i po koji mehirić vazduha. Povređeni je povremeno iskašljavao sukrvičav ispljuvak. Kontrolna radiografija grudnog koša pokazala je urednu reekspanziju i transparentnost pluća. Diureza je bila 700 mL/24h. Telesna temperature bila je normalna. Zavoj u predelu rana na potkolenici i stopalima bio je nakvašen krvavim sadržajem, više na desnom stopalu. Četiri dana nakon torakotomije drenovi su odstranjeni.

Zbog velike destrukcije koštanog tkiva desnog stopala i nemogućnosti njegove rekonstrukcije urađena je giljotinska amputacija desne potkolenice. Na levom stopalu izvršena je revizija i ponovni debridman rana.

Dvanaest dana nakon ranjavanja defekt kože na levoj potkolenici pokriven je slobodnim transplantatom prema Tirsch-u, a defekt u predelu levog stopala režnjem *dorsalis pedis*.

Transplantati i režanj prihvaćeni su, a davajuće regije epitelizirale su. Dvadeset i šest dana nakon ranjavanja urađena je reamputacija i definitivno zatvaranje amputacionog patrljka desne potkolenice (slika 5).



Sl. 5 – Stanje donjih ekstremiteta po završenom lečenju

Po saniranju rana bolesnik je otpušten iz klinike sa preporukom da nastavi sa fizikalnom terapijom zbog otežanog hoda i ograničene pokretljivosti u levom skočnom zglobu. Na kontrolnom pregledu posle dva meseca povređeni se dobro osećao i kretao se uz pomoć potkolene proteze. Bio je vidljivo zadovoljavajući oporavak.

Diskusija

Prikazani bolesnik imao je tipičnu politraumu izazvanu dejstvom fragmenata avionske bombe, praćenu povredama donjih ekstremiteta i grudnog koša i u manjoj meri, trbušnog zida i poglavine. Ova politrauma zahtevala je odgovarajući pristup u dijagnostici i zbrinjavanju. Važeći stav je da se nakon preduzetih reanimacionih mera najpre zbrinu povrede koje vitalno ugrožavaju povređenog. U ovom slučaju bila je to penetrantna povreda pluća praćena hematopneumotorakom. Hitnom torakotomijom zbrinuta je povreda pluća, a kasnije se pristupilo zbrinjavanju povreda donjih ekstremiteta, poglavine i prednjeg trbušnog zida.

Povrede stopala su česte kod multiplih povreda koje su izazvane gelerima avionskih bombi. Prva pomoć kod strelnih preloma kostiju stopala obuhvata previjanje rane sterilnim ili čistim zavojem i imobilizaciju povređenog ekstremiteta. Pri prijemu u bolnicu neophodno je detaljno pregledati povređeni ekstremitet bez anestezije, ali pri dobrom osvetljenju, notirati sva oštećenja mekog tkiva, neurološke ispade i vaskularne povrede. Eksploracija rane izvodi se u operacionoj sali u adekvatnoj anesteziji uz primenu turnikea. Rane se obilno is-

piraju fiziološkim rastvorom. Pri obradi rana na stopalu potrebna je relativno štedljiva ekscizija mekog tkiva. Ekcidira se samo oštećena koža. Sva vitalna koža stopala mora se sačuvati, jer ona predstavlja dragoceno tkivo na stopalu. Eksciziju nekrotičnog tkiva ratne rane stopala treba obaviti po svim principima ratne hirurške doktrine. Na stopalu su najbolje uzdužne incizije između glava metatarzalnih kostiju². Glavni krvni sudovi koji krvare moraju se podvezati, dok se krvarenje iz malih krvnih sudova može zaustaviti potiskivanjem tamponima natopljenim u topli fiziološki rastvor¹¹. Oštećeni nervi se označavaju, ali se, takođe, ne šiju primarno. Povređene tetive se ekcidiraju do zdravog, ali se ne šiju primarno. Slomljene kosti očiste se obilnim ispiranjem i kiretiranjem. Pri obradi koštanog tkiva stopala treba biti radikalna i racionalna, omogućavajući kvalitetnu primarnu obradu rane. Obimne koštane sekvestrektomije mogu da naruše koštanu arhitekturu stopala i da dovedu do potpuno afunkcionalnog stopala, kada je amputacija jedino rešenje¹². Amputiraju se samo nepovratno oštećeni prsti. Ako je to neophodno kosti se spajaju Kiršnerovim iglama. Svu vitalnu kožu, čak i oštećene prste, treba sačuvati³. Nakon primarne obrade ratne rane stopala, spoljna fiksacija predstavlja metodu izbora u stabilizaciji polomljenih kostiju stopala. Spoljna fiksacija omogućava nesmetanu negu rane i izvođenje naknadnih operativnih zahvata u cilju pokrivanja koštanih i mekotkivnih defekata slobodnim kožnim transplantatima ili režnjevima. Nakon primarne obrade rane, rana se ostavlja otvorena i pokriva jednim dobro rastresitim slojem gaze. Ekstremitet se podiže da bi se smanjio otok stopala. Primarno odloženo zatvaranje rane na stopalu izvodi se nakon šest do osam dana. U nedostatku spoljnog fiksatora nakon primarne obrade ratne rane na stopalu i pokrivanja rane gazom, stopalo može biti imobilisano gipsom. Stopalo se imobilise gipsanim zavojem sa skočnim zglobovom u dorzifleksiji od devedeset stepeni. Vrhove prstiju treba ostaviti slobodne da bi mogla da se prati cirkulacija na stopalu^{2, 13-16}.

