YU ISSN 0042-8450

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

Часопис лекара и фармацеута Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia

Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2011; February Vol. 68 (No. 2): p. 121-196.

YU ISSN 0042-8450 vol. 68, br. 2, 2011.

VOJNOSANITETSKI PREGLED

Prvi broj *Vojnosanitetskog pregleda* izašao je septembra meseca 1944. godine

Časopis nastavlja tradiciju *Vojno-sanitetskog glasnika*, koji je izlazio od 1930. do 1941. godine

IZDAVAČ
Uprava za vojno zdravstvo MO Srbije

IZDAVAČKI SAVET

prof. dr sc. pharm. **Mirjana Antunović**
prof. dr sc. med. **Nikola Filipović**, puk.
prof. dr sc. med. **Branko Gligić**, puk.
prof. dr sc. med. **Miodrag Jevtić**, general-major
dr **Mladen Milivojević**, puk.
prim. dr **Milorad Rabrenović**, puk.
prof. dr sc. med. **Nebojša Stanković**, puk.
doc. dr **Veljko Todorović**, brigadni general (predsednik)
prof. dr sc. med. **Mirjana Životić-Vanović**

MEĐUNARODNI UREĐIVAČKI ODBOR

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)

UREĐIVAČKI ODBOR

Glavni i odgovorni urednik
prof. dr sc. pharm. **Silva Dobrić**

Urednici:

prof. dr sc. med. **Bela Balint**
prof. dr sc. stom. **Zlata Brkić**
prof. dr sc. med. **Snežana Cerović**
akademik **Miodrag Čolić**, puk.
akademik **Radoje Čolović**
prof. dr sc. med. **Aleksandar Đurović**, puk.
doc. dr sc. med. **Branka Đurović**
prof. dr sc. med. **Borisav Janković**
doc. dr sc. med. **Lidija Kandolf-Sekulović**
akademik **Vladimir Kanjuh**
akademik **Vladimir Kostić**
prof. dr sc. med. **Zvonko Magić**
prof. dr sc. med. **Đoko Maksić,** puk.
doc. dr sc. med. **Gordana Mandić-Gajić**
prof. dr sc. med. **Dragan Mikić**, puk.
prof. dr sc. med. **Darko Mirković**
doc. dr sc. med. **Slobodan Obradović,** major
akademik **Miodrag Ostojić**
prof. dr sc. med. **Predrag Peško**, FACS
akademik **Đorđe Radak**
prof. dr sc. med. **Ranko Raičević**, puk.
prof. dr sc. med. **Predrag Romić**, puk.
prof. dr sc. med. **Vojkan Stanić**, puk.
doc. dr sc. med. **Dara Stefanović**
prof. dr sc. med. **Dušan Stefanović**, puk.
prof. dr sc. med. **Vesna Šuljagić**
prof. dr sc. stom. **Ljubomir Todorović**
prof. dr sc. med. **Milan Višnjić**
prof. dr sc. med. **Slavica Vučinić**

Tehnički sekretar uređivačkog odbora
dr Maja Marković

REDAKCIJA

mr sc. med. dr Sonja Andrić-Krivokuća, dr sc. Aleksandra Gogić, dr Snežana Janković, dr Maja Marković

Tehnički urednik: Milan Perovanović

Redaktor za srpski i engleski jezik:
Dragana Mučibabić, prof.

Korektor: Ljiljana Nikolić, Brana Savić

Kompjutersko-grafička obrada:
Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj

Adresa redakcije: Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Crnotravska 17, poštanski fah 33–55, 11040 Beograd, Srbija. Telefoni: glavni i odgovorni urednik 3609 311, tehnički sekretar 3608 943, redakcija 3609 479 i 3609 179, pretplata 3608 997. Faks 2669 689. E-mail (redakcija): **vsp@vma.mod.gov.rs** i **vmavsp@hotmail.com**.

Radove objavljene u „Vojnosanitetskom pregledu“ indeksiraju: Science Citation Index Expanded (SCIE), Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Sadržaje objavljuju Giornale di Medicine Militare i Revista de Medicina Militara. Prikaze originalnih radova i izvoda iz sadržaja objavljuje International Review of the Armed Forces Medical Services.

Časopis izlazi dvanaest puta godišnje. Pretplate: žiro račun kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu br. 840-941621-02 – VMA (za Vojnosanitetski pregled), PIB 102116082. Za pretplatu iz inostranstva obratiti se službi pretplate na tel. 3608 997. Godišnja pretplata: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € (u dinarskoj protivvrednosti na dan uplate) za pretplatnike iz inostranstva. Kopiju uplatnice dostaviti na gornju adresu.

Štampa Vojna štamparija, Beograd, Resavska 40 b.

YU ISSN 0042-8450 vol. 68 No. 2, 2011

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)
Prof. **Mirjana Životić-Vanović**, MD, PhD

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

EDITORIAL BOARD

Editor-in-chief
Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

Co-editors:

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

Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj

Editorial Office: Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33–55, 11040 Belgrade, Serbia. Phone: +381–11–3608–943; +381–11–3609–479, subscription 3608–997; Fax: +381–11–2669–689; E-mail: **vsp@vma.mod.gov.rs** and **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 Medicine 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 subscrite 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 €.

Printed by: Vojna štamparija, Beograd, Resavska 40 b.

S A D R Ž A J / C O N T E N T S

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Jelena Djordjević, Ivana Šćepan, Branislav Glišić
Procena saglasnosti i korelacija tri okluzalna indeksa u određivanju potrebe za ortodontskim lečenjem
Evaluation of agreement and correlation of three occlusal indices in an assessment of orthodontic treatment need 125

Slavica Radjen, Goran Radjen, Mirjana Životić-Vanović, Sonja Radaković, Nadja Vasiljević, Dušica Stojanović
Uticaj suplementacije gvožđa na maksimalnu potrošnju kiseonika kod sportistkinja
Effect of iron supplementation on maximal oxygen uptake in female athletes 130

Marko Banović, Zorana Vasiljević-Pokrajčić, Bosiljka Vujisić-Tešić, Sanja Stanković, Ivana Nedeljković, Olga Petrović, Marija Boričić-Kostić, Milan Petrović, Danijela Trifunović, Miodrag Ostojić
Karakteristike, ishod i prediktori jednogodišnjeg mortaliteta bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom
Characteristics, outcome and predictors of one year mortality rate in patients with acute heart failure 136

Milanko Čabarkapa, Vesna Korica, Sanja Rodjenkov
Povezanost osobina ličnosti sa doživljajem profesionalnog stresa kod vojnog letačkog osoblja
Personal traits and a sense of job-related stress in a military aviation crew 143

Violeta Milošević, Andrija Bogdanović, Snežana Janković, Maja Peruničić Jovanović, Biljana Mihaljević
Ekstranodusni non-Hodgkinov limfom marginalne zone sa plućnom lokalizacijom: desetogodišnje iskustvo
Extranodal marginal zone non Hodgkin's lymphoma of the lung: a ten-year experience 150

Zoran Bjelanović, Ivan Leković, Miroljub Drašković, Sidor Mišović, Milić Veljović
Hirurško lečenje proširenih vena korišćenjem tumescentne lokalne anestezije
Surgical treatment of varicose vein using the tumescent technique of local anesthesia 155

Milica Čizmić, Dragan Pucar, Uroš Zoranović
Procena ishemijske bolesti donjih ekstremiteta perfuzionom scintigrafijom talijumom 201 kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom
Assesment of lower extremities ischemic disease by thallium 201 perfusion scintigraphy in patients with diabetic angiopathy 161

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPIC

Djordje Radak
Carotid endarterectomy should be performed early after a cerebral ischemic event in order to be most effective
Karotidnu endarterektomiju treba uraditi što pre posle simptoma moždane ishemije kako bi korist bila najveća 166

SEMINAR PRAKTIČNOG LEKARA / PRACTICAL ADVICE FOR PHYSICIANS

Emilija Dubljanin-Raspopović, Marko Kadija, Dragan Mirkov, Marko Bumbaširević
Značaj vežbi otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca nakon rekonstrukcije prednje ukrštene veze
Importance of open and closed kinetic chain exercises after anterior cruciate ligament reconstruction 170

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Mirjana Kovač, Željko Miković,Ljiljana Rakičević, Snežana Srzentić, Vesna Mandić, Valentina Djordjević, Dragica Radojković
A successful outcome of pregnancy in a patient with congenital antithrombin deficiency
Uspešan ishod trudnoće kod bolesnice sa urođenim nedostatkom antitrombina..... 175

Maja Jovičić Milentijević, Marin Bašić, Aleksandar Petrović
Multinucleated stromal giant cells in adenoid cystic carcinoma of the breast: a case report and literature review
Multinuklearne džinovske stromalne ćelije u adenoidnocističnom karcinomu dojke: prikaz bolesnice i pregled literature 178

Aleksandar Živanović, Aleksandra Dimitrijević, Tatjana Kastratović, Janko Djurić, Vesna Stanković, Irena Tanasković
Ovarian endometroid adenocarcinoma in pregnancy
Endometroidni karcinom ovarijuma u trudnoći..... 181

LIČNI STAV / PERSONAL VIEW

Snežana Janković
Physician in future: a human being or a robot?
Lekar u budućnosti: ljudsko biće ili robot? 185

IZ ISTORIJE MEDICINE / HISTORY OF MEDICINE

Milan Crnobarić
Istorijski koreni homeopatije
History of homeopathy 189

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 193

Spomenik Samuel-u Hahnemann-u u Washington-u, D.C, USA.
Nemački lekar Christian Friederich Samuel Hahnemann (10. april 1755 – 2. juli 1843) poznat je kao osnivač homeopatske medicine (vidi str. 189–192).

Samuel Hahnemann Monument in Washington D.C., USA.
A German physician Christian Friederich Samuel Hahnemann (10 April, 1755 – 2 July, 1843) is known as a founder of homeopathic medicine (see p. 189–192).

O R I G I N A L N I Č L A N C I

UDC: 616.314-089.23
DOI:10.2298/VSP1102125D

Procena saglasnosti i korelacija tri okluzalna indeksa u određivanju potrebe za ortodontskim lečenjem

Evaluation of agreement and correlation of three occlusal indices in an assessment of orthodontic treatment need

Jelena Djordjević, Ivana Šćepan, Branislav Glišić

Stomatološki fakultet, Klinika za ortopediju vilica,
Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Okluzalni indeksi su kvantitativni dijagnostički pokazatelji težine malokluzije, potrebe za ortodontskim lečenjem, složenosti i rezultata lečenja. Cilj rada bio je da se utvrde korelacije i saglasnost između tri okluzalna indeksa: *Index of Orthodontic Treatment Need* (IOTN), *Peer Assessment Rating Index* (PAR) i *Index of Complexity, Outcome and Need* (ICON) u pogledu određivanja potrebe za ortodontskim lečenjem. **Metode.** U retrospektivnom istraživanju ocenjeno je 80 studijskih modela bolesnika Klinike za ortopediju vilica Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Obuhvaćene su malokluzije različitog tipa i težine u stalnoj denticiji. **Rezultati.** Potreba za ortodontskim lečenjem utvrđena je estetskim i zdravstvenim delom IOTN indeksa kod 25% i 51% bolesnika, redom. Na osnovu PAR indeksa potreba za ortodontskim lečenjem utvrđena je kod 59%, a na osnovu ICON indeksa kod 53% bolesnika. Estetski deo IOTN indeksa i ICON indeks imali su najveću korelaciju (Spearman-ov koeficijent korelacije 0,95; $p < 0{,}01$). Korelacija među ostalim indeksima kretala se od 0,44 do 0,61 i bila je statistički značajna ($p < 0{,}01$). Saglasnost među indeksima, izražena *Kappa* koeficijentom, kretala se od 0,22 do 0,63. **Zaključak.** Indeks PAR najkritičnije ocenjuje malokluzije. Korelacija između estetskog dela IOTN indeksa i ICON indeksa veoma je izražena i statistički značajna ($p < 0{,}01$). Korelacije između ostalih parova okluzalnih indeksa srednje su izražene i statistički su značajne ($p < 0{,}01$). Estetski deo IOTN indeksa i ICON indeks imaju odličnu saglasnost, dok je kod ostalih indeksa saglasnost dobra ili vrlo dobra. Indeks ICON mogao bi da zameni indekse PAR i IOTN. Primena okluzalnih indeksa omogućava objektivnu procenu potrebe za ortodontskim lečenjem i olakšava određivanje prioriteta u lečenju.

Ključne reči:
ortodoncija, korektivna; malokluzija; lečenje; estetika, stomatološka; statistička interpretacija podataka.

Abstract

Background/Aim. Occlusal indices are quantitative diagnostic indicators of malocclusion severity, orthodontic treatment need, complexity and outcome. The aim of this study was to determine correlations and agreement among three occlusal indices: the Index of Orthodontic Treatment Need (IOTN), the Peer Assessment Rating Index (PAR) and the Index of Complexity, Outcome and Need (ICON) in ealuating orthodontic treatment need. **Methods.** A total eighty study models of patients referred to the Department of Orthodontics, School of Dentistry, Belgrade, were assessed in this retrospective study. Malocclusions of various types and severity in the permanent dentition were included. **Results.** The Aesthetic and the Dental Health Component of IOTN determined orthodontic treatment need in 25% and 51% of the patients, respectively. PAR determined orthodontic treatment need in 59% and ICON in 53% of patients. The Aesthetic Component of IOTN and ICON had the highest correlation (Spearman's correlation coefficient 0.95, $p < 0.01$). Correlations between indices were 0.44 to 0.61 with statistical significance ($p < 0.01$). The agreement between indices, calculated using Kappa statistics, was 0.22 to 0.63. **Conclusion.** The most critical in malocclusion assessment was PAR. The Aesthetic Component of IOTN and ICON correlated highly ($p < 0.01$). Correlations between other pairs of indices were moderate ($p < 0.01$). The Aesthetic Component of IOTN and ICON had substantial agreement, whereas agreement between other indices was fair or moderate. ICON could replace PAR and IOTN. Application of occlusal indices enables objective evaluation of orthodontic treatment need and easier determination of the treatment priorities.

Key words:
orthodontics, corrective; malocclusion; therapeutics; esthetics, dental; data interpreration, statistical.

Correspondence to: Jelena Djordjević, Ustanička 131/9, 11 000 Beograd, Srbija. E-mail: alexmjz@ptt.rs

Uvod

Procena težine malokluzije nije uvek jednostavna, ni jedinstvena, što se odražava na utvrđivanje potrebe za lečenjem. Donošenje odluke o započinjanju ortodontskog tretmana zavisi od niza činilaca. Neki od tih činilaca su medicinske prirode (životno doba i pol bolesnika, težina malokluzije, stanje denticije), dok su ostali vezani za znanje i iskustvo ortodonta, lični stav, a često i finansijske mogućnosti.

Određivanje potrebe za ortodontskim lečenjem tradicionalno je stručna odluka ortodonta. U poslednje vreme, težište ove odluke prebačeno je na bolesnike. To posebno dolazi do izražaja kada se pravi kompromis između želja i očekivanja bolesnika i objektivnih mogućnosti i stavova ortodonta. Pre donošenja odluke o ortodontskom lečenju, trebalo bi ozbiljno razmotriti prednosti i rizike tog lečenja. U tom cilju, neophodna je precizna dijagnostika.

Od kada su Masler i Frankel 1951. godine prvi predložili kvantitativni metod procene malokluzije, razvijen je veliki broj okluzalnih indeksa [1]. Do sedamdesetih godina prošlog veka najčešće su upotrebljavani indeks težine malokluzije, indeks prioriteta lečenja, indeks procene hendikepa malokluzije, okluzalni indeks i metoda *Federation Dentaire International* (FDI) *Commision* [2]. Tim indeksima težina malokluzije merena je na osnovu široke parametarske skale. Međutim, u poslednje tri decenije, upotrebljavaju se neparametarski indeksi, u savremenoj ortodonciji poznati pod nazivom indeksi potrebe za ortodontskim lečenjem [3]. Oni se koriste u zemljama u kojima stomatološku zdravstvenu zaštitu finansira država u okviru nacionalnog zdravstvenog sistema ili zdravstvenog osiguranja (Danska, Finska, Holandija, Norveška, Velika Britanija i Švedska). Najpoznatiji u toj grupi indeksa je indeks potrebe za ortodontskim lečenjem – *the Index of Orthodontic Treatment Need* (IOTN), koji se sastoji iz dva nezavisna dela: estetskog i zdravstvenog [3].

Pored objektivnog određivanja potrebe za lečenjem, u ortodonciji je značajno proceniti uspešnost lečenja. Od početka devedesetih godina u tu svrhu koristi se indeks procene standarda ortodontskog lečenja – *the Peer Assessment Rating Index* (PAR) [4]. Da bi se procena potrebe za ortodontskim lečenjem, njegove složenosti i uspešnosti objedinila i učinila efikasnijom na osnovu rezultata 2000. godine stvoren je indeks složenosti, ishoda i potrebe – *the Index of Complexity, Outcome and Need* (ICON), međunarodne studije [5]. Popularnost tog indeksa u svetu raste, kako u kliničkoj praksi, tako i u istraživanjima.

Dosadašnje studije o okluzalnim indeksima mogu se podeliti u dve grupe: studije koje su sprovedene sa ciljem utvrđivanja validnosti i pouzdanosti indeksa [6–10] i studije koje su imale za cilj određivanje odnosa između normativne i subjektivno određene potrebe za lečenjem u grupi ili populaciji [11–15]. Mali broj studija imao je za cilj poređenje okluzalnih indeksa i utvrđivanje njihove saglasnosti [16, 17].

Ovakva ispitivanja imaju praktičan značaj jer omogućavaju pravilan odabir indeksa koji će biti u upotrebi u jednom području, shodno specifičnostima zdravstvenog sistema. U našoj zemlji, uvođenje indeksa u ortodontsku praksu otklonilo bi nedostatke tradicionalne ortodontske dijagnostike, koja je subjektivna. Prednost bi bila data bolesnicima kojima je lečenje neophodno, dok bi se kod ostalih bolesnika izbegli potencijalni rizici. Osim toga, finansiranje ortodontskih usluga bilo bi pravovremeno i efikasno raspoređeno.

Cilj ovog rada bio je da se utvrde korelacije i saglasnost između tri okluzalna indeksa: IOTN, PAR i ICON u pogledu određivanja potrebe za ortodontskim lečenjem.

Metode

Ispitivanjem je obuhvaćeno 100 bolesnika, 57 osoba muškog i 43 ženskog pola, starosti od 12 do 25 godina, izdvojenih metodom slučajnih brojeva na osnovu dokumentacije Klinike za ortopediju vilica Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Stalna denticija, odsustvo kraniofacijalnih deformiteta i neoštećeni dentalni modeli utvrđeni su kod 80 bolesnika, 44 osobe muškog i 36 ženskog pola, prosečne starosti 17,4 ± 1,2 godine.

Dentalni modeli duplirani su i označeni brojevima. Ocenjivanje je obavio ispitivač čija je pouzdanost potvrđena ranijim istraživanjem [18]. Okluzalni indeksi IOTN, PAR i ICON određivani su u razmaku od nedelju dana, po prethodno opisanom postupku [18, 19]. Da bi se izbeglo prepoznavanje i subjektivnost pri ocenjivanju, modeli su slučajno raspoređivani.

Prema estetskom delu IOTN indeksa, ortodontsko lečenje predviđeno je za malokluzije ocenjene ocenama 8, 9 i 10; u granične slučajeve svrstane su malokluzije sa ocenama 5, 6 i 7; za malokluzije sa ocenom manjom od 5 nije preporučivano ortodontsko lečenje [19, 20]. Prema zdravstvenom delu IOTN indeksa, potreba za ortodontskim lečenjem postojala je kod malokluzija ocenjenih sa 4 ili 5, ocena 3 predstavljala je granične slučajeve, a 1 i 2 malokluzije osoba kojima nije potrebno ortodontsko lečenje. Broj bodova veći od 17 označavao je potrebu za ortodontskim lečenjem prema PAR indeksu, dok je za ICON indeks granični broj bodova bio 43.

Podaci iz istraživačkog upitnika upisivani su u radne tabele programa Microsoft Excel 2003. Statistička analiza urađena je u programu SPSS (verzija 17.0, Chicago, Illinois). Mere centralne tendencije (minimum, maksimum, srednja vrednost, mediana, moda), mera varijabiliteta (standardna devijacija) i raspodela ocena okluzalnih indeksa utvrđene su metodama deskriptivne statistike. Odnos između parova okluzalnih indeksa utvrđen je neparametarskim Spearmanovim koeficijentom korelacije. Ispitana je statistička značajnost dobijenih korelacija ($p < 0,01$). Statistikom *Kappa* određena je saglasnost između parova okluzalnih indeksa u vezi sa potrebom za ortodontskim lečenjem. *Kappa* vrednost 0 ukazivala je na to da nema saglasnosti između ispitivanih parametara osim slučajne, dok je *Kappa* vrednost 1 predstavljala savršenu saglasnost (tabela 1) [20, 21].

Tabela 1

Tumačenje vrednosti *Kappa* statistike [21]

Kappa	Saglasnost
0,00	Ne postoji
0,01–0,20	Slaba
0,21–0,40	Dobra
0,41–0,60	Vrlo dobra
0,61–0,80	Odlična
0,81–1,00	Skoro savršena

Rezultati

Deskriptivna statistika za okluzalne indekse prikazana je u tabeli 2. Estetske ocene IOTN indeksa ukazuju na to da je četvrtina bolesnika iz uzorka imala potrebu za ortodontskim lečenjem, dok je zdravstvenim delom IOTN indeksa ta potreba utvrđena kod oko polovine bolesnika. Indeksom PAR ocenjeno je da približno 59% bolesnika ima potrebu za ortodontskim lečenjem, a ICON indeksom skoro 53% bolesnika (tabela 3).

Odnos između parova okluzalnih indeksa, određen Spearman-ovim koeficijentom korelacije, kretao se od 0,44 do 0,95 (tabela 4). U svim ispitivanim parovima, korelacija je bila statistički značajna ($p < 0,01$). Saglasnost među okluzalnim indeksima kretala se od 54 do 81% (tabela 5). Nakon primene statistike *Kappa*, čime je mogućnost slučajne saglasnosti otklonjena, koeficijenti su iznosili od 0,22 do 0,63.

Tabela 2

Deskriptivna statistika za okluzalne indekse kod bolesnika sa malokluzijom (n = 80)

Okluzalni indeksi	min.	max.	prosek	mediana	moda	SD
IOTN estetski deo	1	10	4,5	3,0	2,0	3,0
IOTN zdravstveni deo	2	5	3,4	4,0	4,0	0,9
PAR	4	55	21,7	21,0	17,0	11,1
ICON	7	108	51,0	45,5	26,0	27,4

min. – minimum, max. – maksimum, SD – standardna devijacija, IOTN – *Index of Complexity, Outcome and Need,* PAR – *Peer Assessment Rating Index,* ICON – *Index of Complexity, Outcome and Need*

Tabela 3

Raspodela malokluzija u uzorku bolesnika (n = 80) u odnosu na potrebu za ortodontskim lečenjem utvrđenu okluzalnim indeksima

Okluzalni indeksi	Nema potrebe za ortodontskim lečenjem n (%)	Granični slučajevi n (%)	Postoji potreba za ortodontskim lečenjem n (%)
IOTN estetski deo	48 (60,0)	12 (15,0)	20 (25,0)
IOTN zdravstveni deo	15 (18,8)	24 (30,0)	41 (51,2)
PAR	27 (33,8)	6 (7,5)	47 (58,7)
ICON	37 (46,3)	1 (1,2)	42 (52,5)

IOTN – *Index of Orthodontic Treatment Need,* PAR – *Peer Assessment Rating Index,* ICON – *Index of Complexity, Outcome and Need*

Tabela 4

Spearman-ov koeficijent korelacije (r_s) za ispitivane okluzalne indekse

Okluzalni indeksi	r_s	*p*
IOTNe i ICON	0,95	< 0,01
IOTNz i ICON	0,61	< 0,01
PAR i ICON	0,57	< 0,01
IOTNe i PAR	0,44	< 0,01
IOTNz i PAR	0,60	< 0,01
IOTNe i IOTNz	0,57	< 0,01

IOTNe – estetski deo indeksa IOTN, IOTNz – zdravstveni deo indeksa IOTN, IOTN – *Index of Orthodontic Treatment Need,* PAR – *Peer Assessment Rating Index,* ICON – *Index of Complexity, Outcome and Need*

Tabela 5

***Kappa* statistika za ispitivane okluzalne indekse**

Okluzalni indeksi	Saglasnost	*Kappa* statistika	95% interval poverenja	
			Donja granica	Gornja granica
IOTNe i ICON	0,81	0,63	0,48	0,79
IOTNz i ICON	0,70	0,38	0,21	0,55
PAR i ICON	0,73	0,44	0,24	0,63
IOTNe i PAR	0,61	0,30	0,15	0,46
IOTNz i PAR	0,80	0,50	0,30	0,70
IOTNe i IOTNz	0,54	0,22	0,11	0,34

IOTNe – estetski deo indeksa IOTN, IOTNz – zdravstveni deo indeksa IOTN, IOTN – *Index of Orthodontic Treatment Need,* PAR – *Peer Assessment Rating Index,* ICON – *Index of Complexity, Outcome and Need*

Diskusija

Rezultati ovog rada pokazali su statistički značajne korelacije između okluzalnih indeksa IOTN, PAR i ICON u pogledu određivanja potrebe za ortodontskim lečenjem ($p < 0,01$).

Najveća korelacija ustanovljena je između estetskog dela IOTN indeksa i ICON indeksa ($r_s = 0,95$; $p < 0,01$). Objašnjenje za visoko izraženu korelaciju je prisustvo estetske ocene u ICON indeksu koja, usled množenja najvećim koeficijentom, ima najveći udeo u ukupnom broju bodova koji se dodeljuje malokluziji. Uprkos vrlo visokoj korelaciji postojale su razlike između ova dva indeksa u odnosu na broj bolesnika sa malokluzijom kojima se preporučuje lečenje. Naime, u odnosu na 10 ocena estetskog dela IOTN indeksa, prema ICON indeksu preporučiavane su za lečenje sve malokluzije sa ocenama od 5 do 10, polovina malokluzija sa ocenom 4 i 5% malokluzija sa ocenama 3 i 2.

Zdravstveni deo IOTN indeksa i ICON indeks nalazili su se u srednjoj korelaciji ($r_s = 0,61$; $p < 0,01$), koja je druga po veličini u nizu ispitivanih korelacija. Ova korelacija je visoka imajući u vidu da se zdravstvene indikacije za ortodontsko lečenje (izražene IOTN indeksom) i estetske indikacije (dominantne u ICON indeksu) ne moraju poklapati. Drugim rečima, moguće je da postoji ortodontska nepravilnost koja zahteva lečenje, a da je dentalna estetika prednjih zuba zadovoljavajuća, i obrnuto. Korelaciji doprinose pojedine okluzalne nepravilnosti (povećani incizalni razmak, obrnut preklop sekutića, prednji otvoreni zagrižaj i hipodoncija) koje direktno utiču na dentalnu estetiku. U odnosu na zdravstveni deo IOTN indeksa, po ICON indeksu za lečenje se preporučuju: svi bolesnici sa malokluzijom ocenjenom sa 5, većina sa malokluzijom 4 (oko 95%), polovina sa malokluzijom 3 i 10% sa ocenom 2. Dakle, ICON indeks bio je kritičniji u oceni malokluzija u odnosu na oba dela IOTN indeksa.

Ispitivanjem korelacija među okluzalnim indeksima bavili su se Fox i sar. [16]. U studiji koju su sproveli na 55 dentalnih modela, pre i nakon ortodontskog lečenja, utvrdili su da je vrednost Spearman-ovog koeficijenta korelacije za estetski deo IOTN indeksa i ICON indeks bila 0,64, za malokluzije ocenjene na početku ortodontskog lečenja, dok je za zdravstveni deo IOTN indeksa i ICON indeks korelacija bila 0,17. Prosečne vrednosti okluzalnih indeksa bile su veće nego u ovom istraživanju, u slučaju estetskog dela IOTN indeksa skoro tri puta veće, dok su za indekse PAR i ICON bile jedan i po put veće. Prisustvo težih malokluzija u uzorku uticalo je na to da korelacije budu slabije u poređenju sa rezultatima ovog istraživanja.

Odnos između indeksa PAR i ICON izražen je srednjom korelacijom ($r_s = 0,57$; $p < 0,01$). Indeksom PAR preporučeno je lečenje neznatno većeg broja malokluzija u odnosu na ICON indeks. Međutim, postoje neslaganja među autorima po pitanju korišćenja PAR indeksa za određivanje potrebe za ortodontskim lečenjem. McGorray i sar. [22] smatraju da je PAR indeks nepodesan za tu svrhu, dok Bergstrom i Halling [23] podržavaju njegovu primenu. Firestone i sar. [8] utvrdili su da je PAR indeksom moguće odrediti potrebu za ortodontskim lečenjem, tako da se ona podudara sa subjektivnim mišljenjima američkih ortodonata, ako je granična vrednost indeksa 17 bodova. U ovom istraživanju prihvaćena je ista granična vrednost indeksa. Postoje dva načina da se obrazuje granična vrednost indeksa. Prvi način je prilagođavanje indeksa mišljenju međunarodnih ortodontskih komisija [24], dok drugi podrazumeva prilagođavanje nacionalnim kriterijumima [25, 26]. Indeks ICON sastoji se iz delova PAR indeksa, ali za razliku od njega, pri oceni malokluzija uzima u obzir rezidualne ekstrakcione prostore i impaktirane bočne zube [26]. Primena ICON indeksa ne zahteva puno vremena i posebne instrumente. U dosadašnjim studijama nije proučavan odnos indeksa PAR i ICON u određivanju potrebe za ortodontskim lečenjem, već u odnosu na ocenu rezultata lečenja. U tom delu, potvrđene su srednje korelacije između ova dva indeksa, koje su bile statistički značajne [16, 17].

Postojanje visoke i srednje korelacije između ispitivanih parametara ne mora da znači njihovu saglasnost [20]. Slaba saglasnost utvrđena je kod estetskog i zdravstvenog dela IOTN indeksa, a odličnu saglasnost, kako je i očekivano, imali su estetski deo IOTN indeksa i ICON indeks. Ostali parovi okluzalnih indeksa imali su dobru (estetski deo IOTN indeksa i PAR indeks; zdravstveni deo IOTN indeksa i ICON indeks) i vrlo dobru saglasnost (indeksi PAR i ICON; PAR indeks i zdravstveni deo IOTN indeksa). Postojeće saglasnosti idu u prilog mogućnosti da indeks ICON zameni indekse IOTN i PAR u određivanju potrebe za ortodontskim lečenjem.

Zaključak

Na osnovu rezultata ovog istraživanja može se zaključiti da je PAR indeks najkritičniji u određivanju potrebe za ortodontskim lečenjem, dok se po estetskom delu IOTN indeksa preporučuje ortodontsko lečenje kod najmanjeg broja bolesnika. Korelacija između estetskog dela IOTN indeksa i ICON indeksa veoma je izražena i statistički značajna ($p < 0,01$). Korelacije između ostalih parova okluzalnih indeksa srednje su izražene i statistički su značajne ($p < 0,01$). Estetski deo IOTN indeksa i ICON indeks imaju odličnu saglasnost, dok je kod ostalih indeksa saglasnost dobra ili vrlo dobra. Indeks ICON mogao bi uspešno da zameni indekse PAR i IOTN, kao sadržajniji, jednostavniji i brži za određivanje. Primena okluzalnih indeksa omogućava objektivnu procenu težine malokluzije, potrebe za ortodontskim lečenjem i olakšava određivanje prioriteta u lečenju.

L I T E R A T U R A

1. *Shaw WC, Richmond S, O'Brien KD*. The use of occlusal indices: a European perspective. Am J Orthod Dentofac Orthop 1995; 107(1): 1–10.
2. *Carlos JP*. Evaluation of indices of malocclusion. Int Dent J 1970; 20(4): 606–17.

3. *Shaw WC, Richmond S, O'Brien KD, Brook P, Stephens CD.* Quality control in orthodontics: indices of treatment need and treatment standards. Br Dent J 1991; 170(3): 107–12.
4. *Richmond S, Shaw WC, O'Brien KD, Buchanan IB, Jones R, Stephens CD,* et al. The development of the PAR Index (Peer Assessment Rating): reliability and validity. Eur J Orthod 1992; 14(2): 125–39.
5. *Daniels C, Richmond S.* The development of the index of complexity, outcome and need (ICON). J Orthod 2000; 27(2): 149–62.
6. *Louwerse TJ, Aartman IH, Kramer GJ, Prahl-Andersen B.* The reliability and validity of the Index of Complexity, Outcome and Need for determining treatment need in Dutch orthodontic practice. Eur J Orthod 2006; 28(1): 58–64.
7. *Firestone AR, Beck FM, Beglin FM, Vig KW.* Validity of the Index of Complexity, Outcome, and Need (ICON) in determining orthodontic treatment need. Angle Orthod 2002; 72(1): 15–20.
8. *Firestone AR, Beck FM, Beglin FM, Vig KW.* Evaluation of the peer assessment rating (PAR) index as an index of orthodontic treatment need. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2002; 122(5): 463–9.
9. *Cooper S, Mandall NA, DiBiase D, Shaw WC.* The reliability of the Index of Orthodontic Treatment Need over time. J Orthod 2000; 27(1): 47–53.
10. *DeGuzman L, Bahiraei D, Vig KWL, Vig PS, Enyant RJ, O'Brien K.* The validation of the Peer Assessment Rating Index for malocclusion severity and treatment difficulty. Am J Orthod Dentofac Orthop 1995; 107(2): 172–6.
11. *Hamdan AM, Al-Omari IK, Al-Bitar ZB.* Ranking dental aesthetics and thresholds of treatment need: a comparison between patients, parents and dentists. Eur J Orthod 2007; 29(4): 366–71.
12. *Hamdan AM.* The relationship between patient, parent and clinician perceived need and normative orthodontic treatment need. Eur J Orthod 2004; 26(3): 265–71.
13. *Kerosuo H, Al Enezi S, Kerosuo E, Abdulkarim E.* Association between normative and self-perceived orthodontic treatment need among Arab high school students. Am J Orthod Dentofac Orthop 2004; 125(3): 373–8.
14. *Hunt O, Hepper P, Johnston C, Stevenson M, Burden D.* The Aesthetic Component of the Index of Orthodontic Treatment Need validated against lay opinion. Eur J Orthod 2002; 24(1): 53–9.
15. *Ahmed B, Gilthorpe MS, Bedi R.* Agreement between normative and perceived orthodontic need amongst deprived multiethnic schoolchildren in London. Clin Orthod Res 2001; 4(2): 65–71.
16. *Fox NA, Daniels C, Gilgrass T.* A comparison of the index of complexity, outcome and need (ICON) with the peer assessment rating (PAR) and the index of orthodontic treatment need (IOTN). Br Dent J 2002; 193(4): 225–30.
17. *Onyeaso CO, Begole EA.* Relationship between index of complexity, outcome and need, dental aesthetic index, peer assessment rating index, and American Board of Orthodontics objective grading system. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007; 131(2): 248–52.
18. *Đorđević J, Šćepan I, Glišić B.* Application of occlusal indices in orthodontic practice. Serb Dent J 2009; 56(4): 176–86.
19. *Richmond S.* Evaluating effective orthodontic care. Cardiff: First Numerics; 2005.
20. *Brown R, Richmond S.* An update on the analysis of agreement for orthodontic indices. Eur J Orthod 2005; 27(3): 286–91.
21. *Landis JR, Koch GG.* The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics 1977; 33(1): 159–74.
22. *McGorray SP, Wheeler TT, Keeling SD, Yurkiewicz L, Taylor MG, King GJ.* Evaluation of orthodontists' perception of treatment need and the peer assessment rating (PAR) index. Angle Orthod 1999; 69(4): 325–33.
23. *Bergstrom K, Halling A.* Comparison of three indices in evaluation of orthodontic treatment outcome. Acta Odontol Scand 1997; 55(1): 36–43.
24. *Beglin FM, Firestone AR, Vig KWL, Beck FM, Kuthy RA, Wade D.* A comparison of the reliability and validity of 3 occlusal indexes of orthodontic treatment need. Am J Orthod Dentofac Orthop 2001; 120(3): 240–6.
25. *Richmond S, Daniels CP.* International comparisons of professional assessments in orthodontics: Part 1-Treatment need. Am J Orthod Dentofac Orthop 1998; 113(2): 180–5.
26. *Richmond S, Daniels CP.* International comparisons of professional assessments in orthodontics: Part 2-Treatment outcome. Am J Orthod Dentofac Orthop 1998; 113(3): 324–8.

Primljen 16. XI 2009.
Revidiran 12. II 2010.
Prihvaćen 17. III 2010.

O R I G I N A L N I Č L A N A K

UDC: 61:79]::[616.152-085:612.766.1
DOI:10.2298/VSP1102130R

Uticaj suplementacije gvožđa na maksimalnu potrošnju kiseonika kod sportistkinja

Effect of iron supplementation on maximal oxygen uptake in female athletes

Slavica Radjen*, Goran Radjen†, Mirjana Životić-Vanović‡, Sonja Radaković*, Nadja Vasiljević§, Dušica Stojanović‖

Vojnomedicinska akademija, *Institut za higijenu, ‡Sektor za školovanje i naučnoistraživački rad, **Beograd, Srbija;** †**Poliklinika Intertim, Beograd, Srbija;** §**Medicinski fakultet Beograd,** Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, **Beograd, Srbija;** ‖**Medicinski fakultet Niš,** Katedra za socijalnu medicinu i higijenu, **Niš, Srbija**

Apstrakt

Uvod/Cilj. Gvožđe je osnovni sastojak hemoglobina, mioglobina i mitohondrijskih enzima koji učestvuju u energetskom metabolizmu, i stoga, deficit gvožđa može dovesti do smanjenja aerobne sposobnosti. Cilj rada bio je da se proceni uticaj nadoknade preparatima gvožđa na status gvožđa u organizmu i maksimalnu potrošnju kiseonika (VO_{2max}) kod sportistkinja sa utvrđenim deficitom gvožđa različitog stepena. **Metode.** Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 37 odbojkašica, od kojih je 17 imalo latentni deficit gvožđa, a 20 anemiju usled deficita gvožđa. I jedna i druga grupa podeljene su na eksperimentalnu i kontrolnu grupu. Ispitanice eksperimentalne grupe dobijale su po jednu tabletu ferosulfata (200 mg) svakodnevno tokom dva meseca. Status gvožđa određivan je pomoću: broja eritrocita, vrednosti hematokrita, koncentracije hemoglobina, gvožđa i feritina, nezasićenog kapaciteta za vezivanje gvožđa i celokupnog kapaciteta za vezivanje gvožđa u serumu i saturacije transferina. Parametar VO_{2max} određivan je indirektnim testom na bicikl-ergometru. **Rezultati.** Na početku ispitivanja, između grupe sa latentnim deficitom gvožđa i grupe sa anemijom usled deficita gvožđa uočena je statistički značajna razlika u VO_{2max} ($p < 0{,}001$), kao i pozitivna korelacija ($p < 0{,}05$) između koncentracije hemoglobina i vrednosti VO_{2max} u obe grupe. Posle perioda od dva meseca, vrednosti VO_{2max} bile su veće u svim grupama i to od 7,0 do 18,2%, a statistički značajna razlika u vrednosti VO_{2max} između eksperimentalne i kontrolne grupe postojala je samo kod sportistkinja sa anemijom usled deficita gvožđa ($45{,}98 \pm 1{,}76$ *vs* $42{,}40 \pm 1{,}22$ mL/kg/min; $p < 0{,}001$). Suplementacija gvožđa dovela je do značajnog porasta vrednosti pokazatelja saturacije organizma gvožđem u obe grupe. **Zaključak.** Vrednosti VO_{2max} bile su značajno niže u grupi ispitanice sa anemijom u odnosu na grupu ispitanica sa latentnim deficitom gvožđa. Suplementacija gvožđem tokom dva meseca uticala je na poboljšanje saturacije organizma gvožđem kod ispitanica obe grupe, kao i na povećanje VO_{2max} kod sportistkinja sa anemijom usled deficita gvožđa.

Ključne reči:
anemija; žene; lečenje; gvožđe; lečenje, ishod; kiseonik, potrošnja; vežbanje.

Abstract

Background/Aim. Iron is a vital constituent of hemoglobin, myoglobin, and some mitochondrial enzymes; therefore, body iron deficiency may result in reduced aerobic capacity. The aim of this study was to evaluate the effects of daily oral iron supplementation on body iron status, and the maximal oxygen uptake (VO_{2max}) in female athletes with latent iron deficiency, as well as with iron-deficiency anemia. **Methods.** A total of 37 female volleyball players were included in the study. Seventeen female athletes had latent iron deficiency, and 20 ones iron deficiency anemia. Both groups were divided into the experimental and the control group. The experimental groups received a daily oral iron supplement (200 mg ferrous sulfate), for a two-month training course. Iron status was determined by serum parameters as follows: red blood cells count, hemoglobin concentration, serum iron and ferritin levels, an unsaturated iron binding capacity, total iron binding capacity and transferrin saturation. VO_{2max} was determined by an indirect test. **Results.** Statistical difference between the latent iron deficient group versus the iron deficient anemic group was found regarding VO_{2max} ($p < 0.001$). There were correlations between hemoglobin concentration and VO_{2max} in the latent iron deficient group, as well as in the iron deficient anaemic group ($p < 0.05$). After two months, there was a significant increase in VO_{2max} in all groups (from 7.0% to 18.2%). Values of VO_{2max} at the end of training period were significantly different (45.98 ± 1.76 *vs* 42.40 ± 1.22 mL/kg/min; $p < 0.001$) between the experimental and the control group only in female athletes with iron deficiency anemia. After the supplementation, markers of iron status were significantly higher in supplemented groups than in the controls. **Conclusion.** VO_{2max} was significantly lower in the iron deficient anemic group versus the latent iron deficient group. Iron supplementation during a two-month training period significantly improved body iron status in the iron deficient female athletes with or without anemia, and significantly increased VO_{2max} only in the subjects with iron deficiency anemia.

Key words:
anemia; women; therapeutics; iron; treatment outcome; oxygen consumption; exercise.

Correspondence to: Slavica Radjen, Vojnomedicinska akademija, Sektor za preventivnu medicinu, Institut za higijenu, Crnotravska 17, 11 000 Beograd, Srbija. Tel.: +381 11 3608 833. E-mail: radjens@Eunet.rs

Uvod

Deficit gvožđa može se javiti u bilo kom životnom dobu i predstavlja jedan od najčešćih nutritivnih deficita u svetu [1]. Danas se smatra da preko 2 milijarde ljudi ima neki oblik nedostatka gvožđa [2]. Premda je učestalost nedostatka gvožđa najveća u zemaljama u razvoju, značajna prevalencija deficita gvožđa beleži se i u razvijenim zemljama, naročito kod mladih žena. Prema podacima *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 1999–2000), deficit gvožđa predstavlja ozbiljan javni zdravstveni problem jer se sreće kod više od 16% žena, starosti od 12 do 49 godina [2]. Češće se javlja kod žena između 20 i 49 godina, a redovan trening povećava rizik od nastanka ovog deficita [2–6]. Žene, vrhunski sportisti predstavljaju specifičnu populaciju koja je izložena intenzivnim metaboličkim i psihofizičkim zahtevima u cilju postizanja vrhunskih rezultata [3–7].

Gvožđe je veoma značajan mikroelemenat jer njegov deficit dovodi do promena imunskih funkcija, kognitivnog razvoja i ponašanja, energetskog metabolizma i radnog kapaciteta [7–10]. Kapacitet za obavljanje mišićnog rada zavisi od sposobnosti za transport kiseonika od pluća do aktivnog tkiva i od mogućnosti da se taj kiseonik iskoristi u tkivima. Kako gvožđe u oba ova procesa ima ključnu ulogu, njegov deficit može uticati na smanjenje aerobne sposobnosti [11]. Održavanje optimalnog statusa gvožđa kod žena sportista od velikog je značaja kako tokom treninga, tako i tokom takmičenja.

Mnogobrojnim epidemiološkim studijama kojima je procenjivan status gvožđa u organizmu sportista izloženih intenzivnom treningu nađena je povišena učestalost deficita gvožđa [7, 10–12]. Problem deficita gvožđa još više je izražen kod žena sportista.

Cilj istraživanja bio je da se proceni uticaj nadoknade preparatima gvožđa na status gvožđa u organizmu i maksimalnu potrošnju kiseonika (VO_{2max}) kod sportistkinja kojima je utvrđen deficit gvožđa različitog stepena.

Metode

Studijom je bilo obuhvaćeno ukupno 37 sportistkinja, odbojkašica, starosti od 16 do 25 godina, koje su se takmičile u Prvoj ligi. Sve ispitanice imale su uredan menstrualni ciklus i bile su zdrave, što je utvrđeno anamnezom i fizikalnim pregledom, kao i uvidom u zdravstveni karton. Šest meseci pre početka istraživanja, kao i tokom trajanja ispitivanja ispitanice nisu uzimale nikakve lekove i suplemente. Takođe, u navedenom periodu, nijedna od njih nije bila dobrovoljni davalac krvi.

Ispitivanja su obavljena u periodu intenzivnih treninga i takmičenja, u ukupnom trajanju od dva meseca. Sve ispitanice bile su upoznate sa ciljem i sadržajem ispitivanja, a učešće je bilo dobrovoljno, sa pisanim pristankom. Ispitanice eksperimentalne grupe dobijale su svakodnevno po jednu tabletu ferosulfata od 200 mg, tokom dva meseca.

Pre početka, kao i po završetku terapije gvožđem, u Institutu za higijenu Vojnomedicinske akademije (VMA) u Beogradu svim ispitanicama urađena su antropometrijska, fiziološka ispitivanja, a u Institutu za medicinsku biohemiju VMA i u Institutu za nuklearnu medicinu VMA uzimanje uzoraka venske krvi i njihova analiza.

Svim ispitanicama urađena su antropometrijska merenja standardnim metodama. Izračunati su indeks telesne mase (ITM) i procenat telesne masti po metodi Durning-a i Womerslay-a [13].

Maksimalna potrošnja kiseonika određivana je indirektno, primenom submaksimalnog testa na bicikl-ergometru po metodologiji Astrand-a [14].

Hematološka ispitivanja obuhvatila su određivanje parametara koji ukazuju na stepen zasićenosti organizma gvožđem. Za određivanje broja eritrocita, hematokrita i koncentracije hemoglobina korišćen je sistem Tehnicon H1. Koncentracija gvožđa u serumu određivana je ferozin metodom, na aparatu SRA 2000, a sposobnost vezivanja nezasićenog gvožđa u serumu metodom sa dipiridilom. Za određivanje koncentracije feritina u serumu korišćena je fluoroimuno analiza (Delfia Feritin kit, Turku, Finland). Izračunate su vrednosti ukupne sposobnosti vezivanja gvožđa u serumu i saturacije transferina.

Prema statusu gvožđa, od ukupno 37 ispitivanih sportistkinja 17 je činilo grupu sa latentnim deficitom gvožđa (LDG), dok je 20 ispitanica činilo grupu sa anemijom usled deficita gvožđa (ADG). Kriterijumi za LDG bili su: koncentracija feritina < 12 μg/L; saturacija transferina < 16%; hemoglobin ≥ 120 g/L, a za ADG: koncentracija feritina < 12 μg/L; saturacija transferina < 16%; hemoglobin < 120 g/L [15]. Obe grupe bile su podeljene metodom slučajnog izbora u eksperimentalnu grupu (EG) i kontrolnu grupu (KG).

Rezultati su prikazani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom. Odnos koncentracije hemoglobina i VO_{2max} procenjivan je pomoću testa linearne korelacije. Značajnost razlike između aritmetičkih sredina pokazatelja različitih grupa testirana je Studentovim *t*-testom, a između prvog i drugog merenja istih grupa *t*-testom za male zavisne uzorke, uz nivo statističke značajnosti od 0,05.

Rezultati

Prema antropometrijskim pokazateljima, sportistkinje su bile normalno uhranjene. Nije bilo statistički značajne razlike u izabranim antropometrijskim pokazateljima između eksperimentalne i kontrolne grupe u oba merenja (tabela 1).

Na početku ispitivanja između grupe sa LDG i grupe s ADG uočena je statistički značajna razlika u koncentraciji hemoglobina (124,71 ± 5,44 g/L *vs* 111,60 ± 5,29 g/L, $p < 0,001$) i u VO_{2max} (43,58 ± 3,38 mL/kg/min *vs* 39,27 ± 1,84 mL/kg/min, $p < 0,001$). Takođe, nađena je statistički značajna pozitivna korelacija između koncentracije hemoglobina i VO_{2max} kako u grupi sa LDG ($r = 0,53$, $p < 0,05$), tako i u grupi sa ADG ($r = 0,50$, $p < 0,05$).

Nakon dva meseca, VO_{2max} kod sportistkinja LDG grupe bila je značajno veća ($p < 0,001$) i u eksperimentalnoj (2,67 ± 0,21 *vs* 2,98 ± 0,19 L/min; 11,6%), kao i u kontrolnoj grupi (2,73 ± 0,32 *vs* 3,01 ± 0,34 L/min; 10,3%). Izraženo u relativnim vrednostima, ovo povećanje iznosilo je 10,3% (43,70 ± 3,36 *vs* 48,22 ± 2,51 mL/kg/min) u eksperimentalnoj i 8,7% (43,32 ± 3,78 *vs* 47,08 ± 1,95 mL/kg/min) u kon-

trolnoj grupi (slika 1). I kod sportistkinja ADG grupe, posle dva meseca zabeležene su značajno veće vrednosti VO_{2max} ($p < 0,001$) i u eksperimentalnoj (2,61 ± 0,26 *vs* 3,12 ± 0,33 L/min; 19,5%) i u kontrolnoj grupi (2,49 ± 0,23 *vs* 2,72 ± 0,23 L/min; 9,2%), odnosno izraženo u relativnim vrednostima, 18,2% (38,90 ± 2,19 *vs* 45,98 ± 1,76 mL/kg/min) u eksperimentalnoj i 7,0% (39,61 ± 1,57 *vs* 42,40 ± 1,22 mL/kg/min) u kontrolnoj grupi (slika 1).

U drugom merenju, statistički značajna razlika između vrednosti VO_{2max} u eksperimentalnoj i kontrolnoj grupi utvrđena je samo kod ispitanica ADG grupe ($p < 0,001$) (slika 1).

Suplementacija gvožđa tokom dva meseca dovela je do poboljšanja saturacije organizma gvožđem, kako kod sportistkinja koje su imale LDG, tako i kod onih sa ADG (tabela 2).

Tabela 1

Antropometrijske karakteristike ispitanica pre i posle dvomesečnog treninga i suplementacije gvožđa

Grupe ispitanica			Visina (m), x̄ ± SD	Telesna masa (kg), x̄ ± SD	Telesna mast (%), x̄ ± SD	ITM (kg/m^2), x̄ ± SD
LDG	EG	pre	1,73 ± 0,03	61,14 ± 4,11	18,22 ± 2,64	20,36 ± 1,3
		posle	1,73 ± 0,03	61,82 ± 3,82	17,89 ± 3,26	20,55 ± 1,29
	KG	pre	1,76 ± 0,05	62,98 ± 5,84	18,50 ± 2,83	20,29 ± 1,17
		posle	1,76 ± 0,05	63,98 ± 6,41	18,25 ± 2,49	20,51 ± 1,39
ADG	EG	pre	1,80 ± 0,07	67,48 ± 9,55	20,40 ± 2,76	20,78 ± 1,57
		posle	1,80 ± 0,07	68,11 ± 9,12	20,30 ± 3,09	20,95 ± 1,37
	KG	pre	1,76 ± 0,05	62,97 ± 6,58	17,60 ± 4,06	20,30 ± 1,48
		posle	1,76 ± 0,05	64,22 ± 6,22	18,70 ± 4,00	20,66 ± 5,54

LDG – grupa sa latentnim deficitom gvožđa; ADG – grupa sa anemijom usled deficita gvožđa; EG – eksperimentalna grupa; KG – kontrolna grupa; ITM – indeks telesne mase

Tabela 2

Hematološki pokazatelji sportistkinja grupe sa latentnim deficitom gvožđa (A) i grupe sa anemijom usled deficita gvožđa (B) pre i posle dvomesečnog treninga i suplementacije gvožđa

A

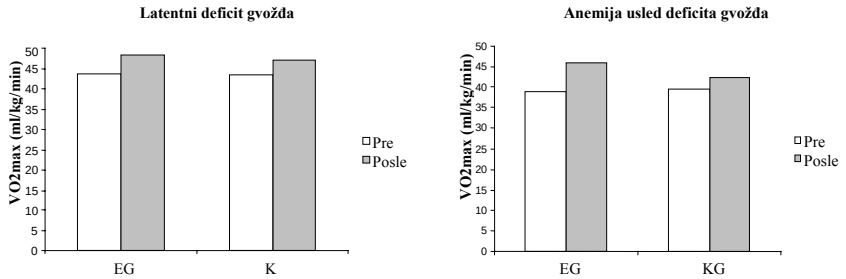
Obeležje posmatranja	EG (n = 9)		KG (n = 8)		*p*
	pre (x̄ ± SD)	posle (x̄ ± SD)	pre (x̄ ± SD)	posle (x̄ ± SD)	posle (EG : KG)
RBC × 10^{12}/L	4,32 ± 0,40	4,42 ± 0,34	4,19 ± 0,19	4,09 ± 0,22	< 0,05
Hb (g/L)	125,56 ± 6,97	129,22 ± 5,67*	123,75 ± 3,2	113,38 ± 6,14*	< 0,001
Ht (%)	39,20 ± 2,37	39,87 ± 3,12	37,99 ± 1,81	32,95 ± 2,21*	< 0,001
Fe (µmol/L)	9,42 ± 1,29	18,94 ± 3,64*	9,07 ± 1,87	7,63 ± 2,58*	< 0,001
TIBC (µmol/L)	64,44 ± 5,21	58,7 ± 7,57	64,53 ± 4,14	69,44 ± 8,74*	< 0,05
SaT (%)	14,63 ± 1,56	33,08 ± 8,6*	14,03 ± 2,63	11,0 ± 3,65	< 0,001
Fer (µg/L)	10,03 ± 2,21	25,63 ± 4,64*	10,42 ± 1,93	9,83 ± 0,84	< 0,001

B

Parametri	EG (n = 10)		KG (n = 10)		*p*
	pre (x̄ ± SD)	posle (x̄ ± SD)	pre (x̄ ± SD)	posle (x̄ ± SD)	posle (EG : KG)
RBC × 10^{12}/L	4,08 ± 0,15	4,25 ± 0,25*	4,24 ± 0,19	4,00 ± 0,22*	< 0,05
Hb (g/L)	109,1 ± 4,2	120,8 ± 7,77*	113,6 ± 5,72	108,4 ± 3,92*	< 0,05
Ht (%)	32,71 ± 1,98	38,25 ± 2,53*	33,67 ± 1,47	32,27 ± 1,51*	< 0,001
Fe (µmol/L)	7,99 ± 1,78	12,39 ± 3,44*	9,43 ± 1,89	7,25 ± 2,82*	< 0,05
TIBC (µmol/L)	62,31 ± 7,01	54,92 ± 6,09*	65,09 ± 4,9	67,74 ± 7,98	< 0,05
SaT (%)	12,86 ± 2,45	22,66 ± 6,04*	14,43 ± 2,40	10,91 ± 4,6*	< 0,001
Fer (µg/L)	8,17 ± 3,01	24,32 ± 6,92*	9,53 ± 2,78	8,33 ± 2,52*	< 0,001

n – broj ispitanika; EG – eksperimentalna grupa; KG – kontrolna grupa; RBC – broj eritrocita; Hb – koncentracija hemoglobina; Ht – hematokrit; Fe – koncentracija gvožđa; TIBC – ukupni kapacitet za vezivanje gvožđa u serumu; SaT – saturacija transferina; Fer – koncentracija feritina

***$p < 0,05$ (u odnosu na stanje pre početka ispitivanja)**



EG – eksperimentalna grupa; KG – kontrolna grupa

$p < 0,001$ u odnosu na prvo merenje; $p < 0,001$ u grupi sa anemijom usled deficita gvožđa, eksperimentalna grupa prema kontrolnoj u drugom merenju

Sl. 1 – Maksimalna potrošnja kiseonika (VO_{2max}) u grupi sportistkinja sa latentnim deficitom gvožđa i u grupi sa anemijom usled deficita gvožđa

Diskusija

Gvožđe je jedan od mikroelemenata koji imaju veliki uticaj na fizičku sposobnost. Zbog toga je održavanje statusa gvožđa u optimalnim granicama izuzetno važno za sportiste. Gvožđe je sastavni deo hemoglobina, mioglobina, citohroma i različitih enzima u mišićnim ćelijama koji su uključeni u transport i aerobno stvaranje energije tokom fizičkog napora [10].

U revijalnom radu Beard i Tobin [11] ističu da je prevalencija anemije usled deficita gvožđa češća kod sportista, naročito kod mlađih žena, u poređenju sa zdravim sedanternim osobama. Postoje mnogobrojna objašnjenja za negativni bilans gvožđa kod sportista, kao što su navike u ishrani, hematurija zbog hemolize nakon intenzivnog fizičkog napora, naročito kod trkača na duge staze, zatim razgradnja mioglobina, gastrointestinalni gubici, gubitak znojenjem i obilna menstrualna krvarenja [16–20].

Rezultati nekoliko studija sugerišu da fizička aktivnost izaziva povećanu hemolizu i destrukciju eritrocita, što dovodi do povećanja potreba za gvožđem kod sportista [7, 16, 17, 20]. Iako se gvožđe oslobođeno tokom hemolize može ponovo iskoristiti, poznato je da se tada povećava i urinarna ekskrecija gvožđa [11, 16]. Pojedini autori navode da pojačana destrukcija eritrocita može nastati i kao rezultat fizičke aktivnosti koja može dovesti do slabljenja strukturnog integriteta ćelijske membrane usled trauma zbog povećanog obima i brzine cirkulacije, povišene telesne temperature tokom vežbanja, kompresije eritrocita zbog mišićne aktivnosti i promene pH krvi u pravcu acidoze uslovljene fizičkom aktivnošću [7, 11, 17].

Gubici gvožđa putem znoja neznatni su u uobičajenim uslovima, ali ekstremno znojenje, karakteristično za sportiste, može značajno povećati te gubitke [11].

Obim apsorpcije gvožđa povećava se saglasno stepenu smanjenja njegovih rezervi u organizmu. Međutim, studije sa radioaktivnim gvožđem ukazuju na mogućnost postojanja određenih poremećaja apsorpcije kod sportista, jer se kod njih apsorbuje svega 16,4% gvožđa, u poređenju sa 30% kod nesportista sa deficitom gvožđa [21].

U svom radu Haas i Bronwnlie [10] ukazuju na značajan uticaj anemije usled deficita gvožđa na smanjenje radnog kapaciteta i adaptacije na aerobni trening. Maksimalna potrošnja kiseonika je pokazatelj aerobnog radnog kapaciteta, tako da se smanjenje vrednosti VO_{2max} kod osoba sa anemijom može objasniti i smanjenjem transporta kiseonika putem hemoglobina do perifernog tkiva [18]. Osim toga, sniženi aerobni kapacitet uočava se i kod sportista koji imaju deficit gvožđa bez obzira na nivo hemoglobina, jer je manjak gvožđa povezan sa smanjenjem oksidativnog kapaciteta mišićnih mitohondrija [22]. Zbog toga, status gvožđa je veoma značajan za vrhunske sportiste koji teže maksimalnoj efikasnosti u produkciji energije radi postizanja što boljih rezultata [23].