Celkooz i sar.¹⁷ u svojoj seriji od 215 povređenih sa ratnim ranama stopala i potkolenice izazvanim projektilima i minskim eksplozijama istakli su veliki značaj agresivnog koštanog i mekotkivnog debridmana, ranu rekonstrukciju koštanog (kod 106 koštani grefoni, kod 25 vaskularne fibule i kod 14 distakciona osteogeneza) i mekog tkiva (kod 209 korišćen slobodni mišićni flap), intenzivnu fizikalnu terapiju i edukaciju povređenih kao ključne tačke u lečenju ovih teških povreda¹⁷.

Ebrahimzadeh i sar.¹⁸ u svojoj studiji pratili su funkcionalni rezultat nakon 15 godina kod povređenih sa amputacijom stopala zbog ratnih povreda. Svi povređeni uspešno su obavljali funkciju u porodici, dok je oko 48% moglo da radi neku vrstu produktivnog posla. Kod 74% povređenih bili su prisutni psihički problemi koji su najčešće bili u vezi sa bolom.

I pored adekvatne i pravovremene primarne hirurške obrade ratnih rana stopala česte su komplikacije u vidu mekotkivnih i koštanih infekcija. Kod jedne četvrtine bolesnika sa ratnim ranama stopala koji su lečeni u Vojnomedicinskoj akademiji (VMA) u Beogradu u periodu od 1991. do 1995. godine urađene su razne forme amputacije stopala. Takođe

kao posledica povrede stopala minskoeksplozivnim sredstvima česte su kontrakture i deformiteti stopala: *pes varus*, *pes equinus* i slično, što zahteva lečenje u vidu artrodeze ili korektivne osteotomije. Ove metode lečenja ne daju uvek povoljne rezultate, pa je neophodna amputacija⁶.

Najnovija iskustva Klinike za traumatologiju i ortopediju VMA u ratu na ovim prostorima 1991-1995 pokazala su da je moguća funkcionalna amputacija potkolenice sa mogućnošću protetisanja u nivou neposredno ispod tibijalnog tuberozitasa, pri čemu se kost pokriva samo kožnim režnjevima uz odstranjenje devitalizovanih mišića (muskulektomija) i vađenje fibule u potpunosti¹⁹.

Kod zbrinjavanja ratnih povreda pluća treba obavezno uzeti u obzir činjenicu da su povrede nanete projektilima velike početne brzine praćene velikom destrukcijom tkiva²⁰. Savremeno naoružanje karakteriše velika razorna moć usled čega dolazi do velike destrukcije tkiva pluća⁷⁻¹⁰. Direktnim dejstvom projektila kao fizičkog agensa nastaje permanentni strelni kanal. Indirektno dejstvo projektila praćeno je stvaranjem privremene šupljine (fenomen kavitacije), što je posledica velike eksplozivne snage projektila ili blast efekta usled njegove velike početne brzine i ogromne kinetičke energije koja se predaje tkivu (transfer energije)⁷⁻²¹. To dovodi do povređivanja tkiva na znatnoj udaljenosti od strelnog kanala i stvaranja velike destrukcije. Poznavanje terminalne balistike strelnih rana omogućava da se shvati da povreda nije samo strelni kanal koji krvari i kroz koji izlazi vazduh, već da ona zauzima mnogo veći deo pluća oko strelnog kanala^{22, 23}. Ova činjenica ima najveći značaj za hirurško zbrinjavanje ratnih povreda pluća²⁴⁻²⁶.

Sutura pluća je metoda direktnog prešivanja povređenog tkiva nanošenjem šavova u jednom ili više slojeva. Šavovi se plasiraju kroz povređeno tkivo. Time se postižu hemostaza i aerostaza, ali oštećeni delovi pluća i dalje su prisutni, samo što ne krvare i ne propuštaju vazduh. Praktično, to znači da se jedna otvorena rana pretvara u zatvorenu. Prisustvo ovog tkiva stvara uslove za mogući razvoj komplikacija, pre svega infekcije i hemoptizija²³.

Kod ograničenih resekcija ekscizijom povređenog tkiva istovremeno se postižu hemostaza i aerostaza. Resekcijom se uklanja devitalizovano tkivo kao i kod povreda drugog tkiva, jer je to važeći princip kod zbrinjavanja ratne rane. Sama resekcija je ekonomična i ne utiče na plućnu funkciju ili je ne

umanjuje značajnije²³. Cilj resekcije je radikalno i definitivno zbrinjavanje povrede uz maksimalno očuvanje funkcionalnog plućnog parenhima²⁷⁻³⁰. Posle operacije ostaju samo zdravi delovi pluća. Obim resekcije zavisi od prostranstva destrukcije pluća. U ove operacije spadaju atipične resekcije, segmentne resekcije i lobektomije. Navedene osobine metode ograničene resekcije daju joj prednost u odnosu na suturu pluća. Zbog toga ona predstavlja metodu izbora u zbrinjavanju ratnih povreda pluća.

U donošenju odluke koju će metodu primeniti hirurg se najčešće opredeljuje za metodu kojom će brzo, jednostavno i uspešno da zbrine povredu u cilju spašavanja života povređenog. U slučaju razvoja komplikacija one se ostavljaju za rešavanje u drugom aktu^{8, 22}. Na ovaj izbor utiče vreme koje je na raspolaganju hirurgu u slučajevima većeg broja ranjenika, a često i nedovoljno iskustvo u izvođenju resekcije pluća.

Zaključak

Prilikom ranjavanja gelerima avionskih bombi, povređeni zadobija teške povrede većeg broja organa i organskih sistema zbog istovremenog ranjavanja velikim brojem projektila. Neophodno je prvo zbrinuti povrede vitalnih organa koje direktno ugrožavaju život ranjenika. Nakon toga sledi obrada ratnih rana stopala i potkolenica koje su često zahvaćene gelerima. Multiplo ranjavanje stopala gelerima avionskih bombi dovodi do teškog razaranja koštanih i mekotkivnih struktura stopala. I pored adekvatne hirurške obrade ratnih rana stopala, nanešenih gelerima avionskih bombi, zbog velikih defekata koštanog i mekog tkiva stopala lečenje se može završiti amputacijom kao jednim racionalnim rešenjem.

Prilikom izbora metode kod primarnog hirurškog zbrinjavanja ratne penetrantne povrede pluća, prednost treba dati metodi ograničene resekcije jer se njome u potpunosti odstranjuje destruisano tkivo i postiže radikalno i definitivno zbrinjavanje povrede.

Zahvalnica

Priprema ovoga rada pomognuta je sredstvima projekta OH 145072, koji finansira Ministarstvo za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije.

L I T E R A T U R A

1. Mitkovic M, Golubovic Z. War wounds caused by cluster bombs - nature and results of treatment. *Facta Univ* 2000; 7(1): 86-90.
2. Dufour D, Kromann-Jensen S, Owen-Smith M, Samela J, Stening G, Zetterstrom B. Victim of the war surgery. Sokolac: International Committee of the Red Cross; 1993. pp. 15-67. (Serbian)
3. Has B, Jovanović S, Wertheimer B, Kondža G, Grdić P, Leko K. Minimal fixation in the treatment of open hand and foot bone fractures caused by explosive devices: case series. *Croat Med J* 2001; 42(6): 630-3.
4. Davila S, Mikulić D. War injuries of the talus. *Mil Med* 2001; 166(8): 705-7.
5. Johnson BA, Carmack D, Neary M, Tenuta J, Chen J. Operation Iraqi Freedom: the Landstuhl Regional Medical Center Experience. *J Foot Ankle Surg* 2005; 44(3): 177-83.
6. Nikolić D, Jovanović Z, Vulović R, Mladenović M. Primary surgical treatment of war injury of the foot. *Injury* 2000; 31(3): 193-7.
7. Piščević S. Experiences from the work of Military medical services in local wars after the World War II. Part I. Belgrade: Institute for Military Medical Scientific Information and Documentation; 1980. (Serbian)
8. Rich NM. Vietnam missile wounds evaluated in 750 patients. *Mil Med* 1968; 133(1): 9-22.
9. Rich NM. Missile injuries. *Am J Surg* 1980; 139: 414-20.