Zbog manjih energetskih potreba u odnosu na muškarce, a povećanih zahteva za održanjem poželjne telesne mase sportistkinje imaju povećan rizik od nastanka deficita gvožđa. To dovodi do nedovoljnog unosa gvožđa hranom, pošto je on proporcionalan energetskom unosu [24]. Osim toga, rezerve gvožđa su značajno manje kod žena u poređenju sa muškarcima, dok su potrebe povećane zbog menstrualnih gubitaka [19].

Značaj uočenog deficita gvožđa posebno je naglašen kod naših ispitanica, koje pokazuju neuobičajeno niske vrednosti VO_{2max} za aktivne sportistkinje. Naime, po Shvartzovoj klasifikaciji [25], prema vrednostima VO_{2max} većina ispitanica sa latentnim deficitom gvožđa spada u kategoriju „dobar“, a većina sa anemijom u kategoriju „prosečan“.

Poznato je da pod uticajem treninga u organizmu dolazi do morfoloških i funkcijskih promena koje dovode do povećanja fizičke sposobnosti. Trening povećava udarni i minutni volumen srca, protok krvi kroz aktivnu muskulaturu i arteriovensku kiseoničku razliku. Povećavaju se broj i veličina mitohondrija, kao i aktivnost enzima koji učestvuju u aerobnom metabolizmu, raste količina mioglobina i pojačava se oksidacija masti i ugljenih hidrata. Ova adaptacija dovodi do porasta aerobne produkcije ATP-a. Kao posledica cirkulatornih i metaboličkih promena dolazi do porasta VO_{2max} [10, 11, 26]. Povećanje aerobne sposobnosti usled treninga najčešće se kreće u rasponu od 9% do 30% [27]. Slično tome, zabeležen je porast vrednosti VO_{2max}, kako u eksperimentalnoj (18,2% u ADG i 10,3% u LDG), tako i u kontrolnoj grupi (7,0% u ADG i 8,7% u LDG). Povećanja vrednosti VO_{2max} u obe grupe može se objasniti uticajem treninga.

Studije su pokazale značajnu korelaciju između koncentracije hemoglobina i vrednosti VO_{2max} [12, 28]. Willis i sar. [29] zabeležili su da je sniženje vrednosti hemoglobina kod pacova praćeno smanjenjem vrednosti VO_{2max}. Međutim, i kod pacova sa deficitom gvožđa trening dovodi do povećanja VO_{2max}, što se objašnjava povećanjem aktivnosti oksidativnih enzima koji ne sadrže gvožđe u skeletnim mišićima i srcu [29]. Naši rezultati koji ukazuju na direktnu povezanost između koncentracije hemoglobina i vrednosti VO_{2max} su u skladu sa podacima iz literature.

Unos preparata gvožđa kod žena sportista sa anemijom dovodi do povećanja fizičkih sposobnosti [30–32]. Magazanik i sar. [33] davali su ženama tokom sedam nedelja intenzivnog treninga svakodnevno po 160 mg gvožđa *per os*, i uočili da suplementacija gvožđa dovodi do poboljšane saturacije organizma gvožđem. Tokom prve tri nedelje ispitivanja došlo je do poboljšanja fizičke sposobnosti, merene povećanjem vrednosti VO_{2max}, dok tokom kasnijeg perioda ispitivanja nije nađena razlika u ovom pokazatelju između ispitanica koje su dobijale gvožđe i onih koje su dobijale placebo. Hinton i sar. [34] pokazali su da suplementacija gvožđa u trajanju od šest nedelja kod žena sa manjkom gvožđa dovodi do sniženja srčane frekvencije i koncentracije laktata u krvi tokom fizičkog opterećenja, kao i poboljšanja fizičke sposobnosti, merene VO_{2ma} i izdržljivošću. Nadoknada gvožđa davanjem i 20 mg/dan tokom šest nedelja, dovela je kod žena sa deficitom gvožđa do značajnog porasta nivoa serumskog gvožđa, saturacije transferina i poboljšanja rezistentnosti mišića na napor [35]. U dvostruko slepoj studiji Brownlie i sar. [22] u koju su bile uključene netrenirane ispitanice sa deficitom gvožđa, ali bez anemije, suplementacija sa 100 mg fero-sulfata tokom šest nedelja dovela je do porasta vrednosti VO_{2max} i fizičke izdržljivosti samo kod žena koje su prethodno imale tkivni deficit gvožđa meren serumskim nivoom receptora transferi-

na. Postoje i suprotna zapažanja o efektu unošenja gvožđa na radni kapacitet, koja pokazuju da unos gvožđa *per os* (u tabletama ili hranom) kod plivača, tokom sezone treninga nije značajno uticao na status gvožđa, niti je doveo do poboljšanja fizičke sposobnosti [36].

U našoj studiji, suplementacija gvožđa u periodu od dva meseca intenzivnog treninga značajno je uticala na povećanje vrednosti VO_{2max} kod sportistkinja sa anemijom usled deficita gvožđa, ali ne i kod sportistkinja sa latentnim deficitom gvožđa.

Studije o uticaju supstitucione terapije gvožđem na status gvožđa kod sportista tokom treninga dale su različite rezultate [22, 32–36]. To se može objasniti različitim nutritivnim statusom na početku studija i različitim statusom gvožđa (od normalnog, preko latentnog deficita do anemije); različitim protokolima za procenu fizičke sposobnosti i različitim dužinama trajanja studija; korišćenjem različitih pokazatelja statusa gvožđa u organizmu; različitim sportovima i periodima treninga sportista, itd. Dvomesečna terapija gvožđem dovela je do poboljšanja saturacije organizma gvožđem kod naših ispitanica i sa latentnim deficitom gvožđa i sa anemijom usled deficita gvožđa. U eksperimentalnoj grupi odbojkašica LDG grupe došlo je do porasta koncentracije hemoglobina koji je još izraženiji u eksperimentalnoj grupi žena ADG grupe u kojoj je koncentracija hemoglobina kod skoro polovine ispitanica dostigla normalne vrednosti. Naši rezultati su u skladu sa zapažanjima drugih autora, prema kojima je efekat terapije bolji, što je postojeći deficit gvožđa veći [34].

Može se reći da korist od suplementacije gvožđa u najvećoj meri zavisi od prethodnog statusa tog mikronutrienta kod sportiste, premda i u tom pogledu postoje određene kontroverze. Naime, uzimanje preparata gvožđa dovelo je do povećanja zasićenosti organizma gvožđem kod žena sa deficitom gvožđa kod obe grupe naših ispitanica. Međutim, terapija gvožđem dovela je do značajnog povećanja VO_{2max} samo kod ispitanica sa anemijom usled deficita gvožđa. Sa druge strane, nekoliko studija pokazalo je da su netrenirane žene sa deficitom gvožđa bez anemije, koje su dobijale nadoknadu gvožđa, imale značajno veće povećenje vrednosti VO_{2max} u poređenju sa placebo grupom, sugerišući da latentni deficit gvožđa smanjuje očekivanu adaptaciju na aerobno vežbanje [22, 34, 37].

Internacionalni olimpijski komitet preporučuje redovno praćenje statusa gvožđa kod sportista, naročito žena, u cilju postizanja i održavanja optimalne fizičke sposobnosti. Ukoliko se pri tome otkrije deficit gvožđa, potrebno je brzo reagovati intenzivnom nadokandom gvožđa putem ishrane, a po potrebi i uzimanjem preparata gvožđa [38].

Zaključak

Vrednost VO_{2max} značajno je niža u grupi sportistkinja sa anemijom u odnosu na grupu sa latentnim deficitom gvožđa. Fizička sposobnost ispitanica direktno je povezana sa stepenom deficita gvožđa izraženim preko koncentracije hemoglobina.

Posle dvomesečnog treninga, došlo je do povećanja VO_{2max} u svim grupama. Suplementacija gvožđa značajno je uticala na porast vrednosti VO_{2max} samo kod sportistkinja sa anemijom usled deficita gvožđa.

Posle primenjene terapije gvožđem došlo je do poboljšanja saturacije organizma gvožđem kod sportistkinja koje imaju deficit gvožđa sa ili bez anemije.

L I T E R A T U R A

1. *Stoltzfus R.* Defining iron-deficiency anemia in public health terms: a time for reflection. J Nutr 2001; 131(2S–2): 565S–7S.
2. *Looker AC, Cogswell ME, Gunter MT.* Iron deficiency - United States, 1999–2000. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2002; 51: 897–9.
3. *Di Santolo M, Stel G, Banfi G, Gonano F, Cauci S.* Anemia and iron status in young fertile non-professional female athletes. Eur J Appl Physiol 2008; 102(6): 703–9.
4. *Landahl G, Adolfsson P, Börjesson M, Mannheimer C, Rödjer S.* Iron deficiency and anemia: a common problem in female elite soccer players. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2005; 15(6): 689–94.
5. *Merkel D, Huerta M, Grotto I, Blum D, Tal O, Rachmilewitz E,* et al. Prevalence of iron deficiency and anemia among strenuously trained adolescents. J Adolesc Health 2005; 37(3): 220–3.
6. *Dubnov G, Constantini NW.* Prevalence of iron depletion and anemia in top-level basketball players. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2004; 14(1): 30–7.
7. *McClung JP, Marchitelli LJ, Friedl KE, Young AJ.* Prevalence of iron deficiency and iron deficiency anemia among three populations of female military personnel in the US army. J Am Coll Nutr 2006; 25(1): 64–9.
8. *Peeling P, Dawson B, Goodman C, Landers G, Trinder D.* Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. Eur J Appl Physiol 2008; 103(4): 381–91.
9. *Beard JL.* Iron biology in immune function, muscle metabolism, and neuronal functioning. J Nutr 2001; 131(2): 568S–80S.
10. *Haas JD, Brownlie T 4th.* Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. J Nutr 2001; 131(2S–2):676S–88S; discussion 688S–90S.
11. *Beard J, Tobin B.* Iron status and exercise. Am J Clin Nutr 2000; 72 (2 Suppl): 594S–7S.
12. *McClung JP, Karl JP, Cable SJ, Williams KW, Young AJ, Lieberman HR.* Longitudinal decrements in iron status during military training in female soldiers. Br J Nutr 2009; 102(4): 605–9.
13. *Durnin JV, Womersley JV.* Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness: measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years. Br J Nutr 1974; 32(1): 77–97.
14. *Astrand PO, Ryhming I.* A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during submaximal work. J Appl Physiol 1954; 7(2): 218–21.
15. *DeMaeyer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood Sk, Srikantia SG.* Preventing and controlling iron deficiency anemia through primary health care. A guide for health administrators and programme managers. Geneva: World Health Organization; 1989.
16. *Jones GR, Newhouse IJ, Jakobi JM, LaVoie NL, Thayer R.* The incidence of hematuria in middle distance track running. Can J Appl Physiol 2001; 26(4): 336–49.

17. *Telford RD, Sly GJ, Hahn AG, Cunningham RB, Bryant C, Smith JA*. Footstrike is the major cause of hemolysis during running. J Appl Physiol 2003; 94(1): 38–42.
18. *Schumacher YO, Schmid A, Grathwohl D, Bultermann D, Berg A*. Hematological indices and iron status in athletes of various sports and performances. Med Sci Sports Exerc 2002; 34(5): 869–75.
19. *Manore MM*. Dietary recommendations and athletic menstrual dysfunction. Sports Med 2002; 32(14): 887–901.
20. *Akabas SR, Dolins KR*. Micronutrient requirements of physically active women: what can we learn from iron? Am J Clin Nutr 2005; 81(5): 1246S–51S.
21. *Suedekum NA, Dimeff RJ*. Iron and the athlete. Curr Sports Med Rep 2005; 4(4): 199–202.
22. *Brownlie T 4th, Utermohlen V, Hinton PS, Haas JD*. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. Am J Clin Nutr 2004; 79(3): 437–43.
23. *Fallon KE*. Utility of hematological and iron-related screening in elite athletes. Clin J Sport Med 2004; 14(3): 145–52.
24. *Deruisseau KC, Roberts LM, Kushnick MR, Evans AM, Austin K, Haymes EM*. Iron status of young males and females performing weight-training exercise. Med Sci Sport Exerc 2004; 36(2): 241–8.
25. *Shvartz E, Reibold RC*. Aerobic fitness norms for males and females aged 6 to 75 years: a review. Aviat Space Environ Med 1990; 61(1): 3–11.
26. *Lukaski HC*. Vitamin and mineral status: effects on physical performance. Nutrition 2004; 20(7–8): 632–44.
27. *Živanić S, Životić-Vanović M, Mijić R, Dragojević R*. Aerobic capacity and its estiamtion by the use of the Astrand bicycle ergameter testing. Belgrade: Udruženje za medicinu sporta Srbije; 1999. p. 15. (Serbian)
28. *Hinton PS, Sinclair LM*. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. Eur J Clin Nutr 2007; 61(1): 30–9.
29. *Willis WT, Dallman PR, Brooks GA*. Physiological and biochemical correlates of increased work in trained iron-deficient rats. J Appl Physiol 1988; 65(1): 256–63.
30. *Williams MH*. Dietary supplements and sports performance: minerals. J Int Soc Sports Nutr 2005; 2(1): 43–9.
31. *Fisher AE, Naughton DP*. Iron supplements: the quick fix with long-term consequences. Nutr J 2004; 3: 2–7.
32. *McClung JP, Karl JP, Cable SJ, Williams KW, Nindl BC, Young AJ,* et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of iron supplementation in female soldiers during military training: effects on iron status, physical performance, and mood. Am J Clin Nutr 2009; 90(1): 124–31.
33. *Magazanik A, Weinstein Y, Abarbanel J, Lewinski U, Shapiro Y, Inbar O,* et al. Effect of an iron supplement on body iron status and aerobic capacity of young training women. Eur J Appl Physiol Occup Physiol 1991; 62(5): 317–23.
34. *Hinton PS, Giordano C, Brownlie T, Haas JD*. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, nonanemic women. J Appl Physiol 2000; 88(3): 1103–11.
35. *Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD*. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. Am J Clin Nutr 2003; 77(2): 441–8.
36. *Tsalis G, Nikolaidis MG, Mougios V*. Effects of iron intake through food or supplement on iron status and performance of healthy adolescent swimmers during a training season. Int J Sports Med 2004; 25(4): 306–13.
37. *Brownlie T 4th, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD*. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. Am J Clin Nutr 2002; 75(4): 734–42.
38. The International Olympic Committee (IOC) consensus statement on periodic health evaluation of elite athletes: March 2009. J Athl Train 2009; 44(5): 538–57.

Primljen 26. XI 2009.
Revidiran 26. III 2010.
Prihvaćen 31. III 2010.

O R I G I N A L N I Č L A N A K

UDC: 616.12-008.46-036
DOI:10.2298/VSP1102136B

Karakteristike, ishod i prediktori jednogodišnjeg mortaliteta bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom

Characteristics, outcome and predictors of one year mortality rate in patients with acute heart failure

Marko Banović*, Zorana Vasiljević-Pokrajčić*, Bosiljka Vujisić-Tešić*, Sanja Stanković†, Ivana Nedeljković*, Olga Petrović*, Marija Boričić-Kostić*, Milan Petrović*, Danijela Trifunović*, Miodrag Ostojić*

Klinički centar Srbije, *Institut za kardiovaskularne bolesti, †Klinička laboratorija Urgentnog centra, **Beograd, Srbija**

Apstrakt

Uvod/Cilj. Akutna srčana insuficijencija (ASI) jedna je od najčešćih bolesti u urgentnoj medicini, sa lošom prognozom i visokim intrahospitalnim i jednogodišnjim mortalitetom. Cilj ovog rada bio je da se ispitaju karakteristike, lečenje, ishod i jednogodišnja prognoza bolesnika sa ASI u našoj populaciji. **Metode.** Prospektivna studija obuhvatila je 64 konsekutivna bolesnika u okviru neselektovane populacije koji su primljeni u koronarnu jedinicu Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije i koji su, nakon toga, praćeni godinu dana. **Rezultati.** Prosečna starost bolesnika bila je 63,6 ± 12,6 godina, a 59,4% bili su muškarci. *De novo* ASI imalo je 45,3% bolesnika. Akutna kongestija (43,8%) i edem pluća (39,1%) bili su najčešće kliničke manifestacije ASI. Prosečna vrednost ejekcione frakcije leve komore (LVEF) bila je 39,7% ± 9,25%, dok je kod 44,4% bolesnika LVEF bila veća ili jednaka 50%. Na otpustu, 55,9% bolesnika dobilo je β-blokatore, 94,9% diuretike, od čega 47,7% spironolakton, a 94,9% bolesnika ACE-inhibitore ili blokatore angiotenzinskih receptora (ARB). Jednogodišnji ukupni mortalitet iznosio je 26,5%. Nezavisni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta prema univarijantnoj analizi bili su: ranija hospitalizacija zbog oboljenja srca, snižena vrednost LVEF (≤ 32%), snižena frakcija skraćenja (FS ≤ 18%), povećana brzina protoka preko trikuspidnog ušća (> 0,7 m/s). **Zaključak.** Jednogodišnji mortalitet naših bolesnika sa ASI bio je visok, slično postojećim evropskim studijama. Kao prediktori mortaliteta pokazali su se: prethodno oboljenje srca, snižena vrednost LVEF, snižena vrednost FS i povećana brzina protoka preko trikuspidnog ušća.

Ključne reči:
srce, insuficijencija; demografija; lečenje, ishod; mortalitet; faktori rizika.

Abstract

Background/Aim. Acute heart failure (AHF) is one of the most common diseases in emergency medicine, associated with poor prognosis and high in-hospital and long-term mortality. The aim of this study was to investigate characteristics, outcomes and one year mortality of patients with AHF in the local population. **Methods.** This prospective study consisted of 64 consecutive unselected patients treated in the Coronary Care Unit of the Emergency Centre (Clinical Center of Serbia, Belgrade) and were followed for one year after the discharge. **Results.** Mean age of the patients was 63.6 ± 12.6 years and 59.4% were males. Acute congestion (43.8%) and pulmonary edema (39.1%) were the most common presentations of AHF. Mean left ventricular ejection fraction (LVEF) was 39.7% ± 9.25%, while 44.4% of the patients had LVEF ≥ 50%. At discharge, 55.9% of the patients received therapy with β-blockers, 94.9% diuretics, out of which 47.7% spironolactone, 94.9% patients were given ACE-inhibitors or angiotensin receptor blokcers (ARB). The 12-month all-cause mortality was 26.5%. Independent predictors of one year mortality were previous hospitalization due to heart disease, reduced LVEF, reduced fraction of shortening (FS) and a higher tricuspid velocity. **Conclusion.** One year mortality of our patients with AHF was high, similar to the known European studies. Independent predictors of one year mortality were previous hospitalization due to heart disease, reduced LVEF and LVFS and a higher tricuspid velocity.

Key words:
heart failure; demography; treatment outcome; mortality; risk factors.

Correspondence to: Marko Banović, Klinički centar Srbije, Institut za kardiovaskularne bolesti, Beograd, Srbija. Tel.: +381 361 36 53. E-mail: markobanovic71@gmail.com

Uvod

Akutna srčana insuficijencija (ASI) jedna je od najčešćih bolesti u urgentnoj medicini, sa lošom prognozom i visokim intrahospitalnim i jednogodišnjim mortalitetom [1]. Takođe, smatra se da je to najskuplja kardiovaskularna bolest u zapadnoj civilizaciji [2]. Ipak, ograničen je broj podataka o epidemologiji, lečenju i prognozi bolesnika sa ASI [3–6]. Najveće Evropsko istraživanje, *Euro Heart Failure Survey*, koje je obuhvatilo 11 327 bolesnika, ispitivalo je i one sa ASI ali, ipak, dominantno, bolesnike sa hroničnom srčanom insuficijencijom (HSI). Ispitivanje i identifikacija prognostičkih faktora rizika kod bolesnika sa ASI, kao i njihovo kasnije praćenje, moglo bi značajno pomoći u lečenju i poboljšati prognozu, pogotovo kod visokorizičnih bolesnika. Nekoliko prognostičkih faktora, poput godina starosti, koronarne bolesti, smanjene ejekcione frakcije leve komore (LVEF) i renalne disfunkcije, identifikovano je kod bolesnika sa HSI [7–9], međutim, značaj pomenutih faktora znatno je manje ispitan kod bolesnika sa ASI. Po našem saznanju, ovo je prva studija u Srbiji koja je ispitivala konsekutivne bolesnike u okviru neselektovane populacije sa kliničkom slikom ASI i koji su, nakon toga, praćeni godinu dana.

Imajući u vidu navedene podatke, primarni cilj naše studije bio je da se ispitaju karakteristike, lečenje, ishod i jednogodišnja prognoza bolesnika sa ASI u našoj populaciji. Takođe, cilj je bio i da se utvrdi najčešća etiologija i klinička prezentacija kod bolesnika sa ASI, kao i da se ispita međusobna korelacija kliničkih, ehokardiografskih i biohumoralnih parametara.

Metode

Ova prospektivna studija obuhvatila je 64 konsekutivna bolesnika u okviru neselektovane populacije, koji su primljeni u koronarnu jedinicu Urgentnog centra Kliničkog centra Srbije između 1. januara i 10. novembra 2006. godine sa znacima i simptomima ASI i koji su, nakon toga, praćeni godinu dana. Dijagnoza ASI postavljana je odmah na prijemu, od strane lekara specijaliste. Prilikom otpusta iz bolnice dijagnoza ASI morala je biti potvrđena.

Neposredno nakon prijema u bolnicu izvršena su antropometrijska merenja, registrovane postojeće bolesti, uzroci akutnog popuštanja srca (pre svega postojanje akutnog koronarnog sindroma), klinička prezentacija kod bolesnika, kao i 12-kanalni elektrokardiogram (EKG). Standardne laboratorijske analize, kao i analize specifičnih biomarkera koje se ne rade rutinski u našim bolnicama (B-tip natriuretski peptid – BNP, NTproBNP i visokosenzitivni C-reaktivni protein – hsCRP), izvršene su u prvih 12 sati po prijemu. Natriuretski peptid meren je u humanoj plazmi sa dodatkom EDTA na AxSYM (Abbot laboratories); NTproBNP meren je u uzorku heparinizovane plazme na Dimension RxL max (DADE Behring); hsCRP meren je imunoturbodimetrijskim testom na Au 400 (Olympus analizator).

Tokom prvih 48 sati hospitalizacije svim bolesnicima, osim jednom koji je bio u komi, urađen je ehokardiografski pregled (u levom lateralnom dekubitusu, uz analizu uzdužnog i poprečnog parasternalnog preseka, kao i preseka 4, 3 i 2 šupljine sa vrha srca). Enddijastolni i endsistolni volumeni leve komore (LK), kao i ejekciona frakcija (EF) mereni su po Simpsonovoj „*biplane*“ metodi [10]. Na kontrolnom pregledu, godinu dana nakon inicijalne hospitalizacije, ponovo su određeni specifični biomarkeri BNP, NTproBNP i hsCRP, a takođe, svim bolesnicima ponovo je urađen transtorakalni ehokardiografski pregled na kome su analizirani isti parametri kao tokom hospitalizacije. Tom prilikom, vrednosti laboratorijskih i ehokardiografskih parametara upoređene su sa istim parametrima dobijenim u toku hospitalizacije.

Sve posmatrane varijable analizirane su prema Cox-ovoj univarijantnoj i multivarijantnoj analizi da bi se indetifikovali eventualni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta.

Za analizu i poređenje podataka korišćen je statistički program SPSS 12.0. Za procenu značajnosti razlike korišćeni su χ^2-test, Student-ov *t*-test, McNamara test i Mann-Whitney *U*-test, za identifikaciju faktora rizika već pomenuti Cox-ov proporcioni regresioni model, a za analizu preživljavanja korišćeni su Kaplan-Meier-ova metoda, kao i Log rank test za poređenje preživljavanja među posmatranim grupama.

Rezultati

Studija je obuhvatila 64 bolesnika sa kliničkim simptomima i znacima ASI, a krajnji ishod bio je poznat za njih 57. Prosečna starost naših bolesnika bila je 63,6 ± 12,6 godina, a 59,4% njih bili su muškarci ($p > 0,05$).

Srednja vrednost specifičnih biohemijskih parametara (BNP, NTproBNP, hsCRP), koji su mereni svim bolesnicima u prva 24 časa hospitalizacije, bila je visoko iznad graničnih vrednosti (npr. 100 pg/mL za BNP i 300 pg/mL za NTproBNP). Za vrednosti koje su ispod ove smatra se, kad su u pitanju BNP i NTproBNP, da nije verovatna dijagnoza srčane insuficijencije [11]. Svi bolesnici imali su vrednosti BNP veće od 100 pg/mL, a 49 (76,6%) imalo je vrednosti BNP veće od 500 pg/mL. Svi su imali vrednost NTproBNP veću od 450 pg/mL.

Pomenuti specifični laboratorijski parametri, kao i ehokardiografski pregled ponovljeni su svim bolesnicima nakon godinu dana praćenja. Prosečna vrednost svih ovih specifičnih laboratorijskih parametara bila je statistički značajno niža na kontrolnom pregledu nakon godinu dana, mada je i dalje bila blago povišena u odnosu na normalne vrednosti.

Kad su u pitanju prosečne vrednosti ehokardiografskih parametara dobijene na pregledima tokom hospitalizacije, prosečne dimenzije leve komore i pretkomore bile su veće od normalnih vrednosti, dok je srednja vrednost EF (prema metodi Simpson „*biplane*“) prosečno bila niža od 40% (tabela 1). Što se tiče prosečnih vrednosti ehokardiografskih parametara na kontrolnom pregledu nakon godinu dana, rezultati su pokazali da su prosečne dimenzije (sistolne i dijastolne) leve komore i leve pretkomore bile veće na kontrolnom pregledu nego u toku hospitalizacije, dok je srednja vrednost EF bila, takođe, viša na kontrolnom pregledu.

Poredeći međusobni odnos specifičnih laboratorijskih parametara i vrednosti EF kod bolesnika sa ASI u toku hospitalizacije, pokazalo se da su bolesnici sa vrednostima EF < 40%

Tabela 1

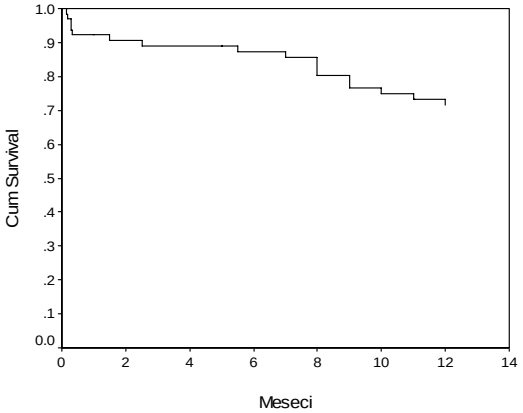
Ehokardiografski parametri dobijeni u toku hospitalizacije (1) i na kontrolnom pregledu nakon godinu dana (2)

Ehokardiografski parametri	x̄ ± SD	*p*
LVEDD 1 (cm)	5,88 ± 0,66	0,05
LVEDD 2 (cm)	6,04 ± 0,68	
LVESD 1 (cm)	4,36 ± 0,79	0,618
LVESD 2 (cm)	4,41 ± 0,81	
LA 1 (cm)	4,31 ± 0,49	0,454
LA 2 (cm)	4,37 ± 0,68	
EF-Simpson 1 (%)	39,67 ± 9,25	0,037
EF-Simpson 2 (%)	43,24 ± 9,74	
Desna komora 1 (cm)	2,45 ± 0,36	0,337
Desna komora 2 (cm)	2,52 ± 0,41	
SPDK 1 (mmHg)	41,41 ± 15,04	0,933
SPDK 2 (mmHg)	41,11 ± 11,63	

LVEDD/LVESD – end-dijastolna/end-sistolna dimenzija leve komore; LA – leva pretkomora; EF – ejekciona frakcija; SPDK – sistolni pritisak desne komore

imali značajno više vrednosti BNP i NTproBNP u krvi od onih koji su imali EF > 40% (1 631,80 pg/mL *vs* 740,6 pg/mL za BNP, $p < 0,05$; 9 036,40 pg/mL *vs* 3 374 pg/mL za NtproBNP, $p < 0,05$). Dakle, postojala je negativna korelacija.

Ukupni jednogodišnji mortalitet iznosio je 26,56% (17 bolesnika), dok je intrahospitalni mortalitet iznosio 6,25% (slika 1). Tokom hospitalizacije umrla su četiri bolesnika (23,52%), četiri (23,52%) su preminula u prvih 6 meseci nakon hospitalizacije, a devet bolesnika (52,94%) preminulo je u prvoj godini. Prosečna starost preminulih iznosila je 67,82 ± 9,78 godina, a preživelih 63,59 ± 13,79 godina ($p > 0,05$).



Sl. 1 – Jednogodišnja kriva preživljavanja svih bolesnika sa akutnom srčanom insuficijencijom

Najčešći oblik kliničke prezentacije ASI kod preminulih bolesnika bio je edem pluća, a kod živih akutna kongestivna SI. Takođe, kardiogeni šok, kao najteži oblik ASI, u većem procentu zapažen je kod umrlih u odnosu na žive bolesnike (11,8% *vs* 4,25%). Suprotno, među bolesnicima koji su imali hipertenzivnu ASI nije bilo umrlih. Međutim, nije bilo statistički značajne razlike u smislu učestalosti javljanja bilo kojeg od posmatranih kliničkih oblika ASI između živih i umrlih ($p > 0,05$).

Preminuli bolesnici značajno su češće imali u anamnezi podatke o prethodnoj hospitalizaciji, nižem indeksu telesne mase i već postojećoj valvularnoj bolesti, dok je razlika u broju bolesnika sa postojećom hroničnom bubrežnom insuficijencijom bila blizu statističke značajnosti ($p = 0,068$). Kod bolesnika sa prethodno postojećom valvularnom bolešću najčešće se radilo o mitralnoj valvuli (mitralnoj regurgitaciji). Demografski podaci, podaci o prethodnim hospitalizacijama, intervencijama i postojećem komorbiditetu kod živih i kasnije umrlih bolesnika dati su u tabeli 2.

Tabela 2

Demografski podaci, podaci o prethodnim hospitalizacijama, intervencijama i postojećem komorbiditetu živih i umrlih bolesnika

Karakteristike bolesnika	Preživeli bolesnici, n (%)	Preminuli bolesnici, n (%)	*p*
Pol – muški	28 (59,6)	10 (58,8)	0,957
Godine starosti, x̄ ± SD	63,59 ± 13,79	67,82 ± 9,78	0,077
ITM (kg/m^2), x̄ ± SD	27,19 ± 4,59	22,46 ± 3,74	0,006
Prethodne hospitalizacije	8 (17,0)	8 (47,1)	0,014
Prethodni IM	22 (46,8)	9 (52,9)	0,665
Prethodni CABG	3 (6,4)	1 (5,9)	0,829
Postojeća kardiomiopatija	21 (44,7)	10 (58,8)	0,317
Ugrađen pejsmejker ili ICD	4 (8,5)	1 (5,9)	0,729
Hipertenzija	36 (76,6)	15 (88,2)	0,307
Postojeća valvularna bolest	3 (6,4)	4 (23,5)	0,05
Dijabetes melitus	20 (42,6)	8 (47,1)	0,748
HBI	5 (10,6)	5 (29,4)	0,068
HOBP	9 (19,1)	3 (17,6)	0,892
Hiperlipoproteinemija	28 (59,6)	9 (52,9)	0,635
Pušenje	28 (59,6)	10 (58,8)	0,957

ITM –indeks telesne mase; IM – infarkt miokarda; CABG – aortokoronarni bajpas; ICD – implantibilni kardioverter defibrilator; HBI – hronična bubrežna insuficijencija; HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća

I kod živih i kod umrlih bolesnika najčešći uzrok ASI bio je infarkt miokarda sa ST elevacijom (51,1% kod živih i 35,3% kod umrlih, $p > 0,05$). Čest uzrok ASI u obe posmatrane grupe bio je i infarkt miokarda bez ST elevacije (21,3% kod živih i 23,5% kod preminulih, $p > 0,05$), dok su kod preminulih nešto češći uzroci ASI bili i apsolutna tahiaritmija i valvularna bolest (u oba slučaja 11,8%), a kod živih hipertenzija (10,6%). Nijedna od bolesti koje su bile uzrok ASI nije bila značajno češće uzrok ASI preživelih ili umrlih.

Upoređujući kliničke karakteristike bolesnika prilikom prijema u bolnicu, između živih i umrlih bolesnika na kraju ispitivanja nije uočena statistički značajna razlika u učestalosti javljanja nijednog od analiziranih parametara. Dispneja, pukoti i protodijastolni galop javljali su se u velikom procentu i kod živih i kod umrlih, a i prosečan broj respiracija u minuti i frekvencija srca bili su srazmerno visoki kod obe grupe bolesnika.

Analizirajući laboratorijske i ehokardiografske parametre (tabele 3 i 4), uočeno je da su preminuli bolesnici imali nešto veće vrednosti kreatinina u odnosu na žive ($p = 0,063$), kao i da su imali značajno niže vrednosti EF i frakcije skraćenja (FS). Iako su preminuli bolesnici, očekivano, imali prosečno više vrednosti BNP, NTproBNP i CRP u krvi, ta razlika nije bila statistički značajna. Umrli su imali značajno višu prosečnu vrednost brzine trikuspidnog protoka, značajno nižu vrednost EF i nešto veću sistolnu i dijastolnu dimenziju leve komore (bez statističke značajnosti). Takođe, kod umrlih bolesnika nešto češće ($p > 0,05$) postojao je poremećaj relaksacije leve komore, sa poremećenim E/A odnosom talasa (mitralnim protokom), odnosno sa većom prosečnom vrednošću A talasa (faza kontrakcije pretkomore) nego E talasa (faza brzog punjenja komore).

Kad su u pitanju lekovi dati živim i kasnije preminulim bolesnicima na otpustu iz bolnice nije ustanovljena značajna razlika ni za jednu od posmatranih grupa lekova.

U tabeli 5 prikazani su najvažniji pojedinačni prediktori mortaliteta, statistički analizirani primenom Cox-ove univarijantne i multivarijantne regresije. Univarijantnom anali-

Tabela 3

Laboratorijski parametri ispitivanih bolesnika u funkciji mortaliteta

Laboratorijski parametri	Preživeli ($\bar{x} \pm SD$)	Preminuli ($\bar{x} \pm SD$)	*p*
Hemoglobin (g/L)	135,55 ± 21,75	131,17 ± 23,98	0,492
Leukociti ($x10^9$/L)	14,45 ± 7,90	11,94 ± 5,14	0,229
Kreatinin (μmol/L)	120,85 ± 34,96	169,76 ± 119,63	0,063
Urea (mmol/L)	10,01 ± 9,57	12,80 ± 7,55	0,284
Glikemija (mmol/L)	11,42 ± 5,20	12,98 ± 5,93	0,313
Na^+ (mmol/L)	139,51 ± 4,14	139,41 ± 3,16	0,929
K^+ (mmol/L)	4,44 ± 0,72	4,45 ± 0,56	0,975
C-reaktivni protein (mg/L)	34,13 (59,20)*	51,60 (149,20)*	0,516
BNP (pg/mL)	838,19 (1706,68)*	1631,80 (2364,5)*	0,270
NTproBNP (pg/mL)	4693,80 (7618,5)*	9603,5 (12690,08)*	0,174
Troponin (μg/L)	5,71 (21,10)*	3,12 (12,30)*	0,579
Maksimalni CK (U/L)	384 (1161,75)*	201 (352)*	0,06
D-dimer (μg/L)	266 (280,75)*	269 (342)*	0,496

BNP – B-tip natriuretski peptid; CK – kreatinkinaza; * – medijana sa interkvartilnim opsegom

Tabela 4

Ehokardiografski parametri ispitivanih bolesnika u funkciji mortaliteta

Ehokardiografski parametri	Preživeli ($\bar{x} \pm SD$)	Preminuli ($\bar{x} \pm SD$)	*p*
LVEDD (cm)	5,84 ± 0,67	5,99 ± 0,64	0,430
LVESD (cm)	4,34 ± 0,79	4,76 ± 0,77	0,072
EF- Teichholtz (%)	47,97 ± 11,19	38,00 ± 10,59	0,003
EF- Simpson (%)	38,56 ± 9,54	31,73 ± 10,61	0,04
Frakcija skraćenja (%)	25,93 ± 7,79	17,97 ± 6,60	0,004
LA (cm)	4,30 ± 0,50	4,25 ± 0,70	0,788
Desna komora (cm)	2,45 ± 0,34	2,48 ± 0,43	0,796
Mitralni protok- E talas (m/s)	0,97 ± 0,25	0,88 ± 0,31	0,299
Mitralni protok-A talas (m/s)	0,86 ± 0,34	0,94 ± 0,45	0,591
Trikuspidni protok (m/s)	0,67 ± 0,12	0,77 ± 0,13	0,02
SPDK (mmHg)	41,96 ± 14,24	51,57 ± 16,23	0,130

EF – ejekciona frakcija; LVEDD i LVESD – end-dijastolna i end-sistolna dimenzija leve komore; SPDK – sistolni pritisak u desnoj komori; LA – leva pretkomora

Tabela 5

Pojedinačni prediktori mortaliteta

Parametri	Univarijantna analiza		
	p	RR	95% CI
Ranija hospitalizacija	0,03	3,198	1,12–9,13
Kreatinin	0,013	1,01	0,99–1,02
Ejekciona frakcija – Simpson	0,04	0,937	0,88–0,99
Frakcija skraćenja	0,004	0,86	0,78–0,95
Trikuspidni protok	0,02	694.11	2,76–17423.18
Trikuspidni protok*	0,03	2150.31	2,07–223261.7
Frakcija skraćenja*	0,01	0.852	0,75–0,96

*** – pojedinačni prediktori mortaliteta dobijenih Cox-ovom multivarijantnom analizom**

zom, kao pojedinačni prediktori mortaliteta dobijeni su: prethodna hospitalizacija zbog oboljenja srca, smanjene vrednosti EF (< 32%), smanjena vrednost FS (< 18%), povišena vrednost protoka preko trikuspidnog ušća (preko 0,7 m/s). Analizirajući pomenute parametre prema multivarijantnoj analizi kao nezavisni prediktori jednogodišnjeg mortaliteta potvrdili su se: smanjena vrednost FS i povišena vrednost trikuspidnog protoka.

Diskusija

U ispitivanoj grupi bolesnika ukupni jednogodišnji mortalitet bio je 26,56%. Ovo je nešto niži procenat nego u sličnim prethodnim studijama [5, 12], ali je i ukupan broj bolesnika u ovim studijama bio veći. S druge strane, intrahospitalni mortalitet bio je sličan onome koji je zabeležen u ranijim evropskim studijama [6, 13] i nešto viši u odnosu na već postojeće američke podatke [14, 15].

Podatak da su umrli bolesnici imali značajno niži indeks telesne težine nov je i tek je nedavno pokazan kod bolesnika sa ASI [16]. Srčanu insuficijenciju karakteriše izraženo kataboličko stanje [17], te je pretpostavka da gojazniji bolesnici imaju veću metaboličku rezervu, odnosno bolje tolerišu metabolički stres koji se kod ovih pacijenata javlja kao posledica povećane neurohumoralne aktivacije. Sem toga, gojazniji i inače imaju nesto viši krvni pritisak što možda odražava efekat gojaznosti *per se*, a ne i neizostavno bolju srčanu funkciju.

Veza između ranije hospitalizacije zbog srčanog oboljenja i lošije prognoze tih bolesnika logična je i bitna, budući da su to, najčešće, bolesnici sa već oštećenim srčanim mišićem i sledstveno, smanjenom adaptivnom sposobnosti srčanog mišća za nova oboljenja i opterećenja istog. Ovaj podatak već je pokazan u finskoj studiji [5].

Iako je od ranije poznato da se mortalitet bolesnika sa SI povećava sa smanjenjem EF leve komore [7], u prethodnim studijama koje su se bavile isključivo ASI [5, 6, 12, 18], EF i FS nisu se pokazali kao nezavisni prediktori mortaliteta. Međutim, u našoj studiji i EF i FS potvrđeni su kao nezavisni prediktori mortaliteta bolesnika sa ASI. Prosečne vrednosti kod preminulih pacijenata bile su < 39% prema Teichholtz-ovoj metodi i < 32% prema Simpson-ovoj metodi. Možda je na ovo uticao i podatak da je u našoj studiji čak 98,4% bolesnika imalo urađen ehokardiografski pregled, dok je, na primer u finskoj studiji [12] oko 70% ovakav pregled imalo urađen tokom hospitalizacije. Pri tome, u finskoj studiji bio je nešto veći broj bolesnika sa očuvanom sistolnom funkcijom leve komore nego u našoj studiji.

Interesantno je da se u ovoj studiji, povećan trikuspidni protok (povećana brzina krvi preko trikuspidnog ušća) pojavljuje kao nezavisan prediktor mortaliteta. Na ovo treba dodati podatke da je trikuspidna regurgitacija bila česta pojava kod naših bolesnika, te da je postojala tendencija veće vrednosti sistolnog pritiska desne komore kod preminulih i da bi se i to, možda, pokazalo kao prediktor mortaliteta da je broj bolesnika u ovoj studiji bio tako veliki kao u italijanskoj (2 807) ili FINN-AKVA studiji [6, 12]. Takođe, moguće je da bi se razlika u vredostima sistolnog pritiska desne komore pokazala statistički značajnom i da se vrednost centralnog venskog pritiska (CVP) ehokardiografski izračunavala [19], umesto da je automatski dodavana vrednost od 10 mmHg za CVP na izračunatu vrednost pritiska u desnoj komori, što je običaj kad je u pitanju ehokardiografski pregled u našoj klinici. Pomenuti podaci, svakako, odražavaju hemodinamsko stanje kod bolesnika sa ASI – slabost leve komore i opterećenje volumenom koji povećavaju pritisak retrogradno u plućnoj cirkulaciji. Moguće je, takođe, da na hemodinamsko stanje u plućnoj curkulaciji utiče i refleksna vazokonstrikcija plućne mikrocirkulacije kao zaštitni mehanizam protiv eksudacije tečnosti, što dodatno povećava pritisak u plućnoj cirkulaciji, a sve zajedno dovodi do znatnog opterećenja desnog srca. Ipak, za konačno objašnjenje potrebna su dodatna ispitivanja i analize.

Suprotno od prethodnih studija [6, 20], anemija, hiponatremija, dijabetes i kreatinin nisu se pokazali kao prediktori mortaliteta kod nas. Iako je biohumoralni profil bio izmenjen kod naših bolesnika, verovatno kao posledica opterećenja volumenom, neurohumoralne aktivacije i regionalne preraspodele krvi u organizmu, kreatinin nije bio samostalni prediktor mortaliteta. Mogući razlog je, između ostalog, što je u našoj studiji kod živih bolesnika prosečna vrednost kreatinina bila granične vrednosti, verovatno zbog toga što su oni većinski imali akutno pogoršanje već postojeće HSI. Postojanje disfunkcije bubrega jasno je pokazano kod bolesnika i sa SI [7, 8, 21] i sa ASI [5, 12].

Srednja vrednost specifičnih biohemijskih parametara (BNP, NTproBNP, hsCRP) bila je visoko iznad graničnih vrednosti. Za vrednosti koje su ispod ove smatra se, kad su u pitanju BNP i NTproBNP, da nije verovatna dijagnoza srčane insuficijencije [11] (negativna prediktivna vrednost za postojanje srčane insuficijencije je 99%). Što se tiče vrednosti NT-proBNP, one prirodno rastu sa godinama starosti (visoka verovatnoća za dijagnozu SI ako je NT-proBNP > 450 pg/mL za bolesnike mlađe 50 godina, > 900 pg/mL za bolesnike između 50 i 75 godina i > 1 800 pg/mL za bolesnike starije od 75 godina [11]). Inače, u ovoj studiji samo je 12 bolesnika imalo vrednost NT-proBNP manju od 1 800 pg/mL, pri čemu je svega jedan bio stariji od 75 godina. Pa ipak, ni vrednost BNP ni NTproBNP u krvi nije se pokazala kao prediktor mortaliteta kod naših bolesnika. To i nije neočekivano budući da je pokazano da serijsko merenje BNP u toku hospitalizacije, kao i merenje BNP neposredno pre otpusta bolesnika iz bolnice imaju veći prognostički značaj nego merenje BNP neposredno po prijemu u bolnicu [22, 23]. Takođe, ni CRP, za razliku od nekih skorašnjih otkrića [12, 24, 25], u ovoj studiji nije se pokazao kao prediktor mortaliteta. Nije baš najjasnije koji je razlog tome, ali kako još uvek nije sigurno da li povišen CRP u ASI odražava samo slabljenje srčanog mišića ili je i rezultat pridružene infekcije, moguće je da je relativno mali broj infekcija koje su imali naši bolesnici tokom hospitalizacije odgovoran za ovakav rezultat. Treba napomenuti da je kod sva tri specifična laboratorijska parametra (BNP, NTproBNP i CRP) postojala tendencija da budu prosečno viši kod preminulih, te da bi, da je veći broj bolesnika bio uključen u studiju, eventualno neki od njih pokazao i statističku značajnost kao prediktor mortaliteta.

Svi važniji lekovi za koje je dokazan koristan efekat u lečenju SI bili su u visokom procentu propisivani našim bolesnicima, kako u toku hospitalizacije, tako i pri otpustu iz bolnice.

U našoj studiji, kao i u već pomenutim studijama[5, 6, 12, 26], davanje ranije pomenutih lekova važnih za lečenje SI pri otpustu iz bolnice (β-blokatori, diuretici, ACE-inhibitori, ARB), nije uticalo na jednogodišnju prognozu ovih bolesnika. Moguće je da ovaj podatak, dodatno, ukazuje da su ASI i HSI, ipak, dva zasebna i različita stanja. Uostalom, vrlo je verovatno da je akutna dekompenzacija HSI i hospitalizacija ovih bolesnika, jednim delom, posledica neuspešnog lečenja, odnosno nedovoljne efikasnosti lekova. Takođe, podatak da nijedan lek, dat pri otpustu nije uticao na kasniju prognozu i smanjenje ionako visokog mortaliteta ovih bolesnika, jasno ukazuje na neophodnost primene novih lekova ili, barem, na promenu nekih terapijskih režima.

Zaključak

Najčešći simptom kojim se ASI manifestuje u ispitivanoj populaciji jeste gušenje, a najčešći klinički znak su pukoti na plućima. Najznačajniji laboratorijski parametri za dijagnozu ASI i procenu težine oboljenja bili su BNP, NTproBNP i CRP.

Najčešći uzrok ASI u posmatranoj populaciji bio je akutni infarkt miokarda sa ili bez ST elevacije (68%), a zatim hipertenzija (10%).

Jednogodišnji mortalitet ispitivanih bolesnika bio je visok i iznosio je 26,56%. Kao prediktori mortaliteta pokazali su se: prethodno oboljenje srca, snižena vrednost EF, snižena vrednost FS i povećana brzina protoka preko trikuspidnog ušća.

Visok mortalitet bolesnika sa ASI, pokazan ne samo u našoj studiji, jasan je znak naše nemoći u lečenju ovog sindroma. Do sada, neuporedivo više naučnih radova bavilo se akutnim infarktom miokarda nego ASI, iako je intrahospitalni mortalitet ovih bolesnika približno isti, ali je zato kasniji mortalitet bolesnika sa ASI značajno veći. Vreme je da se ozbiljno pozabavimo ovom tematikom, jer bolje razumevanje ovog sindroma može pomoći da unapredimo dijagnostičke i terapijske strategije, što će, posledično, poboljšati prognozu bolesnika sa ASI.

L I T E R A T U R A

1. *Nieminen M, Böhm M, Cowie M, Drexler H, Filippatos G, Jondeau G,* et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26(6): 384–416.
2. American Heart Association. Heart disease and stroke statistics – 2005 update. Dallas, Texas: American Heart Association; 2005.
3. *Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC,* et al. Study *Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology*. The Euro-Heart Failure survey programme- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. Eur Heart J 2003; 24(5): 442–63.
4. *Fonarow GC.* ADHERE Scientific Advisory Committee. The Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE): opportunities to improve care of patients hospitalized with acute decompensated heart failure. Rev Cardiovasc Med 2003; 4(Suppl 7): S21–30.
5. *Rudiger A, Harjola VP, Müller A, Mattila E, Säila P, Nieminen M,* et al. Acute heart failure: clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. Eur J Heart Fail 2005; 7(4): 662–70.
6. *Tavazzi L, Maggioni AP, Lucci D, Cacciatore G, Ansalone G, Oliva F,* et al. Italian survey on Acute Heart Failure Investigators. Nationwide survey on acute heart failure in cardiology ward services in Italy. Eur Heart J 2006; 27(10): 1207–15.
7. *Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB*, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 2006; 27(1): 65–75.
8. *Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M,* et al. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2005; 26(11): 1115–40.
9. *Gustafsson F, Torp-Pedersen C, Burchardt H, Buch P, Seibaek M, Kjøller E,* et al. DIAMOND Study Group. Female sex is associated with a better long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure. Eur Heart J 2004; 25(2): 129–35.
10. *Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H,* et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2(5): 358–67.
11. *Bettencourt PM.* Clinical usefulness of B-type natriuretic peptide measurement: present and future perspectives. Heart 2005; 91(11): 1489–94.
12. *Siirilä-Waris K, Lassus J, Melin J, Peuhkurinen K, Nieminen MS, Harjola VP.* FINN-AKVA Study Group. Characteristics, outcomes, and predictors of 1-year mortality in patients hospitalized for acute heart failure. Eur Heart J 2006; 27(24): 3011–7.
13. *Komajda M, Follath F, Swedberg K, Cleland J, Aguilar JC, Cohen-Solal A,* et al. Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme-a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. Eur Heart J 2003; 24(5): 464–74.
14. *Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña IL, Konstam MA*, et al. International Working Group on Acute Heart Failure Syndromes. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. Circulation 2005; 112(25): 3958–68.
15. *Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT,* et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Am Heart J.2005; 149(2): 209–16.
16. *Burger AJ, Han Y, Aronson D.* The relationship between body mass index and mortality in patients with acute decompensated heart failure. Int J Cardiol 2009; 134(1): 132–5.

17. *Berry C, Clark AL.* Catabolism in chronic heart failure. Eur Heart J 2000; 21(7): 521–32.
18. *McClellan WM, Flanders WD, Langston RD, Jurkovitz C, Presley R.* Anemia and renal insufficiency are independent risk factors for death among patients with congestive heart failure admitted to community hospitals: a population-based study. J Am Soc Nephrol 2002; 13(7): 1928–36.
19. *Otto CM.* Left and right ventricular systolic function. In: *Otto CM*, editor. Textbook of Clinical Echocardiography. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000. p. 132–62.
20. *Dries DL, Sweitzer NK, Drazner MH, Stevenson LW, Gersh BJ.* Prognostic impact of diabetes mellitus in patients with heart failure according to the etiology of left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 2001; 38(2): 421–8.
21. *McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, Armstrong PW.* Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. Circulation 2004; 109(8): 1004–9.
22. *Logeart D, Thabut G, Jourdain P, Chavelas C, Beyne P, Beauvais F,* et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43(4): 635–41.
23. *Sanderson JE.* BNP or echocardiography for monitoring heart failure? Eur Heart J 2004; 25(20): 1763–4.
24. *Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP.* Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. Am Heart J 2006; 151(4): 845–50.
25. *O'Connor CM, Stough WG, Gallup DS, Hasselblad V, Gheorghiade M.* Demographics, clinical characteristics, and outcomes of patients hospitalized for decompensated heart failure: observations from the IMPACT-HF registry. J Card Fail 2005; 11(3): 200–5.
26. *Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harjola VP,* et al. On behalf of the Euroheart Survey Investigators. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. Eur Heart J, 2006; 27(22): 2725–36.

Primljen 30. XI 2009.
Revidiran 16. III 2010.
Prihvaćen 18. III 2010.

O R I G I N A L N I Č L A N A K

UDC: 358.4-051:159.944.4]:159.932
DOI:10.2298/VSP1102143C

Povezanost osobina ličnosti sa doživljajem profesionalnog stresa kod vojnog letačkog osoblja

Personal traits and a sense of job-related stress in a military aviation crew

Milanko Čabarkapa*, Vesna Korica*, Sanja Rodjenkov†

***Filozofski fakultet, Beograd, Srbija; †Vojnomedicinska akademija,** Institut za vazduhoplovnu medicinu, **Beograd, Srbija**

Apstrakt

Uvod/Cilj. Ubrzane tehnološke i organizacione promene u mnogim zanimanjima dovode do porasta stresa na radu. Ove promene posebno su izražene u vojnoj avijaciji, tako da je u ovom istraživanju ispitivana povezanost samoprocene profesionalnog stresa kod letačkog osoblja tokom redovne trenažne obuke i određenih osobina ličnosti. **Metode.** Za ispitivanje faktora stresa na radu korišćen je modifikovani Cooper-ov upitnik, koji je prilagođen prema karakteristikama letačke profesije u vojnoj sredini. Osobine ličnosti ispitane su putem NEO-PI-R inventara ličnosti. Uzorak je obuhvatio 50 ispitanika (37 pilota i 13 članova drugog letačkog osoblja) zaposlenih u Vojsci Srbije. Ispitivanje je obavljeno tokom redovnih kontrolnih pregleda u Institutu za vazduhoplovnu medicinu, tokom 2007. godine. Statistička obrada podataka obuhvatila je deskriptivnu analizu, jednosmernu analizu varijanse i korelacionu analizu. **Rezultati.** Letačko osoblje u vojnoj avijaciji svoj posao doživljava kao vrlo stresan, pri čemu su najveću stresnu vrednost imali intrizički faktori posla (AS = 40,94) i uloga u organizaciji (AS = 39,92), dok je najmanji nivo stresa imao faktor međuljudski odnosi (AS = 29,98). Pokazano je, takođe, da neuroticizam, kao osobina ličnosti, i neke sociodemografske varijable (mlađi ispitanici, sa kraćim radnim stažom) značajno korelišu sa doživljajem profesionalnog stresa. **Zaključak.** Procena stresa i ispitivanje određenih osobina ličnosti može poslužiti kao osnova za razradu adekvatnih antistres programa i mera koje bi doprinele boljoj psihološkoj selekciji, adaptaciji, karijernom vođenju i organizaciji rada vojnih pilota i drugog letačkog osoblja.

Ključne reči:
piloti, vojni; ličnost, upitnici; profesionalna izloženost; stres, psihički; faktori rizika.

Abstract

Background/Aim. Accelerated technological and organizational changes in numerous professions lead to increase in job-related stress. Since these changes are particularly common in military aviation, this study examined the way military aviation crew experiences job-related stress during a regular aviation drill, depending on particular social-demographic factors and personal traits. **Methods.** The modified Cooper questionnaire was used to examine the stress related factors at work. The questionnaire was adapted for the aviation crew in the army environment. Personal characteristics were examined using the NEO-PI-R personality inventory. The study included 50 examinees (37 pilots and 13 other crew members) employed in the Serbian Army. The studies were performed during routine physical examinations at the Institute for Aviation Medicine during the year 2007. Statistical analysis of the study results contained descriptive analysis, one-way analysis of variance and correlation analysis. **Results.** It was shown that army aviation crew works under high stress. The highest stress value had the intrinsic factor (AS = 40.94) and role in organisation (AS = 39.92), while the lowest one had the interpersonal relationship factor (AS = 29.98). The results also showed that some social-demographic variables (such as younger examinees, shorter working experience) and neuroticism as a personality trait, were in correlation with job-related stress. **Conclusion.** Stress evaluation and certain personality characteristics examination can be used for the devalopment of the basic anti-stress programs and measures in order to achieve better psychological selection, adaptation career leadership and organization of military pilots and other crew members.

Key words:
military personnel; personality tests; occupational exposure; stress, psychological; risk factors.

Uvod

Pregledom obimne literature i različitih definicija stresa, može se izdvojiti nekoliko osnovnih teorijsko-metodoloških pristupa, počev od fizičkog modela stresa kao opterećenja, preko medicinsko-biološkog modela stresa kao odgovora organizma, do različitih psiholoških i psihosocijalnih modela, koji stres posmatraju kao nesklad između adaptivnih mo-

Correspondence to: Milanko Čabarkapa, Filozofski fakultet, Čika Ljubina 8-20, 11 000 Beograd, Srbija. Tel.: +381 65 227 30 71.
E-mail: milanko-cabarkapa@gmail.com

gućnosti ličnosti i zahteva sredine koji se pred pojedinca postavljaju [1–3].

U novije vreme stres na radu predstavlja značajan problem, za čije izučavanje se sve više koristi integrativno-procesni model koji uključuje spoljašnje zahteve, pritiske i opterećenja koja se smatraju izvorima stresa, zatim određene sistemske promene u organizmu koje se označavaju kao stresna reakcija ili sindrom stresa, kao i posledice koje mogu biti štetne po zdravlje i radnu sposobnost zaposlenih [4]. Hronična izloženost situacijama stresa može dovesti do poremećaja nekog od psihofizioloških mehanizama organizma i do nastanka bolesti [5, 6].

Međutim, postoji veliki broj istraživanja koja pokazuju da su u stresnom reagovanju prisutne značajne individualne razlike. Zapaženo je da jedan isti tip stresora može dovesti do različitih telesnih i mentalnih reakcija, poremećaja i bolesti. Posredujući faktori u ovom procesu su: genetska predispozicija pojedinaca, individualna istorija i struktura ličnosti. Zbog posredovanja ovih faktora neki pojedinci će se uspešnije suprotstaviti stresu i njegovim posledicama, dok drugi mogu imati ozbiljnije probleme [7–9].

U okviru izučavanja profesionalnog stresa, tj. stresa na radnom mestu, vrlo često se kao polazna osnova uzima Cooper-ov model stresa [10–12], koji uključuje objektivne karakteristike posla, individualne osobine pojedinca i subjektivno doživljavanje radne situacije. Polazeći od njegovih teorijsko-metodoloških postavki, u našem istraživanju fokus interesovanja bio je usmeren na stres kod zaposlenih u vojnoj avijaciji, gde su zahtevi posla i uslovi radne sredine veoma složeni, tako da se vojna avijacija smatra jednom od najstresnijih profesija.

Prema ovom modelu stresa najveća pažnja poklanja se izvorima stresa na radu i njihovom subjektivnom doživljavanju. Iako se različita zanimanja među sobom veoma razlikuju u pogledu izvora stresa, Cooper smatra da postoje neki opšti, univerzalni faktori, koji su sastavni deo svakog posla, tako da u svakoj profesiji postoje zajednički faktori koji predstavljaju potencijalne izvore stresa. Prema ovom modelu, izvori stresa koji potiču od posla i radne organizacije klasifikovani su u pet kategorija: intrinzički faktori posla, uloga koju pojedinac ima u organizaciji, odnosi na poslu, karijera zaposlenog i organizaciona struktura i klima.

Analiza uslova radne sredine i zahteva rada vojnih pilota pokazuje da je u njihovom poslu prisutno više stresogenih činilaca, kao što su: ubrzanje, mogućnost nastanka čulnih obmana, psihofizički zamor, visok stepen rizika od udesa, visoka odgovornost za ljude i opremu, strah od greške, letenje u složenim meteorološkim uslovima i drugi faktori [13–15]. Zbog toga se za uspešno obavljanje letačkog posla u vojnoj avijaciji zahtevaju određene visoko razvijene psihičke sposobnosti i osobine kao što su: percepcija, pažnja, inteligencija, donošenje odluka u kratkom vremenskom intervalu, psihomotorne sposobnosti, emocionalna stabilnost ličnosti, pouzdan karakter i visoka motivacija, kao i dobro ukupno psihofiziško zdravlje. Primenom inventara ličnosti NEO-PI-R, u nekim istraživanjima na pilotskoj populaciji utvrđene su izvesne specifičnosti u baziičnoj strukturi ličnosti, što sugeriše da bi se moglo govoriti o postojanju posebnog psihološkog profila ličnosti pilota [15, 16].