10. *Swan KG, Swan RC.* Principles of ballistics applicable to the treatment of gunshot wounds. *Surg Clin North Am* 1991; 71(2): 221–39.
11. *Katargin NG, Kurdo SA, Osipov NG, Obel'chak IS, Azgarov GV.* Regional circulation in gunshot wounds of the ankle joint and foot. *Khirurgiia* 2003; (10): 73–6. (Russian)
12. *Marićević A, Dogas Z.* Land mine injury: functional testing outcome. *Mil Med* 2004; 169(2): 147–50.
13. *Popović Z.* Rigid osteosynthesis with the AO plate and Plemister's spongioplasty in secondary treatment of diaphyseal gunshot fractures [dissertation]. Belgrade: Military Medical Academy; 1996. (Serbian)
14. *Khan MT, Husain FN, Ahmed A.* Hindfoot injuries due to landmine blast accidents. *Injury* 2002; 33(2): 167–71.
15. *Nemeč B, Santić V, Matovinović D, Gulan G.* War wounds to the foot. *Mil Med* 2000; 165(1): 18–20.
16. *Mironov G, Konovalov V, Chalyi N.* Substitution of bone defects of the extremities after gunshot fractures. *Voen Med Zh* 1988; 11: 28–30. (Russian)
17. *Celiköz B, Sengöz M, İşik S, Türegün M, Deveci M, Duman H,* et al. Subacute reconstruction of lower leg and foot defects due to high velocity-high energy injuries caused by gunshots, missiles, and land mines. *Microsurgery* 2005; 25(1): 3–14.
18. *Ebrahimzadeh MH, Fattabi AS.* Long-term clinical outcomes of Iranian veterans with unilateral transfemoral amputation. *Disabil Rehabil* 2009; 31(22): 1873–7.
19. *Popović Z.* Extremities amputation in war. In: *Dragović M, Todorović M,* editors. *Urgent and war surgery*, Beograd: Velarta; 1998. p. 809–13. (Serbian)
20. *Ullman EA, Donley LP, Brady WJ.* Pulmonary trauma: emergency department evaluation and management. *Emerg Med Clin North Am* 2003; 21: 291–313.
21. *Swan KG, Reiner DS, Blackwood JM.* Missile injuries: wound ballistics and principles of management. *Mil Med* 1987; 152: 29–34.
22. *Mc Namara JJ, Messersmith JK, Dunn RA,* et al. Thoracic injuries in combat casualties in Vietnam. *Ann Thorac Surg* 1970; 10: 389–401.
23. *Fischer RP, Geiger JP, Guernsey JM.* Pulmonary resections for severe pulmonary contusions secondary to high-velocity missile wounds. *J Trauma* 1974; 14: 293–302.
24. *Tominaga GT, Waxman K, Scannell G, Annas C, Ott RA, Gazza-niga AB.* Emergency thoracotomy with lung resection following trauma. *Am Surg* 1993; 59(12): 834–7.
25. *Tanaka A, Miyajima M, Obama T, Kuroda Y, Harada R, Maeda T,* et al. Thoracic surgery for the penetrating lung or tracheal trauma. *Kyobu Geka* 2006; 59(11): 1018–22. (Japanese)
26. *Demetriades D, Velmabos GC.* Penetrating injuries of the chest: indications for operation. *Scand J Surg* 2002; 91(1): 41–5.
27. *Stanić V.* The advantages of limited resection vs. suture in the primary management of penetrating lung war wounds. *Vojnosanit Pregl* 1998; 55: 583–90.
28. *Cothren C, Moore EE, Biffl WL.* Lung-sparing techniques are associated with improved outcome compared with anatomic resection for severe lung injuries. *J Trauma* 2002; 53: 483–7.
29. *Asensio JA, Garcia-Nuñez LM, Petrone P, King D, Castellon R, Duran D,* et al. Operative management of pulmonary injuries: lung-sparing and formal resections. In: *Asensio JA, Trunkey DD,* editors. *Current therapy of trauma and surgical critical care*. 5th ed. Philadelphia: Mosby; 2008: 282–97.
30. *Zakharía AT.* Thoracic battle injuries in the Lebanon War: a review of the early operative approach in 1992 patients. *Ann Thorac Surg* 1985; 40: 209–13.

Primljen 10. XII 2009.

Revidiran 29. II 2010.

Prihvaćen 25. III 2010.



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

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

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

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

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

Priprema rada

Delovi rada su: **naslovna strana**, **apstrakt sa ključnim rečima**, **titulatura** 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. **Structured** abstract should contain typical subtitles: *background/aim, methods, results and conclusion*. The abstract for meta-analyses and original papers should have up to 450 words, and up to 150 words for case reports (with subtitles *background, case report, conclusion*). Below the abstract authors should provide, and identify as such, 3–10 key words or short phrases that will assist indexers in cross-indexing the article and will be published with the abstract.

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

Jurhar-Pavlova M, Petlichkovski A, Trajkov D, 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 _____