Polazeći od specifičnih zahteva letačke profesije i nalaza iz literature koji se odnose na značaj osobina ličnosti za stresno reagovanje, u ovom istraživanju postavljen je cilj da se utvrdi ukupni nivo stresa koji doživljava letačko osoblje u vojnoj avijaciji za vreme obavljanja redovne ili trenažne radne aktivnosti i da se taj nalaz uporedi sa podacima o nivou stresa dobijenim u drugim profesijama. Pored toga, cilj je bio da se utvrdi specifična struktura ili osnovni faktori profesionalnog stresa kod letačkog osoblja, kao i povezanost određenih sociodemografskih karakteristika i osobina ličnosti sa doživljajem profesionalnog stresa.

Metode

Ovo istraživanje predstavlja deskriptivno-korelacionu studiju, u kojoj je polaznu osnovu predstavljao Cooper-ov model stresa [10] koji daje mogućnost da se pored određivanja opšteg nivoa stresa, može vršiti kvalitativna i kvantitatvna analiza pojedinih karakteristika posla koje se procenjuju kao izvori stresa. Na osnovnu verziju Cooper-ovog upitnika koja se sastoji od 36 stavki i koja je kod nas prevedena i prilagođena za ispitivanje stresa u različitim zanimanjima [12], pridodato je još pet stavki specifičnih za vojnu profesiju, tako da je upitnik stresa primenjen u ovom istraživanju imao 41 stavku sa ponuđenim odgovorima u obliku petostepene skale Likett-ovog tipa. Pošto je svaki od faktora posla (intrizički faktori, međuljudski odnosi, karijera, uloga u organizaciji i organizaciona struktura i klima) reprezentovan nejednakim brojem stavki, sve stavke su ponderisane kako bi svaki od faktora imao isti značaj u ukupnom skoru, bez obzira na broj stavki koje ga predstavljaju. Sabiranjem tako ponderisanih odgovora na svakoj tvrdnji dobija se skor koji se uzima kao pokazatelj ukupnog nivoa stresa na radu.

Osobine ličnosti koje su ispitivane putem NEO-PI-R inventara ličnosti, takođe, posmatrane su kao nezavisne varijable u odnosu na vrstu i stepen doživljenog stresa na radu. Ovaj test, poznat i kao petofaktorski model ličnosti, meri pet osnovnih domena ili dimenzija ličnosti: neuroticizam, ekstraverziju, otvorenost, savesnost i saradljivost, pri čemu se svaki od navedenih domena sastoji od po šest posebnih crta ličnosti. U ovom istraživanju primenjena je standardna verzija ovog testa koja se koristi na našoj populaciji [17].

Zavisne varijable u ovom istraživanju odnosile su se na subjektivni doživljaj težine i procenu ukupnog nivoa stresa na radu, kao i doživljaj i procenu stresa prema pojedinim komponentama posla: intrizički faktori posla, uloga u organizaciji, odnosi na poslu, karijera i organizaciona struktura i klima. Ove varijable operacionalizovane su preko odgovarajućih stavki u upitniku kao opšti indeks stresa (na celokupnom upitniku) i kao pojedinačni pokazatelji stresa (prema pojedinim faktorima posla).

Statistička obrada podataka obuhvatila je deskriptivnu analizu, metode jednosmerne analize varijanse, *t*-test i korelacionu analizu.

Uzorak ispitanika u ovom istraživanju činilo je 50 pripadnika Vojske Srbije (37 pilota i 13 članova drugog letačkog osoblja), čija se starost kretala u rasponu od 25 do 55 godina. Ispitivanje stresa i osobina ličnosti izvršeno je na

prigodnom uzorku ispitanika, tj. letača koji su konsekutivno pregledani u Institutu za vazduhoplovnu medicinu Vojnomedicinske akademije u Beogradu tokom 2007. godine. Kriterijum za uključivanje ispitanika u uzorak bio je da spadaju u kategoriju letačkog osoblja (da imaju letačku dozvolu) i da su na kontrolnim pregledima ocenjeni kao zdravi i psihofizički sposobni za letačke poslove. Za ispitivanje doživljaja težine stresa na radu, pored objektivnih karakteristika samog posla, uključene su i određene sociodemografske karakteristike ispitanika, kao što su: starost ispitanika, sa tri kategorije: mlađi – do 30 godina, srednji – 30–40 godina i stariji preko – 40 godina; radni staž, sa tri kategorije: do 10 godina, 10–20 godina i preko 20 godina, i pozicija ili radni status u letačkom poslu: piloti i tehničko letačko osoblje.

Rezultati

Ukupni nivo stresa kod letačkog osoblja u ovoj studiji, procenjivan na osnovu Cooper-ovog upitnika, iznosio je 181,33 ± 28,52 (raspon: 128,58–250,74).

U tabeli 1 prikazana je distribucija rezultata koji pokazuju procenu stresa na pojedinim faktorima koji su izdvojeni i definisani prema Cooper-ovom upitniku.

Podaci koji se odnose na povezanost starosne strukture ispitanika sa doživljajem ukupnog nivoa stresa na poslu prikazani su na slici 1. Na osnovu srednjih vrednosti i grafičkog prikaza uočljiva je tendencija opadanja nivoa stresa na radu sa godinama starosti ispitanika ($p < 0,05$), tj. ispitanici koji pripadaju mlađoj starosnoj kategoriji pokazuju značajno viši nivo profesionalnog stresa.

Slična tendencija postoji kada se uporede ispitanici sa različitom dužinom radnog staža u odnosu na stepen doživljenog stresa, s tim što ove razlike nisu statistički značajne (slika 2).

Na osnovu podataka prezentovanih na slici 1, gde su date i prosečne vrednosti po starosnim kategorijama, očigledno je da najmlađa kategorija ispitanika (do 30 godina) pokazuje najviši nivo profesionalnog stresa. Takođe, i ispitanici iz kategorije srednje starosti (30–40 godina) pokazuju viši nivo stresa nego starija kategorija (preko 40 godina) kod koje je zabeležen najmanji nivo stresa.

Pozicija ili vrsta dužnosti ispitanika u letačkom poslu (piloti i tehničko letačko osoblje), takođe, mogu da utiču na doživljaj stresa na radu, jer od pozicije zavise određeni zahtevi i karakteristike posla koje ispitanik obavlja. Prema rezultatima prikazanim na slici 3 može se uočiti da ispitanici koji pripadaju kategoriji pilota ispoljavaju veći stepen profesionalnog stresa, ali ove razlike nisu bile statistički značajne.

Tabela 1

Procena stresa prema pojedinim faktorima posla

Faktori stresa	AS	SD	*t*-test	*p*
Intrizički faktori posla	40,94	0,74	55,51	0,000
Uloga u organizaciji	39,92	1,34	29,85	0,000
Međuljudski odnosi	29,98	1,43	20,95	0,000
Karijera	34,00	0,71	48,08	0,000
Organizaciona struktura i klima	36,49	1,06	34,30	0,000

AS – prosečni skor; SD – standardna devijacija

Polazeći od nalaza da je kod letačkog osoblja visoko izražen opšti nivo stresa, izvršena je dublja analiza dobijenih podataka sa ciljem da se utvrdi nivo stresa vezan za pojedinačne karakteristike ili faktore posla. Podaci prikazani u tabeli 2 pokazuju da postoje statistički značajne razlike u nivou stresa koje se mogu pripisati različitom doživljaju stresne vrednosti pojedinih faktora posla. Iz navedene tabele možemo uočiti da naši ispitanici kao najstresnije procenjuju one komponente radne situacije koje se odnose na sadržaj posla, tj. intrizičke faktore posla (prosečni skor – AS = 40,94) i ulogu u organizaciji (AS = 39,92), dok se kao najmanje stresan ocenjuje faktor međuljudski odnosi (AS = 29,98). Intrizički faktori posla uglavnom se odnose na zahteve posla, uslove rada, vrstu i obim posla, opasnost i rizičnost posla.

Rezultati koji ukazuju na povezanost osobina ličnosti ispitanika sa doživljajem profesionalnog stresa prikazani su u tabelama 3 i 4. Posmatrajući prosečne rezultate dobijene na celokupnom uzorku za pojedine dimenzije ličnosti (tabela 2), i korelacionu matricu povezanosti ovih dimenzija sa ukupnim indeksom stresa (tabela 3), možemo uočiti da neke dimenzije ličnosti kao što su neuroticizam, saradljivost i savesnost, pokazuju statistički značajnu korelaciju sa doživljajem profesionalnog stresa.

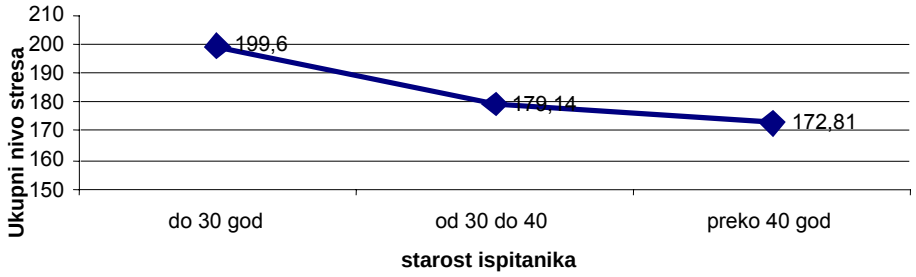
Za razliku od neuroticizma koji pozitivno koreliše sa stepenom stresa (R = 0,396), rezultati u tabeli 3 pokazuju da dimenzije saradljivosti i savesnosti negativno korelišu sa stepenom doživljenog profesionalnog stresa (saradljivost: R = -0,404; savesnost: R = -0,576).

Tabela 2

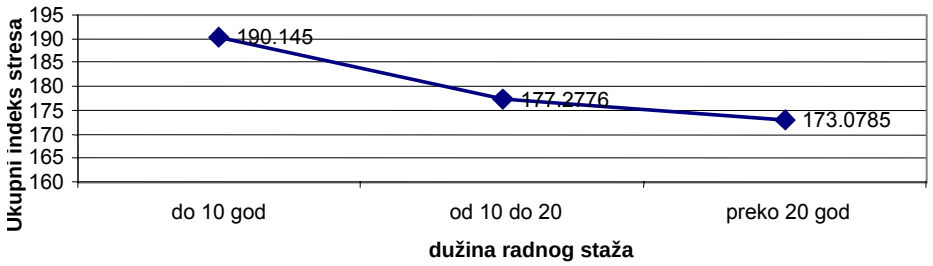
Rezultati na dimenzijama ličnosti testa NEO-PI-R

Domeni ličnosti	Min	Max	AS	SD
Neuroticizam	41,00	108,00	67,32	15,48
Ekstraverzija	78,00	138,00	110,66	17,82
Otvorenost	60,00	131,00	102,98	17,94
Saradljivost	105,00	163,00	127,26	15,94
Savesnost	89,00	170,00	138,10	19,72

Min – minimalna vrednost; Max – maksimalna vrednost; AS – prosečni skor; SD – standardna devijacija



Sl. 1 – Odnos između ukupnog nivoa stresa i starosti ispitanika



Sl. 2 – Odnos između dužine radnog staža i ukupnog indeksa stresa

Sl. 3 – Odnos između radne pozicije i ukupnog indeksa stresa na poslu

Tabela 3

Korelacije između različitih dimenzija ličnosti na NEO-PI-R i ukupnog indeksa stresa prema Cooper-ovom upitniku

Domeni ličnosti	Indeks stresa	
	Koeficijent korelacije	*p*
Neuroticizam	0,396	0,004
Ekstraverzija	0,135	0,349
Otvorenost	0,074	0,608
Saradljivost	-0,404	0,004
Savesnost	-0,576	0,000

Diskusija

Brojna istraživanja profesionalnog stresa pokazuju da postoje značajne razlike u proceni vrste i nivoa stresa na radu kod zaposlenih u različitim profesijama. Pošto u našem istraživanju, zbog metodološkog pristupa nismo imali kontrolnu grupu ispitanika, izvršena je posredna komparativna analiza ukupnog nivoa stresa dobijenog kod naših ispitanika sa rezultatima koji su dobijeni u jednom drugom istraživanju sprovedenom kod nas, gde su obuhvaćene različite profesije među kojima su bili kontrolori letenja, novinari, prosvetni radnici i zdravstveni radnici [18]. Dobijeni rezultati u tom istraživanju pokazuju da su kontrolori letenja svoju profesiju procenili kao najstresniju (AS = 175,32), zatim slede novinari (AS = 167,64), medicinski radnici (AS = 144,20) i, na kraju, prosvetni radnici (AS = 127,24). Upoređujući ove podatke sa podacima koje smo dobili na našem uzorku, možemo konstatovati da letačko osoblje u vojnoj sredini pokazuje značajno više rezultate u pogledu ukupnog nivoa stresa na poslu (AS = 181,33).

Ovaj nivo stresa značajno prevazilazi, ne samo vrednosti dobijene na ispitanicima u drugim profesijama sa kojima je upoređivanje izvršeno, nego još više vrednosti od proseka skale (AS = 162,50) koji se mogu uzeti kao optimalni ili dozvoljeni nivo stresa. Ovaj nalaz o visokom opštem nivou stresa koji je dobijen kod naših ispitanika potkrepljuju i dru-

ga istraživanja u svetu, u kojima se, takođe, govori o specifičnostima profesionalnog stresa, a posebno o značajnom nivou stresa kod pilota [19–22].

Uloga u organizaciji kao faktor koji izaziva povećan nivo stresa verovatno se vezuje za doživljaj nezadovoljstva i frustracije koji se javlja kada postoje određena ograničenja u izvršavanju radnih zadataka, neodređenost ili konfliktnost uloga, protivurečnost zahteva i nejasna podela odgovornosti na poslu. Pored toga, složenost letačkog posla, organizacione promene, promene u razvoju karijere i zahtev za timskom saradnjom često dovode do frustracija i teškoća u radnom funkcionisanju, što povećava nivo stresa kod zaposlenih u ovom zanimanju.

Kako je već istaknuto, kao najmanji izvor stresa ocenjen je faktor međuljudskih odnosa, što nije slučaj u većini drugih istraživanja koja su izvršena na civilnoj populaciji, u kojima se konstatuje da poremećena interpersonalna komunikacija i psihosocijalna klima u organizaciji mogu predstavljati značajne izvore stresa na poslu [9, 11, 20]. Međutim, naši ispitanici zadovoljni su postojećim interpersonalnim odnosima u jedinicama i radnim grupama kojima pripadaju i ne navode međusobne sukobe i nesuglasice duž vertikalne i horizontalne linije, što govori da ovaj faktor posla ne predstavlja značajan izvor stresa.

Faktor karijere ne izdvaja se posebno po nivou stresa u odnosu na ostale faktore, ali kvalitativna analiza pojedinih stavki koje se odnose na ovaj faktor pokazuje da ispitanici ističu neadekvatno materijalno nagrađivanje u odnosu na značaj posla koji obavljaju i sporije napredovanje u vertikalnoj hijerarhiji. U isto vreme ističu opšte zadovoljstvo izabranom profesijom i činjenicu da lete iz ličnog unutrašnjeg zadovoljstva, što umanjuje nivo stresa izazvan drugim uslovima vezanim za karijeru i napredovanje.

Kada je u pitanju faktor posla označen kao organizaciona struktura i klima, može se zapaziti da je ukupni nivo stresa na ovom faktoru prosečno izražen u poređenju sa ostalim faktorima, ali kvalitativna analiza odgovora po stavkama koje se odnose na ovaj faktor pokazuje da ispitanici kao naročito stresne procenjuju probleme vezane za autoritarno rukovođenje i nedovoljnu ličnu uključenost u proces donošenja odluka. Jasno je da ove nepovoljne karakteristike posla proizilaze iz karaktera vojne organizacije, u kojoj je autoritarni stil rukovođenja dominantan, a lična inicijativa i participacija ograničena. Kako pokazuju istraživanja u oblasti organizacionog menadžementa [9], takvi organizacioni uslovi i klima mogu da predstavljaju značajne izvore stresa za zaposlene, posebno za one pojedince koji smatraju da svoj posao dobro poznaju i da o svom poslu treba samostalno da odlučuju.

Kada se posmatraju rezultati koji se odnose na uticaj ispitivanih sociodemografskih varijabli na doživljaj profesionalnog stresa, može se zapaziti da starost ispitanika utiče na ukupni nivo doživljenog stresa. Pošto su ove razlike među starosnim grupama statistički značajne, moglo bi se zaključiti da sa porastom godina starosti i profesionalnog iskustva opada nivo stresa na poslu. Ovaj nalaz je donekle suprotan rezultatima drugih istraživanja u kojima se konstatuje da u savremenim uslovima rada sa porastom godina starosti raste i nivo stresa na poslu. To je razumljivo kada su u pitanju mnogi poslovi koji se ubrzano menjaju, usložnjavaju, postaju sve zahtevniji, dok su psihofizičke i profesionalne mogućnosti prilagođavanja zaposlenih ograničene ili opadaju sa godinama starosti [19–22]. Međutim, kada je u pitanju letačka profesija i druge profesije sa visokim stepenom rizika, godine starosti i radno iskustvo povezane su sa napredovanjem u karijeri i sticanjem samopouzdanja, što umanjuje nivo stresa, a povećava profesionalnu i socijalno-psihološku prilagođenost na poslu. Moglo bi se reći da zaposleni tokom vremena provedenog na poslu stiču i bolje iskustvo u borbi protiv stresa, te da osobe koje su duže u jednoj organizaciji imaju bolje mehanizme odbrane, a samim tim su i bolje prilagođene zahtevima radne situacije. Nasuprot tome, viši nivo stresa u mlađoj kategoriji ispitanika mogao bi se objasniti teškoćama u početnoj radnoj adaptaciji, lošijem položaju u vertikalnoj vojnoj strukturi, nedovoljnom letačkom iskustvu, visokim očekivanjima u odnosu na realne mogućnosti, neodređenosti radne uloge i ograničenim mogućnostima u pogledu napredovanja u karijeri.

Najveće razlike između mlađih i starijih ispitanika ispoljile su se na faktoru karijere**.** Moguće objašnjenje je da su stariji ispitanici već rešili mnoga pitanja vezana za karijeru, dok mlađi imaju nerealna očekivanja u pogledu profesionalnog napredovanja koje je vrlo često ograničeno u realnim uslovima, tako da su njihova očekivanja izneverena i podložna frustracijama u realnoj radnoj situaciji. Njihov rad se, takođe, rigoroznije posmatra i procenjuje, pod stalnom su kontrolom svojih nadređenih i imaju manje jasnu profesionalnu perspektivu, što je prisutno u uslovima opšte transformacije vojske i društva.

Nalazi koji se odnose na značaj dužine radnog staža za procenu stresa na radu pokazuju sličnu tendenciju kao odnos godina starosti i stresa, s tim što ove razlike nisu bile statistički značajne. Uočava se tendencija da se stepen doživljenog stresa na radu snižava sa povećanjem radnog staža, što se može objasniti konfundirajućim efektima ove varijable sa godinama starosti, sticanjem iskustva, znanja, veština, sigurnosti i bolje adaptacije na organizacione i profesionalne zahteve.

Kada se posmatra pozicija ili položaj u organizacionoj strukturi u odnosu na doživljaj i procenu stresa, može se zapaziti tendencija da ispitanici višeg položaja i čina, koji pripadaju kategoriji pilota, doživljavaju veći stepen profesionalnog stresa, ali ova razlika između njih i drugog letačkog osoblja nije bila statistički značajna. Ovo ukazuje na to da se zahtevi posla koji se postavljaju pred pilota u vojnoj avijaciji pojavljuju kao glavni izvor stresa, dok su druge razlike u radnoj poziciji manje značajne determinante u proceni stresa na radu.

Podaci koji se odnose na povezanost osobina ličnosti sa procenom stresa pokazuju da neke osobine kao što su: neuroticizam, saradljivosti i savesnost, imaju značajnog uticaja na doživljaj i procenu profesionalnog stresa kod letačkog osoblja. Iako skala neuroticizma, u celini posmatrano, nije značajno izražena, kada se posmatraju pojedinačni profili ispitanika može se zapaziti tendencija da ispitanici koji postižu viši skor na ovoj skali imaju izraženiji doživljaj profesionalnog stresa, u odnosu na ispitanike sa nižim skorovima na is-

toj skali. Ovaj rezultat je očekivan, budući da je poznato da osobe sa povećanim stepenom neuroticizma slabo kontrolišu svoje impulse i imaju slabije kapacitete za prevladavanje stresnih situacija. Kvalitativna analiza pokazuje da su ispitanici koji su imali visoke skorove na skali neuroticizma, posebno isticali intrizičke faktore posla i ulogu u organizaciji kao najvažnije faktore stresa. Može se smatrati da ovakve osobe teže podnose preopterećenost poslom, kako u kvantitativnom (obim posla) tako i u kvalitativnom smislu (složenost posla). Za njih su visokostresne sve one radne situacije koje podrazumevaju izlaganje opasnosti i riziku, ili koje zahtevaju rešavanje problema i donošenje odluka u situacijama povećane pripravnosti i spremnosti za brzu akciju, što je karakteristično za letački posao [23]. Nasuprot njima, osobe sa niskim skorovima na skali neuroticizma emocionalno su stabilnije, ispoljavaju više staloženosti i relaksiranosti u emocionalnom reagovanju, samopouzdanije su, i brže i lakše prevladavaju stresne situacije.

Saradljivost je dimezija interpersonalnih relacija koja uključuje poverenje, altruizam, saosećajnost i potrebu da se pomogne drugome, tako da se osobe, koje su visoko u ovom domenu ličnosti, u procesu prevladavanja profesionalnog stresa oslanjuju na podršku kolega i uspostavljaju dobre i prijateljske međuljudske odnose. Takođe, osobe sa visokim skorovima na ovoj skali, negativno vrednuju autoritarne i kompetitivne interpersonalne odnose, što je česta karakteristika vojne organizacije. Međutim, za uspeh u letačkim poslovima potrebna je timska saradnja, međusobno razumevanje i pomoć, tako da se pojedinci sa osobinama saradljivosti i altruizma bolje uklapaju u takvu sredinu i lakše podnose stresne situacije.

Savesnost je dimenzija koja je odraz samodiscipline, doslednosti, planiranja i odgovornosti, tako da je pozitivno povezana sa efikasnim „koping“ mehanizmima. Pojedinci sa visokim rezultatima na ovoj skali imaju bolje psihološke mehanizme upravljanja i usmeravanja akcija, ispoljavaju tačnost i doslednost, aktivno nastoje da tragaju za rešenjem problema kroz planski utvrđene akcije, dok su osobe sa niskim skorovima na skali savesnosti sklone regresiji, povlačenju, neefikasnim i pasivnim reakcijama u stresnim situacijama. Ispitanici koji imaju visoke skorove na skali savesnosti (što je imala većina ispitanika u našem uzorku) više vole jasne i precizne zadatke, dosledan sistem pravila, samostalnost u poslu i prihvatanje odgovornosti za donošenje odluka, tako da se uspešno snalaze u onim situacijama u kojima se takvo ponašanje zahteva. Pošto se vojna sredina u vazduhoplovstvu, uglavnom, odlikuje takvim zahtevima, onda je jasno da će osobe sa visokim rezultatima na skali savesnosti ispoljavati manji ukupni indeks stresa, tj. lakše će podnositi profesionalni stres.

Rezultati koji se odnose na dimenzije ekstraverzije i otvorenosti, takođe, kreću se iznad proseka, ali ne pokazuju značajnu povezanost sa procenom stresa. Poznato je da su osobe sa visokim skorom na dimenziji ekstraverzije druželjubive, pričljive, samopouzdane, aktivne i da vole izazove i uzbuđenja. Profesija je za njih jedan od domena kroz koji ostvaruju svoju društvenu i ličnu afirmaciju, zbog čega je za njih profesionalna uspešnost jedna od bitnih komponenti samopotvrđivanja. Piloti i drugo letačko osoblje u većini slučajeva spadaju u takvu kategoriju ličnosti, uključujući i visoke rezultate na dimenziji otvorenosti, koja je povezana sa obrazovnim statusom i intelektualnom radoznalošću. Takve osobe negativno doživljavaju ograničenja vezana za socijalnu komunikaciju i razvoj karijere, dok je uspešna karijera polje ostvarenja sopstvenih potencijala i razvoja novih sposobnosti, što se pokazalo značajnim i kod naših ispitanika. Većina onih koji su pretežno ekstravertovani i otvorenog duha, lakše i brže se prilagođavaju zahtevima letačke profesije, zbog čega doživljavaju manji nivo stresa na poslu.

Imajući u vidu značaj osobina ličnosti za stresno reagovanje, rezultati našeg istražvanja pokazuju da posebnu pažnju treba pokloniti adekvatnom izboru pilota i drugog letačkog osoblja, naročito u pogledu njihove otpornosti na profesionalni stres, čime se obezbeđuje viši stepen bezbednosti letenja, zadovoljstvo poslom i duži letački staž. Visoki zahtevi u pogledu kvaliteta obavljanja letačkih zadataka su trajni imperativ ove profesije, što naglašava značaj profesionalne selekcije i potrebu praćenja uspešnosti tokom radne karijere. Međutim, treba istaći i određena metodološka ograničenja ovog istraživanja vezana za veličinu i strukturu uzorka, nedostatak adekvatne kontrolne grupe i preciznost merenja profesionalnog stresa putem Cooper-ovog upitnika, što ne umanjuje značaj izučavanja faktora stresa i osobina ličnosti za pouzdano obavljanje profesionalne delatnosti vojnog letačkog osoblja.

Zaključak

Rezultati istraživanja pokazali su da je ukupni nivo stresa kod vojnog letačkog osoblja visok i da se intrizički faktori posla i uloga u organizaciji pojavljuju kao najznačajniji faktori stresa.

Neke sociodemografske varijable (godine starosti i radno iskustvo), kao i određene osobine ličnosti (neuroticizam, saradljivost i savesnost) značajno korelišu sa doživljajem profesionalnog stresa kod letačkog osoblja, pri čemu mlađi ispitanici, sa kraćim radnim stažom i višim skorom na skali neuroticizma izveštavaju o višem nivou stresa, dok ispitanici koji postižu visoke skorove na skalama ekstraverzije, savesnosti i saradljivosti, pokazuju bolju radnu adaptiranost i niži nivo profesionalnog stresa.

Procena stresa i ispitivanje određenih osobina ličnosti može poslužiti kao osnova za razradu adekvatnih antistres programa i mera koje bi doprinele boljoj psihološkoj selekciji, radnoj adaptaciji, vođenju tokom karijere i organizaciji rada vojnih pilota i drugog letačkog osoblja.

L I T E R A T U R A

1. *Čabarkapa M.* Man in his working environment: psychophysiological and ecological aspects of work. Belgrade: Čigoja; 2008. (Serbian)
2. *Čizmić S.* Human factor – the basic of engineering psychology. Belgrade: Institut za psihologiju; 2006. (Serbian)
3. *Lazarus RS, Folkman S.* Stress-assessment and facing it. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2004. (Croatian)
4. *Leonova AB.* Kompleksnaya strategiya analiza professional'nogo stressa: ot diagnostiki k profilaktike i korrektsii. Psikhologicheskii zhurnal 2004; 5(2): 75. (Russian)
5. *Nešić M.* Stress psycho-neuro-endocrino-immunology. Niš: Medicinski fakultet; 1995. (Serbian)
6. *Kobasa SC, Hilker RR, Maddi SR.* Who stays healthy under stress? J Occup Med 1979; 21(9): 595–8.
7. *Božin A.* Persenality and stress – sense of coherence and stress prevailing under social crisis environment. Vršac: Viša škola za obrazovanje vaspitača; 2001. (Serbian)
8. *Vlajković J.* Life crises – overcoming and prevention. Belgrade: IP „Žarko Albulj"; 2005. (Serbian)
9. *Mihailović D, Borovnjak V.* Menagers and stress. Belgrade: Fakultet organzacionih nauka; 2008. (Serbian)
10. *Cooper CL, Payne R.* Stress at work. New York: John Wiley and Sons; 1978.
11. *Cooper CL, Sloan S.* Occupational and psychosocial stress among commercial aviation pilots. J Occup Med 1985; 27(8): 570–6.
12. *Čizmić S.* Psychology and management. Belgrade: Filozofski fakultet, Institut za psihologiju; 1995. (Serbian)
13. *Carbone EG, Cigrang JA.* Job satisfaction, occupational stress, and personality characteristics of Air Force military training instructors. Mil Med 2001; 166(9): 800–2.
14. *Alkov RA, Gaynor JA, Borowsky MS.* Pilot error as a symptom of inadequate stress coping. Aviat Space Environ Med 1985; 56(3): 244–7.
15. *Vukojević J.* Personality profile of a pilot – the big five [final examination paper]. Belgrade: Filozofski fakultet; 1999. (Serbian)
16. *Radovanović N.* The pilot psychological profile [final examination paper]. Belgrade: Filozofski fakultet; 1997. (Serbian)
17. *Knežević G, Džamonja–Ilić T, Đurić-Jočić Đ.* The five factor model of personality. Belgrade: Društvo psihologa Srbije, Centar za primenjenu psihologiju; 2004. (Serbian)
18. *Rajlić G.* Stress at work in various professiens [final examination paper]. Belgrade: Filozofski fakultet, 1995. (Serbian)
19. *Pflanz S.* Occupational stress and psychiatric illness in the military: investigation of the relationship between occupational stress and mental illness among military mental health patients. Mil Med 2001; 166(6): 457–62.
20. *Farber BA.* Stress and burnout in the human service professions. New York: Pergamon Press; 1983.
21. *Sloan SJ, Cooper CL.* Pilots under stress. England, London: Routledge and Kegan Paul; 1986.
22. *Stokes A, Kite K.* Flight stress: stress, fatigue, and performance in aviation. Brookfield, VT: Ashgate Publishing Co; 1994.
23. *Khodabakhsh A, Kolivand A. Stress and job satisfaction among Air Force Military Pilots.* J Soc Sci 2006; 2(4): 121–4.

Primljen 13. I 2010.
Revidiran 9. II 2010.
Prihvaćen 26. V 2010.

O R I G I N A L N I Č L A N A K

UDC: 616-006.44-031.2::616.24
DOI:10.2298/VSP1102150M

Ekstranodusni non-Hodgkinov limfom marginalne zone sa plućnom lokalizacijom: desetogodišnje iskustvo

Extranodal marginal zone non Hodgkin's lymphoma of the lung: a ten-year experience

Violeta Milošević, Andrija Bogdanović, Snežana Janković, Maja Peruničić Jovanović, Biljana Mihaljević

Klinički centar Srbije, Institut za hematologiju, **Beograd, Srbija**

Apstrakt

Uvod/Cilj. *Bronchus-associated lymphoid tissue* (BALT) limfom redak je podtip ekstranodusnih B-ćelijskih limfoma marginalne zone, koji čini 10% svih MALT (*mucosa associated lymphoid tissue*) limfoma. Ova vrsta limfoma spada u grupu indolentnih limfoma sa lokalizovanom bolešću kod 65–70% bolesnika. Cilj rada bio je retrospektivna analiza toka i ishoda lečenja bolesnika sa ovom vrstom limfoma. **Metode.** Analizirano je osam bolesnika sa BALT limfomom, dijagostikovanih i lečenih u Institutu za hematologiju Kliničkog centra Srbije, u periodu od januara 1998. do aprila 2008. godine. **Rezultati.** Ispitivanu grupu činila su dva bolesnika muškog i šest bolesnika ženskog pola, srednje starosti 64 godine (raspon 37–67 godina). Šest bolesnika imalo je nespecifičnu respiratornu simptomatologiju, dok su B-simptomi bili prisutni kod svih ispitanika. Analize za virusne markere antiHCV, antiHIV i HbsAg bile su negativne. Troje bolesnika imalo je Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis i tuberkulozu pluća. Kod sedam bolesnika dijagnoza bolesti postavljena je nakon transbronhijalne biopsije tumorske mase pluća, dok je kod jednog urađena otvorena biopsija pluća. Patohistološkom analizom potvrđeno je da se radi o B-ćelijskom non-Hodgkinovom limfomu (B-NHL) marginalne zone pluća sa tipičnim imunofenotipom: CD20+/CD10-/CD5-/CyclinD1-/CD23-/IgM- sa niskim proliferativnim indeksom (Ki-67+ kod manje od 20% ćelija). Prema modifikovanoj klasifikaciji Ferraro, pet bolesnika imalo je lokalizovanu bolest (klinički stadijum – KS I-IIE), a troje je bilo u IV stadijumu E KS, sa *bulky* tumorskom masom kod tri bolesnika. Svi bolesnici imali su *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans status (PS) 0 ili 1. Pet bolesnika lečeno je primenom monoterpije hlorambucilom, dok je kod tri bolesnika primenjen polihemioterapijski protokol CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon). Kompletna remisija (KR) bolesti postignuta je kod pet bolesnika, od kojih je četvoro lečeno primenom hlorambucila, dok je kod tri postignut parcijalni odgovor (PR). Medijana praćenja bila je 49 meseci (raspon 6–110 meseci). Kod tri bolesnika nakon primene monoterapije hlorambucilom došlo je do relapsa bolesti u druga ekstranodalna mesta (medijana relapsa 24 meseci, raspon 12–36 meseci), kada je primenjen CHOP protokol sa postizanjem dobrog PR. **Zaključak.** Limfome BALT karakteriše lokalizovana bolest sa postizanjem KR u velikom procentu nakon primene monoterapije hlorambucilom i CHOP protokola sa dobrom prognozom.

Ključne reči:
limfom, nehočkinov; bronhusi, neoplazme; neoplazme, određivanje stadijuma; remisija, indukcija; lečenje kombinovanjem antineoplastika, protokoli.

Abstract

Background/Aim. Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma is a rare subtype of low grade marginal zone B cell lymphoma representing 10% of all MALT lymphomas. The purpose of this study was to analyze the outcome of this group of patients comparing prognostic parameters and therapy modalities. **Methods.** A total of eight patients with BALT lymphoma had diagnosed between January 1998 – April 2008 at the Institute of Hematology, Clinical Center of Serbia, Belgrade, and they were included in this retrospective analysis. **Results.** Male/female ratio was 2/6, the median age was 64 years (range 37–67 years). Six patients had nonspecific respiratory symptoms and all of them had B symptoms. The patients were seronegative for HIV, HCV and HBsAg. Three patients had Sjogren's syndrome, rheumatoid arthritis and pulmonary tuberculosis, respectively. Seven patients were diagnosed by transbronchial biopsy and an open lung biopsy was done in one patient. Patohistological findings revealed lymphoma of marginal zone B cell lymphoma: CD20+/CD10-/CD5-/CyclinD1-/CD23-/IgM- with Ki-67+<20% of all cells. According to the Ferraro staging system, five patients had localized disease (CS I–IIE) and three had stage IVE; bulky tumor mass had 3 patients. All patients had Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 0 or 1. Five

Correspondence to: Violeta Milošević, Institut za hematologiju, Klinički Centar Srbije, Koste Todorovića 2, Beograd, Srbija.
Tel.: +381 65 83 37 050. E-mail: vimar@ptt.rs

patients received monochemotherapy with chlorambucil and 3 were treated with CHOP regimen (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine and prednisone). A complete response (CR) was achieved in 5 patients and a partial response (PR) in 3 of them, treated with chlorambucil monotherapy and CHOP regimen. All patients were alive during a median follow-up period of 49 months (range 6–110 months). Three patients relapsed after monochemotherapy into the other extranodal localization. They were treated with CHOP regimen and remained in stable PR. **Conclusion.** BALT lymphoma tends to be localised disease at the time of diagnosis, responds well to monochemotherapy with chlorambucil and has a favourable prognosis.

Key words:
lymphoma, non-hodgkin; bronchial neoplasms; neoplasm staging; remission induction; antineoplastsic combined chemotherapy protocols.

Uvod

Bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) limfom redak je podtip ekstranodusnih B-ćelijskih limfoma marginalne zone, čineći 70–90% svih primarnih limfoma pluća, 10% MALT limfoma i 0,5–1% svih maligniteta pluća [1]. Limfomi BALT prezentuju se u vidu solitarnih ili multiplih nodularnih promena ili stvaranjem velikih tumorskih masa u plućnom parenhimu unilateralno ili bilateralno. Takođe, mogu biti prisutne medijastinumska i hilusna limfadenopatija [2].

Bolest se najčešće otkriva slučajno nakon rutinske radiografije pluća, pošto je većina bolesnika bez simptoma. Ako postoje simptomi, onda su to nespecifični respiratorni simptomi: kašalj, otežano disanje, bol u grudima i hemoptizije [2, 3]. Oko 20–40% bolesnika ima B simptome, kao što su povišena telesna temperatura, gubitak telesne mase ili pojačano noćno znojenje. Ova vrsta non-Hodgkinovog limfoma (NHL) najčešće se javlja u starosnom dobu preko 60 godina, sa blagom predominacijom muškog pola [3].

Iako spada u grupu indolentnih limfoma, gde većina bolesnika ima lokalizovanu bolest (65–70%), terapijski pristup je različit zbog specifičnosti lokalizacije [4]. U zavisnosti od kliničkog stadijuma (KS) bolesti, koji se određuje prema klasifikaciji Ann Arbor modifikovanoj prema klasifikaciji Ferraro [5] i internacionalnom prognoznom indeksu (IPI) [4, 5], terapijski modaliteti mogu biti različiti i to: primena monoterapije (hlorambucil ili ciklofosfamid), kombinovane hemioterapije (CHOP i CHOP-*like* protokoli – ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizon) ili primena radioterapije (RT) [6, 7]. U okviru različitih studija primenjuju se u kombinaciji fludarabin i mitoksantron, potom kladribin, talidomid i imunoterapija sa anti CD-20 monoklonskim antitelom – rituksimabom [8].

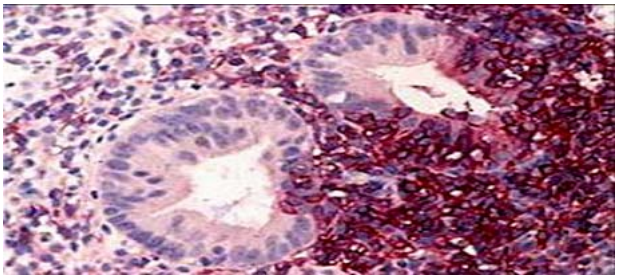
Bez obzira na modalitet lečenja, dosadašnji radovi pokazuju visoku stopu terapijskog odgovora kod oko 95% bolesnika, sa nešto većim procentom kompletnih remisija (KR) u odnosu na parcijalnu remisiju (PR) [9].

Metode

U periodu od januara 1998. do aprila 2008. godine, u Institutu za hematologiju Kliničkog centra Srbije dijagnostikovano je i lečeno osam bolesnika sa BALT limfomom. Kod jednog bolesnika rađena je dijagnostička torakotomija, dok je kod ostalih sedam bolesnika dijagnoza postavljena nakon transbronhijalne biopsije tumorske promene pluća, verifikovane radiografijom i kompjuterizovanom tomografijom (KT) grudnog koša. Patohistološka analiza (PH), sa dodatnom imunohistohemijskom analizom dobijenih uzoraka, potvrdila je dijagnozu B-ćelijskog nehočkinskog limfoma, marginalne zone limfnih folikula, odnosno, imajući u vidu lokalizaciju, tzv. BALT limfom.

Svi biopsijski uzorci fiksirani su u 10% formalinu, kalupljeni u BIO-PLAST EXTRA (Bio-Optica, Milano, Italy). Isečci debljine 4 μm dehidratisani su i deparafinisani u skladu sa standardnim procedurama, i zatim obojeni sledećim metodama: hematoksilin-eozin, Giemsa i retikulin (Gordon Sweet). Za imunohistohemijsku analizu nakon pretretmana zagrevanjem u mikrotalasnoj pećnici u 0,01 mol/L citratnom puferu pH8 u trajanju od 20 minuta, urađena je inkubacija primarnim antitelima: CD20, CD79α, CD3, CD5, IgM, CD43, CD 23, bcl-2, Cyclin D1, Ki 67. Imunoreakcija je izvedena standardnom tehnikom imunoperoksidaze, koristeći avidin-biotin kompleks metodu, sa diaminobenzidin hromogenom (Dako LSAB 2 HRP).

Morfološke karakteristike tumora prikazane su na slici 1, a imunohistohemijska analiza pokazala je tipičan imunofenotip: CD20+/CD10-/CD5-/CyclinD1-/CD23-/IgM- sa niskim proliferativnim indeksom (Ki-67+ kod manje od 20% ćelija kod svih bolesnika).



Sl. 1 – Patohistološke karakteristike limfoma BALT – neoplastična ćelija tipično infiltriše epitel formirajući limfoepitelnu leziju (CD-20 pozitivna)

Prema sistemu stadiranja Ann Arbor, koji su modifikovali Ferrar i sar, bolesnici su raspoređeni u kliničke stadijume i to: KS IE (podrazumeva unilateralnu ili bilateralnu lokalizaciju u plućima); KS II 1E (plućna prezentacija sa hilusnom limfadenopatijom), KS II 2E (plućna prezentacija sa medijastinumskom limfadenopatijom), KS 2EW (plućna manifestacija sa zahvatanjem toraksnog zida i dijafragme), KS IIIE (plućna manifestacija sa abdominalnom limfadenopatijom) i KS IV E (plućna manifestacija sa zahvatanjem drugih ekstranodusnih organa). Pod *bulky* tumorskom masom smat-

rala se veličina tumora prečnika od 5 cm. Određen je internacionalni prognozni indeks (IPI) prema sledećim nepovoljnim kliničkolaboratorijskim parametrima: starosno doba preko 60 godina, povišena vrednost laktat-dehidrogenaza (LDH), *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) performans status 2–4, KS III i IV i ekstranodusna zahvaćenost više od jedne lokalizacije.

Petoro bolesnika lečeno je monoterapijom hlorambucilom u dozi od l0 mg *per os* dnevno 10 dana u mesecu, u šest terapijskih ciklusa, s tim što je kod jedne bolesnice prethodno urađena terapijska lobektomija donjeg desnog lobusa pluća. Troje bolesnika lečeno je prema CHOP protokolu, pošto su na prezentaciji imali diseminovanu ekstranodusnu (EN) bolest. Svi bolesnici po završenom lečenju praćeni su u redovnim tromesečnim intervalima.

Rezultati

U tabeli 1 iznete su kliničke i laboratorijske karakteristike osam bolesnika sa BALT limfomom. U pogledu demografskih karakteristika, bilo je dva muškarca i šest žena prosečne starosti 64 godine (raspon 37–67 godina). U skladu sa sistemom stadiranja Ann Arbor, koji je modifikovao Ferraro, petoro bolesnika imalo je lokalizovanu bolest, KS IE i KS IIE, dok je troje imalo uznapredovalu bolest – KS IVE. Kod bolesnika sa uznapredovalom bolešću, pored lokalizacije u plućima, bila je prisutna infiltracija koštane srži, od kojih je dvoje imalo infiltraciju i parotidnih žlezda i dvoje infiltraciju želuca. Utvrđivanjem indeksa IPI, troje je imalo visok IPI, 3, dok je petoro bolesnika imalo nizak IPI, 2. *Bulky* tumorsku masu imala su tri bolesnika.

Šestoro bolesnika imalo je nespecifičnu respiratornu simptomatologiju u vidu kašlja, otežanog disanja, bola u grudima ili hemoptizija a kod svih je bila prisutna B simptomatologija. Radiografski snimci pluća i KT grudnog koša pokazali su kod šestoro bolesnika prisustvo nodusnih promena u plućima, dok su dva bolesnika imala difuzne promene u plućnom parenhimu (slika 2).

Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis i tuberkulozu pluća imalo je troje bolesnika. Analize na hepatotropne virusе antiHCV i HbsAg, kao i na virus imunodeficijencije (HIV) bile su negativne kod svih bolesnika. Paraprotein IgM u koncentraciji većoj od 50 g/L bio je registrovan kod jedne bolesnice. Četvoro bolesnika bili su pušači.

U inicijalnom lečenju kod petoro bolesnika primenjen je hlorambucil kao monoterapija, dok su tri bolesnika lečena prema protokolu CHOP.

Kompletna remisija postignuta je kod petoro bolesnika nakon inicijalnog lečenja, od kojih je četvoro lečeno hlorambucilom, a PR kod troje bolesnika (tabela 2). Kod svih bole-

Tabela 1

Kliničke i laboratorijske karakteristike bolesnika sa BALT limfomom (n=8)

Karakteristike	Vrednosti
Godine života, medijana (raspon)	64 (37–67)
Pol, n (%)	
žene	6 (75)
muškarci	2 (25)
Pušenje, n (%)	4 (50)
Autoimunske i/ili druge inflamatorne bolesti, n (%)	3 (37,5)
B simptomi, n (%)	8 (100)
Respiratorni simptomi, n (%)	6 (75)
Promene u plućima, n (%)	
nodalne	6 (75)
difuzne	2 (25)
Bulky tumorska masa, n (%)	3 (37,5)
Klinički stadijum (KS), n (%)	
KS I-II E	5 (62,5)
KS IV E	3 (37,5)
IPI – prognozni indeks, n (%)	
2	5 (62,5)
3	3 (37,5)
Ki 67+ kod manje od 20% ćelija, n (%)	8 (100)
Površina laktat dehidrogenaze, n (%)	3 (37,5)
Paraprotein IgM, n (%)	1 (12,5)

Tabela 2

Primenjena terapija i njen efekat kod bolesnika sa BALT limfomom

Bolesnici	Inicijalna Th/Efekat	Trajanje remisije (meseci)	Relaps/Th/Efekat
1.	Hlorambucil/ KR	36	/
2.	CHOP/PR	90	/
3.	CHOP/PR	36	/
4.	Hlorambucil/ KR	24	CHOP/PR
5.	Hlorambucil/ KR	34	/
6.	Hlorambucil/ KR	6	/
7.	CHOP/PR	36	Hlorambucil/PR/*Exitus*
8.	Hlorambucil/KR	12	CHOP/PR

KR – kompletna remisija; PR – parcijalna remisija

Sl. 2 – Radiografija pluća – limfomske promene u desnom plućnom krilu

snika koji su imali IPI 2 postignuta je KR. Medijana praćenja bila je 49 meseci (raspon 6–110 meseci). Nakon postizanja terapijskog odgovora, kod tri bolesnika došlo je do relapsa bolesti sa medijanom od 24 meseca (raspon 12–36 meseci). Relaps bolesti lečen je primenom CHOP protokola sa efektom PR kod svih bolesnika. Jedan bolesnik kod koga je bolest inicijalno bila lokalizovana u plućima i želucu egzitirao je nakon 110 meseci praćenja. U lečenju je primenjen protokol CHOP sa efektom KR. Prvi relaps bolesti dijagnostikovan je nakon 36 meseci sa lokalizacijom u plućima, želucu i parotidnim žlezdama i lečen primenom hlorambucila sa efektom PR. Nakon 90 meseci od početka bolesti, konstatovan je drugi relaps sa identičnom lokalizacijom, kao i u prvom relapsu. Ponovo je primenjen hlorambucil sa efektom PR, ali veoma sporim povlačenjem tumorske mase. Letalni ishod nastupio je nakon 110 meseci praćenja sa znacima progresije bolesti.

Diskusija

Limfom BALT predstavlja redak podtip ekstranodusnih NHL marginalne zone, a mogući uzročnici su hronične infekcije, kako bakterijske, tako i virusne, zatim autoimunske bolesti (Sjögrenov sindrom, reumatoidni artritis, Wegenerova granulomatoza, sistemski eritemski lupus), imunodeficijentna stanja (HIV infekcija) i pušenje. Infekcije i autoimunske bolesti odgovorne su za patogenezu MALT limfoma, s obzirom na stalnu antigensku stimulaciju limfnog tkiva. Prisustvo sistemske bolesti povećava rizik od nastanka limfoma 2 do 5 puta [5, 10–13].

U ispitivanoj grupi, troje bolesnika imalo je pridružene bolesti i to Sjögrenov sindrom i reumatoidni artritis, koji su dijagnostikovani tri godine pre postavljanja dijagnoze limfoma, i tuberkulozu pluća koja je lečena pet godina pre postavljanja dijagnoze BALT limfoma. Četvoro bolesnika bili su pušači. Slični rezultati pokazani su u radu Ahmeda i sar. [3], gde je uočeno da hronična antigenska stimulacija prouzrokovana autiominskim procesom ili perzistentnom infekcijom doprinose nastanku limfoma. U istom radu analizirano je i pušenje kao etiološki uzročnik, ali nije pokazana jasna korelacija sa nastankom BALT limfoma, bez obzira na to što su većinu bolesnika činili pušači [3, 4, 9].

Kod većine bolesnika bolest je asimptomatska i otkriva se slučajno, pri rutinskoj radiografiji pluća. Kada su prisutni simptomi, najčešće su to nespecifični simptomi respiratornog sistema ili B simptomi [8]. Kompjuterskom tomografijom grudnog koša moraju se verifikovati promene u plućnom parenhimu i one mogu biti nodusne kod oko 90% bolesnika, zatim trakaste kod preko 60%, a kod oko 40% bolesnika viđaju se polja konsolidacije [9, 11]. Takođe, mogu biti prisutne hilusna i medijastinumska limfadenopatija [13].

Šestoro naših bolesnika imalo je nodularne promene, dva difuzne promene u plućnom parenhimu i samo jedna bolesnica uvećene medijastinumske limfne žlezde. Slični rezultati dobijeni su i u istraživanju koje su vršili Varcozy i sar. [9]. Dijagnoza se postavlja nakon torakotomije ili transbronhijalne biopsije tumorskog tkiva i PH analize ili floucitometrije bronhoalveolarnog (BAL) sadržaja [10]. U našoj grupi ispitanika, kod sedmoro urađena je transbronhijalna biopsija tumorskog tkiva i kod jedne bolesnice dijagnostička torakotomija.

Terapijski pristup zavisi od kliničkog stadijuma bolesti, kao i veličine tumorske mase, i može biti raznolik. U konvencionalne metode lečenja spadaju: hirurško lečenje, primena hemioterapije (hlorambucil ili ciklofosfamid kao monoterapija ili CHOP ili CHOP-*like* protokoli) i radioterapija kod bolesnika sa malom tumorskom masom ili lokalizovanom bolešću [10, 13, 14]. U nekim studijama primenjivani su lekovi kao što su fludarabin, mitoksantron, kladribin ili talidomid, kao i imunoterapija rituksimabom [13, 15].

U našoj grupi petoro bolesnika dobijalo je hlorambucil u dozi od l0 mg *per os*, 10 dana u mesecu, u šest terapijskih ciklusa, s tim što je kod jedne bolesnice prethodno urađena terapijska lobektomija donjeg desnog lobusa pluća. Troje bolesnika lečeno je protokolom CHOP, pošto su na prezentaciji imali diseminovanu ekstranodusnu bolest. U literaturi se vidi da su i drugi autori imali sličan terapijski pristup [8,10].

Zaključak

Kod bolesnika sa BALT limfomom ukupni odgovor na terapiju postiže se kod oko 95% bolesnika, sa blagom predominacijom postizanja KR u odnosu na PR. Treba imati u vidu da promene u plućnom parenhimu sporo regrediraju, što se može dovesti u vezu sa genetskim aberacijama koje se javljaju kod ovog tipa NHL, što bi u perspektivi moglo biti ispitivano. Takođe, različit terapijski odgovor potiče i od raznolikog terapijskog pristupa što, svakako, predstavlja izazov za lečenje ove grupe bolesnika.

L I T E R A T U R A

1. *Isaacson PG*. Mucossa-associated lymphoid tissue lymphoma. Semin Hematol 1999; 36: 139–47.
2. *Imai H, Sunaga N, Kaira K, Kawashima O, Yanagitani N, Sato K,* et al. Clinicopathological features of patients with bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma. Intern Med 2009; 48(5): 301–6.
3. *Ahmed S, Siddiqui AK, Rai KR*. Low-grade B-cell bronchial associated lymphoid tissue (BALT) lymphoma. Can Inves 2002; 20: 1059–68.
4. *Bolton-Maggs PH, Colman A, Dixon GR, Myskow MW, Williams JG, Donelly RJ,* et al. Mucossa associated lymphoma of the lung. Thorax 1993; 48: 670–2.
5. *Ferraro P, Trastek VF, Adlakha H, Deschamps C, Allen MS, Gentilini P*, et al. Primary non Hodgkin' s lymphoma of the lung. Ann Thorac Surg 2000; 69(4): 993–7.
6. *Raderer M, Vorbeck F, Formanek M, Osterreicher C, Valencak J, Penz M,* et al. Importance of extensive staging in patients with muccosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type lymphoma. Br J Cancer 2000; 83(4): 454–7.
7. *Zinzani PL, Magagnoli M, Galieni P, Martelli M, Polleti V, Zaja F,* et al. Nongastrointestinal low-grade mucossa-associated lymphoid tissue lymphoma: analysis of 75 patients. J Clin Oncol 1999; 17(4): 1254–8.
8. *Ahmed S, Kussik SJ, Siddiqui AK, Bhuiya TA, Khan A, Sarewitz S, et* al. Bronchial-associated lymphoid tissue lymphoma:a clinical study of a rare disease. Eur J Cancer 2004; 40(9): 1320–6.
9. *Varoczy L, Gergely L, Illes A*. Diagnostics and treatment of pulmonary BALT lymphoma: a report on four cases. Ann Hematol 2003; 82(6): 363–6.
10. *Zucca E, Conconi A, Pedrinis E, Cortelazzo S, Motta T, Gospodarowicz MK,* et al. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucossa-associated lymphoid tissue. Blood 2003; 101(7) : 2489–95.
11. *Inadome Y, Ikezawa T, Oyasu R, Noguchi M*. Malignant lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) coexistent with pulmonary tuberculosis. Pathol Int 2001; 51(10): 807–11.
12. *Graham BB, Mathisen DJ, Mark EJ, Takvorian RW*. Primary pulmonary lymphoma. Ann Thorac Surg 2005; 80(4): 1248–53.
13. *Bae YA, Lee KS, Han J, Ko YH, Kim BT, Chung MJ,* et al. Marginal zone B-cell lymphoma of bronchus-associated lymphoid tissue: imaging findings in 21 patients. Chest 2008; 133(2): 433–40.
14. *Cadranel J, Wislez M, Antoine M*. Primary pulmonary lymphoma. Eur Respir J 2002; 20(3): 750–62.
15. *Zinzani PL, Tani M, Gabriele A, Poletti V, Stefoni V, Alinari L,* et al. Extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT-type of the lung: single-center experience with 12 patients. Leuk Lymphoma 2003; 44(5): 821–4.

Primljen 1. III 2010.
Revidiran 22. VII 2010.
Prihvaćen 27. VII 2010.

ORIGINALNI ČLANAK

UDC: 616.14-007.64-089:617-089.5-031.3
DOI:10.2298/VSP1102155B

Hirurško lečenje proširenih vena korišćenjem tumescentne lokalne anestezije

Surgical treatment of varicose vein using the tumescent technique of local anesthesia

Zoran Bjelanović*, Ivan Leković*, Miroljub Drašković*, Sidor Mišović*, Milić Veljović†

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

Apstrakt

Uvod/Cilj. Tumescentna lokalna anestezija (TLA) je tehnika za lokalnu i regionalnu anesteziju kože i potkožnog tkiva, korišćenjem infiltracije velikih količina razblaženog rastvora lokalnog anestetika. Ova tehnika koristi se u plastičnoj hirurgiji, liposukciji, kao i u dermatologiji za čitav niz dermatokozmetičkih procedura. Cilj rada bio je da se utvrdi efikasnost hirurškog lečenja proširenih vena korišćenjem TLA kao moguće alternativne metode klasičnom hirurškom lečenju. **Metode.** Ukupno 72 bolesnika sa proširenim venama bilo je uključeno u studiju. Svi su operisani primenom TLA od aprila 2008. do novembra 2009. godine. Za tumescentni rastvor korišćeni su lokalni anestetici i to 1% rastvor prilokain-hlorida uz dodatak adrenalina i 2% rastvor lidokain-hlorida sa adrenalinom u koncentraciji od 0,1% do 0,4%. **Rezultati.** Od ukupno 72 operisana bolesnika, kod njih 60 učinjen je *stripping* vene safene magne uz parcijalnu varikotomiju, kao i podvezivanje insuficijentnih perforantnih vena, a kod 12 bolesnika učinjena je parcijalna varikotomija i podvezivanje insuficijentnih perforantnih vena. Nije bilo potrebno nastaviti operaciju uvođenjem bolesnika u opštu anesteziju zbog bolnosti operativnog zahvata. Kod jednog bolesnika došlo je do postoperativne dehiscencije rane u ingvinumu, kod jednog do infekcije rane i kod jednog do formiranja seroma u ingvinumu. Nije bilo alergijskih reakcija, niti sistemskih komplikacija u toku, kao ni posle operativnog zahvata. Postoperativno, svim bolesnicima postavljen je kompresivni elastični zavoj, koji su nosili 6 nedelja. Takođe, svi su primali antitromboznu profilaksu niskomolekularnim heparinom u trajanju od 5 dana. **Zaključak.** Hirurško lečenje proširenih vena uz primenu TLA je lako izvodljiva i sigurna metoda sa vrlo niskim procentom komplikacija i neželjenih dejstava, zbog čega predstavlja dobru alternativu klasičnoj hirurgiji proširenih vena. Ekonomski aspekt je veoma značajan s obzirom na to da su troškovi ove metode značajno niži u odnosu na klasične metode hirurškog lečenja proširenih vena.

Ključne reči:
hirurgija, vaskularna, procedure; anestezija, lokalna; vene, varikozne; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Tumescent local anesthesia (TLA) is a technique for local and regional anesthesia of the skin and the subcutaneous tissue, using infiltration of large amounts of a diluted solution of local anesthetic. This technique is applied in plastic surgery, liposuction as well as in dermatology for the entire series of dermatocosmetic procedures. The purpose of this study was to determine efficiency of surgical treatment of varicose vein using TLA as an alternative method to a conventional treatment for varicose vein. **Methods.** Seventy-two patients with varicose vein were enrolled in the study. All of them were operated on applying TLA, from April 2008 to November 2009. TLA solution consisted of local anesthetics was used. TLA solutions used were: 1% prilocaine-chloride with adrenaline supplement, and 2% lidocaine-chloride and adrenaline in concentration of 0.1%–0.4%. **Results.** Out of 72 patients, we stripped great saphenous vein from 60 patient and did varicectomy as well as ligation of insufficiently perforating veins. In 12 patients we did partial varicectomy and ligation of perforating veins. There were not any patients with the need for continued surgery, as well as bringing patient to the general anesthesia due to pain during the surgery. One patient came for postoperative opening wound in the groin, one for infection of the wound and one for the formation of seroma in the groin. There were not any allergic reactions or systemic complications in the operations as well as postoperative period. Postoperatively, all the patients were treated with compressive elastic bandage during the period of 6 weeks as well as anticoagulation prophylaxis in the duration of 5 days. **Conclusion.** Surgery of varicose veins with implementation of TLA is easy and safe method with very low percentage of complications and unwanted effects. It is a good alternative method to classic surgery of varicose veins. The economic aspect is a very important component because the cost of this method is significantly lower than that of a classical surgical treatment of varicose veins.

Key words:
vascular surgical procedures; anesthesia, local; varicose veins; treatment outcome

Correspondence to: Bjelanović Zoran, Vojnomedicinska akademija, Klinika za vaskularnu hirurgiju, Crnotravska 17, 11 040 Beograd, Srbija. Tel.: +381 11 3608 560. E-mail: vojislavma2@sbb.rs

Uvod

Hirurško lečenje proširenih vena podrazumeva operativno zbrinjavanje površinskih i perforantnih vena, a izuzetno retko i dubokih vena. Na površinskim i perforantnim venama izvode se procedure koje za glavni cilj imaju prekid patološkog refluksa. U klasične procedure ubrajaju se odstranjivanje (*stripping*) magistralnih površinskih vena, ligiranje insuficijentnih perforantnih vena, flebektomija i drugi postupci. Tokom poslednje decenije razvile su se i minimalno invazivne endovaskularne tehnike za korekciju venskog refluksa u safenskim i perforantnim venama. Endovaskularne tehnike podrazumevaju obliteraciju vene korišćenjem radiofrekventnih talasa ili laserske svetlosti. Zajednički princip ovih tehnika je oslobađanje toplote u i ka zidu vene, korišćenjem radiofrekventnih i laserskih katetera. Oslobođena toplota dovodi do obliteracije vene zbog kontrakcije kolagena u njenom zidu, denudacije endotela i sledstvene fibroze tretirane vene [1]. U svakodnevnoj kliničkoj praksi, veliki broj bolesnika sa proširenim venama ne može se operisati primenom novih endovaskularnih tehnika iz više razloga. U radu su prikazani bolesnici koji su operisani klasičnim procedurama uz korišćenje tumescentne lokalne anestezije (*tumescent local anesthesia* – TLA). Tehnika TLA je vid lokoregionalne anestezije kože i potkožnog masnog tkiva koja se izvodi infiltracijom veće količine razređenog rastvora nekog od lokalnih anestetika [2]. Nakon prethodnih iskustava u plastičnoj hirurgiji, taj vid anestezije od 1993. godine počeo se primenjivati i u flebološkoj hirurgiji. U nizu urađenih i objavljenih serija *stripping*-a vene safene magne (VSM) sa varikotomijom u TLA, registrovano je da metodu odlikuje vrlo nizak procenat komplikacija, intraoperativna i postoperativna bezbolnost, redukovano intraoperativno krvarenje, snižen rizik od duboke venske tromboze i plućnog tromboembolizma u poređenju sa opštom anestezijom, a da je vreme vraćanja bolesnika u režim normalnih aktivnosti 4 puta kraće, nego kod bolesnika kojima je *stripping* VSM urađen u opštoj ili spinalnoj anesteziji [3–6]. Sam izraz *tumescence* potiče od latinske reči *tumescere* što znači oteknuti, nateći i opisuje izgled tretiranog područja nakon primene ove vrste anestezije.

Američki farmakolog i dermatohirurg Jeffrey Klein razvio je TLA 1987. godine u svrhu olakšanog izvođenja zahvata u dermatohirurgiji i liposukcije u estetskoj hirurgiji. Pored ovih zahvata, u TLA se vrše i mnogobrojni drugi operativni zahvati kao što su velika ekscizija kože, ekstrakcija gigantskih lipoma, ekscizija znojnih žlezda iz pazuha, *face lifting*, transplantacija kose, dermatoabrazija, hernioplastika, intervencije u proktološkoj hirurgiji, zbrinjavanje opekotina i dr [7]. Nemački hirurg Satller 1993. godine prvi put upotrebljava TLA u manjim zahvatima hirurškog lečenja vena kao što su manje varikotomije i ekspresije tromba iz trombozirane vene; međutim, do danas nisu sprovedene studije u kojima su bile ispitane mogućnosti i efikasnost ove metode u čitavom spektru hirurških metoda lečenja oboljenja perifernih vena [7]. Cilj rada bio je da se utvrdi efikasnost hirurškog lečenja uz primenu TLA kao moguće alternativne metode klasičnom hirurškom lečenju proširenih vena.

Metode

Istraživanjem su bila obuhvaćena 72 bolesnika sa indikacijom za operativno lečenje proširenih vena. Indikacije su postavljene na osnovu anamneze, kliničke slike, fizikalnog pregleda bolesnika kao i učinjenog kolordopler sonografskog pregleda venskog sistema donjih ekstremiteta. Primenjivane su sledeće hirurške intervencije: *stripping* VSM, uz parcijalnu varikotomiju i podvezivanje insufucijentnih perforantnih vena, kao i parcijalna varikotomija uz podvezivanje insufucijentnih perforantnih vena.

Izbor bolesnika sa postavljenom indikacijom za operaciju proširenih vena koji mogu biti operisani uz primenu TLA izvršen je na osnovu više kriterijuma. Kontraindikacije specifične za primenu TLA su epilepsija, bubrežna insuficijencija i alergija na lokalne anestetike. Takođe, prisustvo angularnog glaukoma predstavljalo je kontraindikaciju, zbog upotrebe adrenalina u ovoj metodi.

Za TLA je korišćen razređeni rastvor lokalnog anestetika amidnog tipa, koji ima srednje dugo anestetičko dejstvo i srednju analgetičku potentnost. Kod 52 bolesnika korišćeno je 35 mL 1% prilokain-hlorida (Xylonest®, Astra Zeneca) rastvorenog u 460 mL fiziološkog rastvora. Tome je dodavano 5 mL 8,4% natrijum-hidrogen-karbonata i 0,5 mL adrenalina u koncentraciji 1:1000. Kod 20 bolesnika korišćeno je 25 mL 2% rastvora lidokain-hlorida rastvorenog u 470 mL fiziološkog rastvora, uz dodatak 5 mL 8,4% natrijum-hidrogen-karbonata i 0,5 mL adrenalina u koncentraciji l:1000. Na ovaj način pripremljen je rastvor lokalnog anestetika sa koncentracijom anestetika od 0,05%. Rastvor je pripremljen neposredno pred početak operativnog zahvata.

Kod svih bolesnika, preoperativno, specijalnim alkohol-rezistentnim flomasterom (Eding 750) učinjeno je markiranje varikoziteta koji će biti uklonjeni, kao i markiranje stabla VSM od ingvinuma do medijalnog maleolusa kod bolesnika kojima je rađen *stripping* VMS u cilju adekvatne infiltracije rastvora za TLA.

Infiltracija rastvora za TLA za zahvate kao sto su parcijalna varikotomija, ligatura perforatora i odstranjenje delova vene vršena je običnim špricem za jednokratnu upotrebu, volumena od 10 mL i 20 mL. Za operacije kao što su krosektomije sa *stripping*-om VSM i parcijalnom varikotomijom korišćena je mehanička roler pumpa na koju je bio montirao infuzioni sistem sa rastvorom za TLA. Na ovaj način postignut je veći komfor za bolesnika, ravnomerna distribucija rastvora, kao i lakša aplikacija. Nakon montiranja infuzionog sistema na mehaničku roler pumpu, kao i na špric, korišćena je duža igla tanjeg promera (kanile za jednokratnu upotrebu 30–20 Gauge, 0,90 mm prečnika). Infiltracija rastvora roler pumpom vršena je maksimalnom brzinom do 100 mL/min i strogo paravazalno i supkutano duž toka vene koja se operiše. Pri infiltrisanju, tkivo iznad vene dobija bledu boju usled prisustva vazokonstrikora, što tokom intervencije i ostaje, tako da je to i pokazatelj anesteziranog područja (slike 1 i 2). Kod *stripping*-a VSM potrebno je preoperativno flomasterom markirati tok vene i onda započeti infiltraciju u ingvinalnom predelu. Nakon toga, infiltracija se nastavlja distalno duž obeleženog toka vene i

obeleženih variksa, čime se obezbeđuje infiltracija i okolnih 5 cm od obeleženog toka (slika 3).

Sl. 1 – Pripremljena noga sa infiltrisanim rastvorom za tumescentnu lokalnu anesteziju

Sl. 2 – Izgled noge nakon aplikacije lokalnog anestetika

Sl. 3 – Davanje tumescencentne lokalne anestezije

Najveći broj zahvata (53) izvršen je bez dodatne sedacije bolesnika. Prethodno, bolesnici su za operaciju pripremani razgovorom, objašnjavana je tehnika zahvata i njegove prednosti i jasno im je stavljano do znanja da neće osećati bol. Kod veoma nervoznih bolesnika, kao i bolesnika koji imaju veliki strah od hirurškog lečenja i operativnih zahvata, (19 bolesnika u našoj studiji) primenjena je preoperativna sedacija uz jednokratnu primenu kratkodelujućeg benzodiazepina midazolama u dozi od 7,5 mg *per os*, 30 minuta pre operativnog zahvata, ili u dozi od 2 do 3 mg, lagano intravenski. Kod svih bolesnika preoperativno uspostavljena je venska linija plasiranjem kanile u neku od perifernih vena ruku. Tokom operativnog zahvata praćeno je stanje svih bolesnika primenom pulsne oksimetrije, elektrokardiografski, kao i merenjem arterijskog krvnog pritiska. Početak operativnog zahvata bio je 15–20 minuta nakon infiltracije rastvora za TLA, da bi se omogućilo optimalno dejstvo tog rastvora.

Rezultati

Od aprila 2008. do novembra 2009. godine u Klinici za vaskularnu hirurgiju Vojnomedicinske akademije (VMA) i u Centru za dnevnu hirurgiju VMA operisana su ukupno 72 bolesnika sa proširenim venama donjih ekstremiteta. Bolesnici su bili stari od 28 do 72 godine. Kod 60 bolesnika bila je prisutna insuficijencija VSM IV stepena po Hack-u; kod 10 bolesnika radilo se o recidivu varikoziteta nakon ranije učinjenog *stripping*-a VSM; kod 45 bile su prisutne insuficijentne perforatorne vene potkolenice; 15 bolesnika u anamnezi imalo je epizodu tromboflebitisa, a kod šest bilo je prisutno preulcerozno stanje; kod tri bolesnika urađena je krosektomija sa *stripping*-om VSM, kod 10 bolesnika učinjena je obostrana krosektomija, *stripping* vene safene, parcijalna varikotomija i podvezivanje insuficijentnih perforatora, a kod 30 bolesnika učinjena je krosektomija, *stripping* vene safene, parcijalna varikotomija i podvezivanje insuficijentnih perforatora; kod 17 učinjena je krosektomija, *stripping* vene safene i parcijalna varikotomija (slike 4 i 5). Kod pet bolesnika učinjena je parcijalna varikotomija i povezivanje insuficijentnih perforatora, a kod sedam parcijalna varikotomija. Količina rastvora za TLA koji je upotrebljen za izvođenje operacije zavisila je od lokalnog nalaza, kao i od konstitucije bolesnika. Za parcijalnu varikotomiju kao i za krosektomiju,

Sl. 4 – Krosektomija u tumescentnoj lokalnoj anesteziji

Sl. 5 – *Stripping* sa varikotomijom

ta količina iznosila je od 120 mL do 250 mL a za *stripping* VSM sa parcijalnom varikotomijom od 550 mL pa do 800 mL za jednostrane zahvate, odnosno 1 200 mL do 1 500 mL za obostrani *stripping* sa parcijalnom varikotomijom kod bolesnika sa normalnom telesnom masom. Kod tri izrazito adipozna bolesnika količina rastvora koja je bila potrebna za jednostrani *stripping* i parcijalnu varikotomiju iznosila je od 1 000 mL do 1 200 mL.

Svi operativni zahvati završavani su primenom samo ove vrste anestezije, bez potrebe za intraoperativnom konverzijom u neki drugi vid anestezije zbog eventualne bolnosti operativnog zahvata. Nijednom bolesniku u postoperativnom periodu nisu bili potrebni analgetici. Nije bilo alergijskih reakcija ni sistemskih komplikacija u toku operativnog zahvata, niti nakon njega. Komplikacije u vidu tromboze dubokog venskog sistema nisu zabeležene. Nije bilo hirurških intraoperativnih komplikacija. Gubici krvi bili su minimalni (slika 6). Postoperativne komplikacije imala su tri bolesnika: jedan je imao dehiscenciju ingvinalne rane 7. postoperativnog dana, drugi infekciju ingvinalne rane, a treći serom u ingvinalnoj rani.

Diskusija

Primena TLA u širokom spektru hirurških oboljenja perifernih vena omogućava pomak u venskoj hirurgiji. Primenom TLA uspešno smo uradili najčešće operacije u flebološkoj hirurgiji bez pojave komplikacija koje bi bile specifične za TLA. Komplikacije koje su se u našoj studiji javile pripadaju komplikacijama vezanim za hirurgiju i operativno lečenje, uopšteno, i nisu specifične za ovu metodu. Učestalost ovih komplikacija u našoj studiji mnogostruko je niža nego kod klasičnog hirurškog lečenja proširenih vena.

Prednosti koje ova metoda nudi mnogobrojne su, a među najvažnijima je prednost u odnosu na operacije vena u opštoj, endotrahealnoj anesteziji (OET). Prednosti ove metode u odnosu na OET su: postizanje potpune anesteziranosti infiltrisanih regija u trajanju od 10 do 12 časova, kao i to da metoda TLA ne zahteva celokupni anesteziološki tim, jer postupak infiltracije rastvora za TLA vrši hirurg i zahvat se obavlja u uslovima jednodnevne hirurgije, čime se smanjuje broj angažovanog osoblja. Posebna prednost je i neposredna mobilizacija bolesnika nakon operativnog zahvata, s obzirom

Sl. 6 – Minimalni gubici krvi primenom tumescentne lokalne anestezije za hirurško lečenje proširenih vena

Mobilizacija bolesnika vršena je odmah nakon operativnog zahvata tako što su bolesnici sa operacionog stola sami dolazili do sobe za postoperativni nadzor, iz koje su, nakon provedena 4 sata, odlazili kući ili na odeljenje vaskularne hirurgije. Kod svih bolesnika, postoperativno, postavljana je elastična kompresivna bandaža do prepone, koji su nosili u narednih 6 do 7 nedelja. Prvi kontrolni pregled bio je drugog postoperativnog dana kada je i prvi put skidana elastična bandaža i kontrolisan lokalni nalaz, a sledeći od 7. do 10. postoperativnog dana, kada su skidani konci sa operativnih incizija. Ponovni kompletan kontrolni pregled vršen je šest nedelja nakon operativnog zahvata, na kome je sedam bolesnika imalo tegobe u vidu neosetljivosti kože u predelu medijalne strane potkolenice, četiri bolesnika imala su trnjenje u projekciji toka odstranjene VSM, šest bolesnika induracije u okolini operativnih incizija, dva bolesnika papuloznu ospu kao reakciju na elastični zavoj i jedan bolesnik manji hematom u potkolenoj jami koji se spontano resorbovao.

na to da bolesnik odmah nakon operacije sam ustaje sa operacionog stola i ulazi u sobu za postoperativno lečenje i nadzor. Time se rizik od tromboze i embolije svodi na minimum, a istovremeno se olakšava preoperativno i intraoperativno nameštanje bolesnika kroz njegovu saradnju sa hirurškim timom. Kod TLA metode nije potrebno postoperativno davati analgetike, jer se analgezija rastvorom za TLA održava i do 24 sata posle operacije, što nije slučaj kod intubacione narkoze [8–10]. Metoda TLA posebno je rezervisana za bolesnike sa povišenim rizikom od OET anestezije, kao što je duboka starost, kardiološki i pulmonalni komorbiditet, kao i izrazita gojaznost, kod kojih opšta anestezija nosi mnogobrojne rizike [10]. Posebna prednost TLA metode u odnosu na OET anesteziju je ta što za TLA nije potrebno vršiti preoperativnu dijagnostiku koja se vrši za opštu anesteziju. Za TLA je i potrebno i dovoljno uraditi krvnu sliku, koagulacioni status i EKG, a, po potrebi, proveriti funkciju enzima jetre [5, 11]. Sama primena TLA metode jednostavna je i ne zahteva nikakvu

dodatnu obuku i usavršavanje, a njome se postiže anesteziranost velikih područja.

Sa aspekta hirurškog rada prednosti primene rastvora za TLA ogledaju se u tome što infiltracija veće količine tečnosti paravenozno u okolno masno tkivo dovodi do efekta lokalne kompresije vene i variksa, koji uz efekat adrenalina u rastvoru za TLA dovodi do skoro potpunog pražnjenja vena i variksa krvlju i lokalne vazokonstrikcije, što značajno smanjuje prokrvljenost potkožnog masnog tkiva te smanjuje intraoperativno, kao i postoperativno krvarenje sprečavajući formiranje postoperativnih hematoma u operisanom području [12, 13]. Na isti način usporava se i resorpcija rastvora lokalnog anestetika, čime se postiže njegovo duže delovanje i dug postoperativni analgetički efekat, a samim tim, visina koncentracije lokalnog anestetika u plazmi daleko je niži od praga toksičnosti [3]. Zbog neznatnog krvarenja, minimalna je mogućnost stvaranja hematoma i postoperativne infekcije. Natrijum-hidrogen-karbonat dodaje se radi sprečavanja bolnih senzacija prilikom infiltrisanja rastvora, kao i radi povećanja pH vrednosti rastvora, čime se poboljšava njegova disocijacija kroz tkivo [5, 9].

Posebna prednost primene TLA zabeležena je prilikom reintervencija i revizija nakon neadekvatnih krosektomija ili pri subakutnim tromboflebitisima, zbog toga što omogućava lakše preparisanje venskih sudova u području ožiljka ili prethodnih zapaljenja. Razlog za to je što infiltracija rastvora dovodi do efekta takozvane hidrodisekcije vene od okolnog tkiva. Preparacija vene i variksa u problematičnim regijama kao što je prepatelarno, pretibijalno ili pararamaleolarno, mnogo je komfornija i lakša kroz takozvanu hidrodisekciju vene pri infiltrisanju rastvora paravazalno [4]. Infiltracijom, rastvor oslobađa venu od okolnog masnog tkiva, čime se njena preparacija olakšava. To je naročito važno pri takozvanim estetskim operacijama vena kod mlađih žena, jer ova metoda omogućava preparisanje i oslobađanje proširenih vena kroz minimalne incizije od 3 do 5 mm, čime se postiže odličan estetski efekat.

Sam rastvor za TLA ima antibakterijski efekat jer lokalni anestetik u rastvoru, kao i konzervansi u njemu, uz prisustvo natrijum-hidrogen-karbonata, deluju antibakterijski. To se pojačava i takozvanim efektom ispiranja rastvorom za TLA, koji se sastoji u tome da nekoliko sati nakon operacije rastvor sam izlazi kroz incizione rane čime se ispiraju i bakterije koje su eventualno bile na ivicama rane i sprečava njihova invazija [5]. Ekonomski aspekt ove operacije, takođe, veoma je značajan, jer su troškovi za ovu metodu značajno niži nego za klasično hirurško lečenje vena.

Pored mnogobrojnih prednosti koje smo utvrdili kod ove metode, postoje i nedostaci. Prvi nedostatak je nenaviknutost hirurga na ovu metodu, a naročito mladih hirurga sa nedovoljno iskustva u hirurgiji vena, čime se stvara nepoverenje u ovu metodu. Zatim, to je doživljaj operativnog zahvata od strane samog bolesnika. Kod produženih operativnih zahvata, dužih od dva časa, mogu se javiti nestrpljivost bolesnika izazvana dugim ležanjem kao i neprijatno osećanje do kojeg dovodi slušanje razgovora među članovima hirurškog tima koji komentarišu operaciju i lokalni nalaz, naročito u slučaju nastanka intraoperativnih komplikacija. Bitan deo operativnog rada je i vreme potrebno za infiltraciju rastvora. Ovo se može istaći kao nedostatak sa jedne strane, jer je potrebno oko 20 do 30 minuta za infiltraciju rastvora kod *stripping*-a VSM, a oko 10 do 20 minuta kod parcijalne varikotomije. Međutim, ukoliko se uporedi vreme potrebno za pripremu bolesnika za OET anesteziju, sama intubacija i na kraju buđenje i ekstubacija bolesnika, jasno je da sve to znatno duže traje nego infiltracija rastvora za TLA, zbog čega se ovo, u stvari, i ne može smatrati nedostatkom, već prednošću TLA metode.

Zaključak

Sa uvođenjem TLA u hirurgiju proširenih vena dobijena je prava alternativa za ostale vidove anestezije koji se koriste u tim operacijama. To je sigurna, pouzdana i komforna metoda, gotovo bez komplikacija i neželjenih dejstava. Do sada u flebološkim zahvatima u TLA nisu opisane komplikacije sa smrtnim ishodom, koje su zabeležene kod opšte anestezije. Postoperativne komplikacije (serom, limfokela, apsces i tromboza dubokih vena) komplikacije su koje nisu vezane direktno za metodu anestezije, već za prirodu operativnog zahvata. S obzirom na to da se primenom ove metode hirurško lečenje vena može raditi u uslovima jednodnevne hirurgije, istog dana bolesnici se mogu otpustiti na kućno lečenje čime se postiže i ekonomska prednost ovog zahvata nad drugim metodama.

L I T E R A T U R A

1. *Gohel MS, Davies AH.* Radiofrequency ablation for uncomplicated varicose veins. Phlebology 2009; 24(suppl 1): 42–9.
2. *Proebstle TM, Paepcke U, Weisel G, Gass S, Weber L.* High ligation and stripping of the long saphenous vein using the tumescent technique for local anesthesia. Dermatol Surg 1998; 24(1): 149–53.
3. *Sagoo KS, Inoue K, Winker W, Salfeld K.* Pharmakokinetics of tumescent local anaesthesia with prilocaine in surgery of varicose veins. Phlebologie 2000; 29: 154–62. (Germany)
4. *Rogalski C, Paasch U, Pönitzsch I, Haustein UF, Sticherling M, Eichhorn K.* Operative therapie von Stamm-und Seitenastvarizen in Tumeszenzlokalanästhesie. Phlebologie 2002; 31: 73–6.
5. *Sattler G, Sommer B, Hagedorn M.* Die Bedeutung der Tumeszenz-Lokalanästhesie in der ambulanten Varizenchirurgie. Phlebologie 1998; 27: 117–21.
6. *Schattenkirchner S, Tauscher K, Schonath M.* Tumescence local anaesthesia in phlebosurgery. Phlebologie 2007; 36: 25–30. (Germany)
7. *Selzle K, Schattenkirchner S, Kamionek I, Gillner J, Bader C, Schonath M.* Die lokoregionalen Betäubungsverfahren der Varizen-chirurgie im Wandel der Zeit. Phlebologie 2001; 3: 60–3.
8. *Smith SR, Goldman MP.* Tumescent anesthesia in ambulatory phlebectomy. Dermatol Surg 1998; 24(4): 453–6.

9. *Beck-Schimmer B, Pasch T*. Tumescent technique for local anesthesia. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2002; 37(2): 84–8. (German)
10. *Cohn MS, Seiger E, Goldman S*. Ambulatory phlebectomy using the tumescent technique for local anesthesia. Dermatol Surg 1995; 21(4): 315–8.
11. *Behroozan DS, Goldberg LH*. Dermal tumescent local anesthesia in cutaneous surgery. J Am Acad Dermatol 2005; 53(5): 828–30.
12. *Selzle K, Kamionek I, Kuropka R, Schonath M*. Tumescence local anesthesia in venous surgery. Zentralbl Chir 2001; 126(7): 517–21. (German)
13. *Sommer B, Sattler G, Hanke CW*. Tumeszenz-Lokalanästhesie. Praktische Anwendung. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag; 1998. p. 187–91.

Primljen 17. III 2010.
Revidiran 19. V 2010.
Prihvaćen 25. V 2010.

ORIGINALNI ČLANAK

UDC: 616.379-008.64-052:616-073.9:[616-005.4:611.98
DOI:10.2298/VSP1102161C

Procena ishemijske bolesti donjih ekstremiteta perfuzionom scintigrafijom talijumom 201 kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom

Assesment of lower extremities ischemic disease by thallium 201 perfusion scintigraphy in patients with diabetic angiopathy

Milica Čizmić*, Dragan Pucar†, Uroš Zoranović‡

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za endokrinologiju, †Institut za nuklearnu medicinu, ‡Klinika za vaskularnu hirurgiju, **Beograd, Srbija**

Apstrakt

Uvod/Cilj. Perfuzija potkolenice kod dijabetesne mikroangiopatije predstavlja dijagnostički problem. Posebno mesto u kvantifikaciji perfuzije tkiva na nivou mikrocirkulacije ima perfuziona scintigrafija (PS) talijumom 201 (^{201}Tl) koji ima biološke osobine kalijuma (K^+), a koji ulazi u ćeliju aktivnim ćelijskim transportom i prati eritrocit do tkiva. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi da li je PS donjih ekstremiteta ^{201}Tl dobar pokazatelj perfuzije tkiva na nivou mikrocirkulacije kod dijabetesne mikroangiopatije. **Metode.** Ispitivanje je sprovedeno kod 32 bolesnika, prosečne starosti 66,1 ± 14,9 godine, sa znacima ishemije donjih ekstremiteta (DE), koji su po Lariche-Fontain-ovoj klasifikaciji pripadali trećem i četvrtom stadijumu ishemijske bolesti. Od ukupnog broja bolesnika, 27 je imalo insulin nezavisni dijabetes (NIDDM), a pet bolesnika Burgerovu i Raynaudovu bolest. Perfuziona scintigrafija DE rađena je nakon 3 min opterećenja potkolenice dorzoplantarnom fleksijom stopala, intravenskim davanjem 74 MBq ^{201}Tl, kao dinamska studija u toku 10 min. Rađena je statička scintigrafija nad glutealnom regijom, natkolenicama, potkolenicama i stopalima u trajanju po 10 min po položaju, ponavljana nakon 3 sata u mirovanju u istim projekcijama. Rezultati su tumačeni vizuelno i semikvantitativnom metodom. Korišćen je program kojim se u regiji od interesa izračunava broj impulsa po pikselu u 1, 2, 10. min dinamske studije (dobijeni su numerički podaci za procenu perfuzije). Vizuelno je procenjen odnos vezivanja između obe noge kao mala (1), srednja (2) i značajna (3) razlika između obe noge. Rezultati su poređeni sa hemodinamskim dopler indeksima (PI i RI). **Rezultati.** Nezavisno od pripadnosti grupi, intenzitet vezivanja ^{201}Tl bio je u 2. min nakon aplikacije u značajnom porastu u odnosu na 1. min, a postignuti nivo vezivanja zadržavao se i posle 10. min. U grupi Fonten III najveći broj bolesnika bio je sa srednjom razlikom u vezivanju ^{201}Tl (2) u odnosu na grupu Fonten IV u kojoj su bili bolesnici sa malom razlikom (1) između obe noge i značajnom razlikom između obe noge (3) u vezivanju ^{201}Tl. Dobijena je statistički značajna pozitivna korelacija između vrednosti indeksa RI nad distalnim delom *a. tibialis posterior* ($p < 0,05$, $r = 0,43$), kao i nad *a. tibialis anterior* ($p = 0,05$, $r = 0,38$). Korelacija nije dobijena za indeks PI. Loše razvijena kolateralna mreža na osnovu vrednosti indeksa PI i RI imala je slabiju perfuziju tkiva sa ^{201}Tl u odnosu na srednje i dobro razvijenu kolateralnu mrežu gde je perfuzija bila identična. **Zaključak.** Rezultati perfuzione scintigrafije ^{201}Tl donjih ekstremiteta pouzdani su pokazatelji perfuzije tkiva na nivou mikrocirkulacije ^{201}Tl. Dobijena je statistički značajna korelacija između hemodinamskih dopler indeksa i perfuzoine scintigrafije kod dijabetesne angiopatije.

Ključne reči:
dijabetesne angiopatije; ishemija; potkolenica; mikrocirkulacija; scintigrafija; talijum, radioizotopi.

Abstract

Background/Aim. Tibial perfusion in diabetic microangiopathy is considered to be a diagnostic problem. A special place in quantifying muscle microcirculatory perfusion belongs to thallium 201 muscle perfusion scintigraphy (^{201}Tl PS). Thallium, showing the characteristics of potassium (K^+), enters a cell by means of active cell transportation and follows erythrocyte up to the tissue. The aim of this study was to determine if ^{201}Tl PS of lower extremities (LE) is a good method for estimating muscle microcirculatory perfusion in diabetic microangiopathy. **Methods.** The study included 32 patients of an average age 66.1 ± 14.9 years with signs of LE ischemia befalling into III and IV stage of ischemic disease according to the Lariche-Fontain classification. Out of that number there were 27 of the patients with

Correspondence to: Milica Čizmić, Vojnomedicinska akademija, Klinika za endokrinologiju, Crnotravska 17, 11 000 Beograd, Srbija. Tel: +381 11 36 09 280. E-mail: milici23@sbb.co.rs

non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), while 5 of the patients were with Burger's disease and Raynand's disorder. Lower extremities PS was performed after 3 min of tibial loading by the use of dorsoplantar foot flexion and intravenous 74 MBq ^{201}Tl as a 10-minute dynamic study. A 10 minute static scintigraphy was carried out of the gluteal region, femurs, tibias and feet per a position and repeated after 3 h at rest in the same projections. The results were interpreted visually and by the semiquantitive method using a program for calculating the number of pulses per pixel in the corresponding region over 1-, 2- and 10-minute dynamic study, thus obtaining numerical data for estimating perfusion. Binding ratio in both legs was estimated visually as low (1), medium (2) and significant (3) difference in both legs. The results were compared with doppler hemodynamic indices (PI and RI). **Results.** Regardless the group, ^{201}Tl binding intensity rising was significantly 2 min after application, as compared to 1 min, and the obtained level of binding was maintained even after 10 min. In the group Fontain III the majority of the patients showed a medium difference in binding ^{201}Tl (2) in regard to the group Fontain IV with the patients having a low difference (1) between both legs and a significant difference between both legs (3). A statistically significant positive corellation was obtained between the values of RI index regarding distal region of *a. tibialis posterior* ($p < 0.05$, $r = 0.43$), as well as *a. tibialis anterior* ($p = 0.05$, $r = 0.38$). There was no corellation for the PI index. Low collateral net development based on the values for the indices PI and RI showed a less muscle perfusion on ^{201}Tl in regard to medium and well developed collateral net with identical perfusion. **Conclusion.** The results of lower extremities perfusion scintigraphy are reliable indice of muscle microcilculatory perfusion. There is a statistically significant correlation between the doppler hemodynamic indices and ^{201}Tl perfusion scintigraphy.

Key words:
diabetic angiopathies; ischemia; lower extremity; microcirculation; radionuclide imaging; thallium radioisotopes.

Uvod

Perfuzija potkolenice kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom predstavlja dijagnostički i terapijski problem. Za normalnu perfuziju tkiva neophodno je obezbediti dovoljnu količinu gradivnih i energetskih materija i kiseonika [1–3]. Posebno mesto u kvantifikaciji perfuzije na nivou mikrocirkulacije potkolenice zauzima perfuziona scintigrafija donjih ekstremiteta talijumom 201 (^{201}Tl), koji ima biološke osobine kalijuma (K^+), a koji ulazi u ćeliju aktivnim ćelijskim transportom. Na taj način talijum prati eritrocite do tkiva [4].

Tkivna ishemija stimuliše sekreciju vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), stromalnog faktora rasta (SDF), interleukina (IL) [3] iz samog tkiva koji zajedno mobilišu endotelne progenitorne ćelije (EPC) iz koštane srži. Endotelne progenitorne ćelije učestvuju u stvaranju novih krvnih sudova, dok kod dijabetičara imaju smanjenu funkcionalnu sposobnost kao što su mobilizacija iz koštane srži, migracija, adhezija, inkorporacija i diferencijacija u endotelne ćelije krvnih sudova [5].

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi da li je perfuziona sintigrafija ^{201}Tl dobar pokazatelj perfuzije tkiva na nivou mikrocirkulacije donjih ekstremiteta kod dijabetesne mikroangiopatije.

Metode

Ispitivanje je obavljeno kod 32 bolesnika, prosečne starosti 66,1 ± 14,9 godina i indeksom telesne mase (ITM) od 25,0 ± 3,2 kg/m^2, sa znacima ishemije donjih ekstremiteta. Kriterijum za uključivanje u studiju bili su simptomi ishemije donjih ekstremiteta koji su prema Lariche-Fontain-ovoj klasifikaciji pripadali III i IV stadijumu bolesti (17 bolesnika imalo je Fonten III, a 15 bolesnika stadijum Fonten IV). Od ukupnog broja bolesnika, 27 imalo je insulin nezavisni dijabetes melitus (NIDDM), a pet bolesnika sa Burger-ovu i Raynaud-ovu bolest.

Perfuziona scintigrafija donjih ekstremiteta rađena je nakon 3-minutnog opterećenja mišića potkolenice dorzoplantarnom fleksijom stopala, intravenskim davanjem 74 MBq talijum hlorida, kao dinamska studija tokom 10 minuta (1 slika/min, matrica 64 × 64). Nakon toga rađena je statička scintigrafija nad glutealnom regijom, natkolenicama, potkolenicama iz posteriorne projekcije i stopalima iz anteriorne projekcije, u trajanju od 5 minuta po položaju. Statička scintigrafija ponavljana je nakon tri sata, sada u mirovanju, u istim projekcijama i uslovima snimanja. Korišćena je kamera Orbiter marke Siemens širokog vidnog polja sa kolimatorom opšte namene, uz obradu podataka računarom MikroDelta. Rezultati su tumačeni vizuelno i uz pomoć semikvantitativnog metoda za koji je korišćen program u kome se u regiji od interesa (mišići potkolenice obe noge iz posteriorne projekcije) izračunava broj impulsa po pikselu u prvom, drugom i desetom minutu dinamske studije, a čime su dobijeni numerički podaci za procenu perfuzije. Vizuelno je procenjen odnos vezivanja između obe noge i ocenjen kao 1 – mala razlika, 2 – srednja razlika i 3 – značajna razlika između obe noge [6, 7].

Perfiziona scintigrafija urađena je kod svakog od 32 bolesnika.

Ispitanicama je urađen kolor dopler ehoangiografski pregled arterija donjih ekstremiteta počev od spoljašnje ilijačne arterije, duž zajedničke femoralne arterije, spoljašnje femoralne arterije, preko poplitealne arterije do distalnih segmenata arterije *tibialis anterior* i *posterior* kao i arterije *dorsalis pedis* obostrano, aparatom HP – *image point* (USA) linearnom sondom od 10,0 MHz. Automatskom analizom spektralnog talasa određivani su hemodinamski parametri: indeks otpora (RI) i pulsativni indeks (PI) nad svakom od ispitanih arterija donjih ekstremiteta i to u njihovom proksimalnom i distalnom delu.

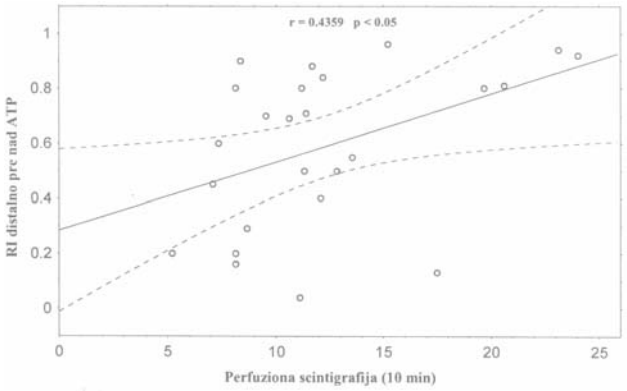
Rezultati perfuzione scintigrafije poređeni su sa hemodinamskim dopler indeksima koji su upotrebljeni kao parametri kontrolne metode.

Statistička obrada podataka vršena je izračunavanjem aritmetičke sredine i standarne devijacije. Značajnost razlika među grupama određivana je primenom Student-ovog *t*-testa. Statistička značajnost distribucija frekvencija između grupa određivana je pomoću χ^2 testa.

Rezultati

Nezavisno od pripadnosti grupi, intenzitet vezivanja ^{201}Tl bio je dve minuta posle aplikacije u značajnom porastu u odnosu na 1 minutu, a postignuti nivo vezivanja zadržavao se i posle 10 minuta (tabela 1).

U grupi Fonten III najveći broj bolesnika bio je sa srednjom razlikom u vezivanju ^{201}Tl (2) u odnosu na grupu Fonten IV u kojoj su bili bolesnici sa malom razlikom između obe noge (1) i značajnom razlikom u vezivanju između obe noge (3) (tabela 2).



Sl. 1 – Korelacija između perfuzione scintigrafije ^{201}Tl i vrednosti indeksa otpora (RI) nad *a. tibialis posterior* (ATP) dobijenog dopler ultrasonografijom kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom

Tabela 1

Intezitet vezivanja ^{201}Tl (broj imp/pixel) nakon 1, 2 i 10 minuta kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom

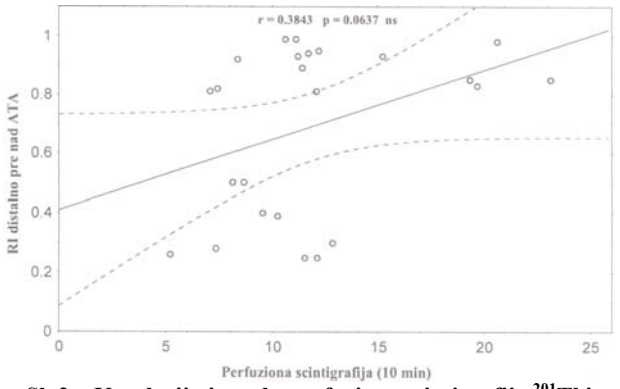
Bolesnici sa ishemijom donjih ekstremiteta	Broj imp/pix ($\bar{x}$ ± SD)		
	1. min	2. min	10. min
Svi bolesnici (n = 32)	6,59 ± 3,42	11,86 ± 4,85	12,24 ± 4,99
Fonten III (n = 17)	7,42 ± 3,94	12,78 ± 5,19	13,21 ± 5,43
Fonten IV (n = 15)	5,66 ± 2,47	10,82 ± 4,29	11,14 ± 4,26

Tabela 2

Vizuelna procena vezivanja ^{201}Tl kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom

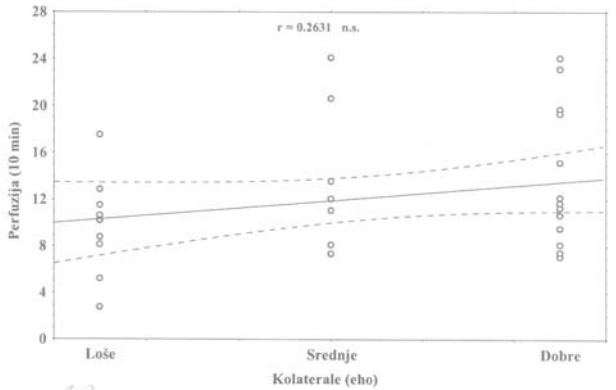
Bolesnici sa ishemijom donjih ekstremiteta	Vizuelna procena vezivanja	n (%)
Svi bolesnici (n = 32)	1	17 (53,13)
	2	13(40,62)
	3	2 (6,25)
Fonten III (n = 17)	1	7 (41,17)
	2	10 (58,83)
	3	0 (0,00)
Fonten IV (n = 15)	1	10 (66,66)
	2	3 (20,00)
	3	2 (13,33)

1 – mala razlika vezivanja između obe noge; 2 – srednja razlika između obe noge; 3 – značajna razlika između obe noge



Sl. 2 – Korelacija između perfuzione scintigrafije ^{201}Tl i vrednosti indeksa otpora (RI) nad *a. tibialis anterior* (ATA) dobijenog dopler ultrasonografijom kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom

Kada su upoređivane vrednosti hemodinamskih dopler indeksa otpora i perfuzione scintigrafije, dobijena je značajna pozitivna korelacija između vrednosti ideksa RI distalno nad *a. tibialis posterior* i perfuzione scintigrafije nakon 10 minuta ($p < 0,05$, $r = 0,43$) (slika 1), kao i nad *a. tibialis anterior* RI distalno i perfuzione scintigrafije nakon 10 minuta ($p = 0,05$, $r = 0,38$) (slika 2). Korelacija nije nađena za indeks PI. Loše razvijena kolateralna arterijska mreža, dokazana na osnovu dopler ehoangiografije i njenih indeksa PI i RI, imala je slabiju perfuziju tkiva ^{201}Tl u odnosu na srednje i dobro razvijenu kolateralnu mrežu. Perfuzija je bila identična kod srednje i dobro razvijene kolateralne mreže. Ultrazvučni nalaz dobro razvijenih kolaterala bio je praćen boljom perfuzijom nakon 10 minuta, ali korelacija nije bila statistički značajna (slika 3).



Sl. 3 – Korelacija između stepena razvijenosti kolateralne mreže i perfuzione scintigrafije ^{201}Tl kod bolesnika sa dijabetesnom angiopatijom

Diskusija

Značaj nuklearne medicine u dijagnostici okluzivnih arterijskih bolesti donjih ekstremiteta prepoznat je od 1977. godine, kada je dokazano da ^{201}Tl ima slične biološke osobine kao K^+ i da se njegova dustribucija u ćelijama obavlja aktivnim intraćelijskim transportom. Samim tim, distribucija ^{201}Tl zavisi od protoka krvi u tkivima. Perfuzija mišića donjih ekstremiteta proporcionalna je mišićnoj masi i veća je u predelu bedara nego u predelu butina [4].

Za razliku od angiografije, scintigrafijom ^{201}Tl određuju se funkcionalni efekti protoka krvi u tkivima i otkriva prisustvo bolesti malih krvnih sudova. Metoda je korisna u određivanju asimptomatske periferne vaskularne bolesti donjih ekstremiteta, ona utvrđuje preteću ishemiju donjih ekstremiteta, kao i vreme bez prisutva klaudikacija. Ovo je jedina metoda koja semikvantitativno određuje perfuziju pojedinih grupa mišića sa ishemijom u stadijumu IV prema Lariche-Fontain-ovoj klasifikaciji ishemijske bolesti donjih ekstremiteta [7, 8].

Kvantitativnom analizom meri se količina ^{201}Tl, odnosno količina perfuzije po jedinici površine tkiva. Merenje se vrši regionalno ili skeniranjem celog tela. Regionalna scintigrafija donjih ekstremiteta sa ^{201}Tl određuje regionalni protok krvi kod okluzivne arterijske bolesti donjih ekstremiteta. Nedostatak regionalnog merenja vezivanja ^{201}Tl je u tome što se teško može razlikovati multisegmentna okluzivna arterijska bolest od izolovane. Skeniranjem celog tela meri se aktivnost talijuma u donjim ekstremitetima u odnosu na celo telo, čime se eliminišu nedostaci regionalnog snimanja. Približno jedna četvrtina ukupne doze talijuma vezuje se u mišićima donjih ekstremiteta. Senzitivnost metode je 81%, specifičnost 90% upotrebljavajući kriterijume komparcije između obe noge [4]. U našem istraživanju primenjena je metoda regionalnog merenja količine ^{201}Tl sa upoređivanjem vrednosti između obe noge.

Kod periferne arterijske okluzivne bolesti dokazana je povezanost nalaza između perfuzije tkiva određene ^{201}Tl i nivoa parcijalnog pritiska kiseonika, merene perkutanom oksigenometrijom. U stanju kritične ishemije donjih ekstremiteta postoji veće smanjenje regionalnog protoka krvi nego smanjenje parcijalnog pritiska kiseonika [4, 9]. S obzirom na ove činjenice, perfuzionom scintigrafijom donjih ekstremiteta ^{201}Tl možemo odrediti količinu krvi u tkivu nakon transplantacije CD34 matičnih ćelija u ishemičnu regiju [5, 10].

Scintigrafija donjih ekstremiteta sa tehnecijum-tetrafosminom ili tehnecijum-MIBI ne daje dovoljno podataka o funkcionalnoj perfuziji tkiva, tako da nije specifična za odluku o terapijskoj strategiji kod bolesnika sa arterijskim okluzivnim promenama. Ona daje nedovoljno podataka o odloženoj redistribuciji tehnecijuma u odnosu na scintigrafiju talijumom. Metoda je korisna za dijagnostiku akutnih ishemijskih promena zbog njegove brze redistribucije. Dokazano je da je specifičnost metode 55% i senzitivnost 25% [11, 12]. Zbog toga je scintigrafija donjih ekstremiteta talijumom korisnija u proceni perfuzione rezerve.

Vezivanje tehnecijuma MIBI nakon terapije karnitinom specifičnije je u dokazivanju promena protoka krvi na nivou mikrocirkulacije nego dopler ehoangiografija. Kod bolesnika sa okluzivnim arterijskim promenama kod kojih je rađena scintigrafija sa tehnecijumom MIBI nalazi bili su u saglasnosti sa kliničkim nalazom [13].

Od 1971. god. brojne studije pokazuju da osobe sa dijabetesom i okluzivnom vaskularnom bolesti imaju veću zahvaćenost tibijalnih i peronealnih arterija nego osobe bez dijabetesa. Sumarni rezultati ukazuju da je hemodinamika kod okluzivne arterijske bolesti slična kod osoba bez dijabetesa, kao i kod osoba sa dijabetesom na nivou femoralne i poplitealne arterije, ali su promene difuznije kod osoba sa dijabetesom [14]. U ovoj studiji od ukupno 35 bolesnika sa NIDDM okluzivne promene arterija donjih ekstremiteta bile su najzastupljenije u predelu potkolenice.

U proceni perfuzije stopala, potrebno je odrediti i protok krvi kroz pedalnu arteriju. Tako Hofman i sar. [15] u svom radu ističu da je kolor dopler ehoangiografija metoda izbora u određivanju prečnika pedalne arterije i njene perfuzije, a da je angiografija insuficijentna za vizuelizaciju pedalne arterije.

U našoj studiji kod svih bolesnika intezitet vezivanja ^{201}Tl nakon dve minute posle aplikacije bio je u porastu u odnosu na prvi minut i postignuti nivo vezivanja bio je isti i nakon 10 minuta, što znači da je intezitet vezivanja nakon dve minute validan za procenu perfuzije. Takođe, parametri vezivanja ^{201}Tl u fazi odmora predstavljaju perfuzionu rezervu koja je dobar pokazatelj u proceni budućeg oporavka nakon primene medikamentne ili hirurške terapije ili lokalne aplikacije matičnih ćelija u ishemijsku regiju.

U našem istraživanju dobijena je statistički značajna korelacija između perfuzione scintigrafije tkiva ^{201}Tl nakon 10 minuta i vrednosti hemodinamskih dopler indeksa rezistencije ($p < 0,05$) u predelu distalnog dela *a. tibialis posterior* ($r = 0,43$) i *a. tibialis anterior* ($r = 0,38$), dok nije dobijena statistička značajnost za pulsativni indeks otpora. Nad *a. dorsalis pedis* nije dobijena statistički značajna korelacija između ove dve metode. U grupi Fonten III bio je najveći broj bolesnika sa srednjom razlikom u vezivanju ^{201}Tl u odnosu na grupu Fonten IV gde su bili najviše zastupljeni bolesnici sa malom razlikom (1) između obe noge i značajnom razlikom (3) u vizuelizaciji radiofarmaka. Značajne promene vezivanja ^{201}Tl nisu praćene adekvatnim porastom indeksa PI i RI nad *a. tibialis anterior*. U studiji je pokazano da postoji trend da porast perfuzije ^{201}Tl prati porast ovih indeksa, ali nije dokazan direktno proporcionalni odnos [16].

Dobro razvijene kolateralne mreže donjih ekstremiteta dobijene ultrazvukom, praćene su boljim scintigrafskim nalazom u predelu potkolenice nakon 10 minuta. Loše razvijena kolateralna mreža, dobijena ultrazvukom, ima slabiji scintigrafski nalaz u odnosu na srednje i dobro razvijenu kolateralnu mrežu. Dobijena je dobra korelacija između ultrazvučnog nalaza i scintigrafskog nalaza kada je u pitanju procena perfuzije kolateralne mreže donjih ekstremiteta [16].

S obzirom na to da je dokazana dobra korelacija između hemodinamskih dopler indeksa i perfuzione scintigrafije ^{201}Tl donjih ekstremiteta, pretpostavlja se da će subjektivni

osećaj bola i poboljšanje klaudikacione distance biti u korelaciji sa rezultatima perfuzione scintigrafije.

Osobe sa flegmonom ili gangrenom, u prisustvu infekcije imaju povećano nakupljanje ^{201}Tl u zoni infekcije i pored loših hemodinamskih dopler indeksa. Zbog toga ova metoda nije pouzdana u slučaju lokalne infekcije jer se ^{201}Tl skuplja na mestu infekcije.

Zaključak

Rezultati perfuzione scintigrafije ^{201}Tl donjih ekstremiteta pouzdani su pokazatelji perfuzije tkiva na nivou mikrocirkulacije kod dijabetesne angiopatije. Dobijena je statistički značajna korelacija između hemodinamskih dopler indeksa i perfuzine scintigrafije ^{201}Tl.

L I T E R A T U R A

1. *May AG, van de Berg L, DeWeese JA, Rob CG.* Critical arterial stenosis. Surgery 1963; 54: 250–9.
2. *Dormand J*, editor. European Consensus Document on Critical Limb Ischemia. New York, Berlin: Springer, Heidelberg; 1989.
3. *Baron AD, Clark MG.* Role of blood flow in the regulation of muscle glucose uptake. Annu Rev Nutr 1997; 17: 487–99.
4. *Siegel ME, Siemsen JK.* A new noninvasive approach to peripheral vascular disease: thallium-201 leg scans. AJR Am J Roentgenol 1978; 131(5): 827–30.
5. *Fadini GP, Sartore S, Agostini C, Avogaro A.* Significance of endothelial progenitor cells in subjects with diabetes. Diabetes Care 2007; 30(5): 1305–13.
6. *Oshima M, Akanabe H, Sakuma S, Yano T, Nishikimi N, Shionoya S.* Quantification of leg muscle perfusion using thallium-201 single photon emission computed tomography. J Nucl Med 1989; 30(4): 458–65.
7. *Richter W, Beneke R, Barzen G, Althaus A, Behn C, Eichstädt H,* et al. Quantitative 201Tl-scintigraphy of the lower limb in arterial occlusive disease. Nuklearmedizin 1993; 32(1): 11–7. (German)
8. *Cittanti C, Giganti M, Colamussi P, Galeotti R, Saletti A, Mannella P,* et al. The role of muscle scintigraphy with 201Tl in the morphofunctional assessment of obliterative arterial pathology of the lower limbs. Radiol Med 1995; 89(4): 495–500. (Italian)
9. *Liu Y, Steinacker JM, Opitz-Gress A, Clausen M, Stauch M.* Comparison of whole-body thallium imaging with transcutaneous PO2 in studying regional blood supply in patients with peripheral arterial occlusive disease. Angiology 1996; 47(9): 879–86.
10. *Hristov M, Erl W, Weber PC.* Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23(7): 1185–9.
11. *Wiersema AM, Oyen WJ, Dirksen R, Verhofstad AA, Corstens FH, van der Vliet JA.* Early assessment of skeletal muscle damage after ischaemia-reperfusion injury using Tc-99m-glucarate. Cardiovasc Surg 2000; 8(3): 186–91.
12. *Cittanti C, Colamussi P, Giganti M, Orlandi C, Uccelli L, Manfrini S,* et al. Technetium-99m sestamibi leg scintigraphy for non-invasive assessment of propionyl-L-carnitine induced changes in skeletal muscle metabolism. Eur J Nucl Med 1997; 24(7): 762–6.
13. *Sayman HB, Urgancioglu I.* Muscle perfusion with technetium-MIBI in lower extremity peripheral arterial diseases. J Nucl Med 1991; 32(9): 1700–3.
14. *Barner HB, Kaiser GC, Willman VL.* Blood flow in the diabetic leg. Circulation 1971; 43(3): 391–4.
15. *Hofmann WJ, Forstner R, Kofler B, Binder K, Ugurluoglu A, Magometschnigg H.* Pedal artery imaging-a comparison of selective digital subtraction angiography, contrast enhanced magnetic resonance angiography and duplex ultrasound. Eur J Vasc Endovasc Surg 2002; 24(4): 287–92.
16. *Cizmić M, Kronja G, Ajdinović B, Pucar D.* Significance of the determination of Doppler sonography haemodynamic indices for the assessment of distal perfusion in patients with critical ischemia of lower limbs. Vojnosanit Pregl 2006; 63(7): 653–62. (Serbian)

Primljen 20. IV 2010.
Revidiran 23. VI 2010.
Prihvaćen 30. VI 2010.

CURRENT TOPICS

UDC: 616.831-005.4-08:616.133-089
DOI:10.2298/VSP1102166R

Carotid endarterectomy should be performed early after a cerebral ischemic event in order to be most effective

Karotidnu endarterektomiju treba uraditi što pre posle simptoma moždane ishemije kako bi korist bila najveća

Djordje Radak*†

***Cardiovascular Institute Dedinje,** Clinic for Vascular Surgery, **Belgrade Serbia;**
†Serbian Academy of Sciences and Arts, Belgrade, Serbia

Key words:
hipoxia-ischemia, brain; ischemic attack, transient; endarterectomy, carotid; radiography; preventive health services.

Ključne reči:
mozak, hipoksija-ishemija; mozak, veliki, tranzitorna ishemija; endarterektomija a. carotis; radiografija; preventivno-medicinska zaštita.

Introduction

At least one million people in Europe have severe carotid stenosis [1, 2]. Stroke remains the third most common cause of mortality in the Western world [1, 2–5]. Of those patients who suffer the first stroke approximately one third die, one third recover and one third are disabled [1–3]. Stroke is the leading cause of disability in adults [1–4]. As our aging population increases, the financial burden arising from stroke increases too [1–5].

Carotid endarterectomy reduces the risk of subsequent stroke in patients with symptomatic stenosis [6–11] but there is one neglected fact: the risk of stroke is highest in the first weeks following initial symptoms, which meens that long waiting could be dangerous [12–14].

The European Carotid Surgery Trial and the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial show that carotid endarterectomy reduces the risk of subsequent stroke in patients with symptomatic stenosis for 50%–99% [12, 13]. Without surgery, 90-day stroke risk may be as high as 20%–30%, but the benefit is lost when surgery is delayed more than 3 months [12, 13].

Analysis of the data pooled from these two prospective randomized multicentric trials reveals that this benefit is substantially decreased if surgery is delayed for more than two weeks following initial symptoms of cerebral ischemia. It appears that the number of patients needed to be treated in order to prevent one ipsilateral stroke at five years is five for patients undergoing endarterectomy within two weeks versus 125 for patients undergoing surgery after 12 weeks [14].

The benefit of carotid endarterectomy for women is largely achieved within the first 2 weeks, with women deriving less benefit with later surgery compared with men. It could be due to sex difference in carotid plaque morphology [12, 13, 26].

The benefit of early endarterectomy is a reflection of the fact that the risk of stroke is highest in the first weeks following initial symptoms; the risk of recurrent stroke following transient ischemic attacks and minor stroke, respectively, are estimated to be 8.0% and 11.5% at one week, 11.5% and 15.0°/o at one month, and 17.3% and 18.5% at three months [15].

Delays of surgery are associated with a high risk of major stroke. The Oxford Vascular Study reported a risk of stroke prior to endarterectomy of 21% in symptomatic patients waiting 2 weeks and 32% in those waiting 12 weeks [16].

Concerns that early operative intervention incurs higher procedural risk [17] have been challenged by recent systematic reviews showing that early surgery (within one to six weeks of symptoms) is not associated with increases in absolute risks of stroke and death in neurologically stable patients with recent transient ischemic attack or minor stroke [18, 19]. However, the same data show high risks in patients with evolving major stroke that undergo emergency surgery [18, 19].

It is clear that if carotid endarterectomy is to be effective in terms of secondary stroke prevention, surgery must be performed as early as possible following initial symptoms of transient ischemic attack or minor stroke. Accordingly, many National Clinical Guidelines for Stroke now recommend that carotid endarterectomy be performed in appropriate patients within two weeks of the presenting event [19, 20]. The latest

Correspondence to: Djordje Radak, Cardiovascular Institute "Dedinje", Clinic for Vascular Surgery, Milana Tepica 1, 11 040 Beograd, Serbia. Phone: +381 63 200 650. E-mail: radak@ikvbd.com

guidelines have taken one step further, suggesting that all such patients have to be treated as an emergency, with suitable patients to undergo carotid endarterectomy within 48 hours [19, 20].

In Serbia today, surgery is not performed as urgently as current guidelines recommend for most patients in need of carotid endarterectomy. There are unacceptable delays between symptoms of transient ischemic attack (TIA) or minor stroke and carotid endarterectomy even in Europe. The UK National Carotid Audit reported a median delay of 120 to 189 days [21, 22].

Potential reasons for carotid endarterectomy delay

Long waiting for carotid endarterectomy do not have trend for shortening. More contemporary reports have not shown improvements in performance: the recent GALA trial (General Versus Local Anesthetic for Carotid Endarterectomy) noted a median delay of 82 days [23], and the more recent UK carotid audit of 4,591 operations performed between 2005 and 2007 found that only 20% of patients underwent carotid endarterectomy within two weeks of symptoms, with 30% of patients waiting more than 12 weeks [14]. In a recent audit published in Canada, only one third of patients underwent endarterectomy within two weeks of symptoms [25, 26.]

To enhance secondary stroke prevention, greater efforts are needed to minimize delays to diagnosis and surgical treatment for patients with symptomatic carotid stenosis [2, 12–14, 19, 24–26].

Potential reasons for delays to carotid endarterectomy include: patient factors (delayed symptoms recognition and presentation to medical attention); physician factors (delayed diagnosis and referrals); resource availability (rapid access to vascular imaging); institutional/system level factors relating to operating room availability and staffing.

The referral pathway from initial symptoms to surgical procedure is often a multistep, nonlinear process, involving: presentation to primary care or emergency services, referral to specialist services, carotid imaging and addition to an elective theatre list.

A public awareness campaign would help in Serbia. Unfortunately, initial presentation to health services is hampered by the public's lack of awareness of the symptoms, signs and potential sequelae of transient ischemic attack and early stroke.

Carotid artery disease is implicated in almost 40%–50% of all strokes. Public awareness of the symptoms and signs of transient ischemic attack and early stroke must be increased in order to reduce the delay of initial presentation to health services. Recent public service campaigns promulgating the use of FAST (Face Arm Speech Test) and the concept of a "brain attack" should aid in this endeavor. In addition, the use of the ABCD2 score may assist primary and secondary care services in identifying those patients with transient ischemic attacks who are at high risk for early stroke [27].

It is necessary to explain the difference between neurologically stable and unstable patients to primary care service [28]. Namely, emergency endarterectomy for stroke in evolution has a higher operative risk, but the risk is somewhat lower in patients with crescendo TIA. Surgery in the first week in neurologically stable patients with TIA or minor stroke is not associated with higher operative risk than a delayed surgery [19].

The benefit of carotid endarterectomy for preventing recurrent stroke is maximal when surgery is performed within 2 weeks after minor ischemic stroke or TIA. The benefit is reduced when surgery is deleyed more than 2 weeks and essentially lost if delayed more than 3 months [26].

Symptomatic patients may be referred from primary care services to a range of specialist services, including neurologists and care of the elderly physicians, cardiologists and ophthalmologists, before being referred to a vascular surgeon for consideration for operative intervention. The Oxford audit reported a median delay from symptoms to referral to vascular services of 9 days (3–33 days) [16]. The fastest pathway from referral to surgery was through neurologists and stroke physicians (30 days). Referrals *via* care of the general practitioners were considerably slower (68 days) [25, 28].

For patients with acute high-risk TIAs and minor strokes, carotid imaging should be performed within 24 hours. Imaging can be accomplished rapidly and noninvasively when carotid ultrasound is available. Computerized tomography (CT) and magnetic resonance (MR) angiography is another/additional option. But, delays to carotid imaging remain significant: a prospective population based study from Oxford reported a median time from presenting symptoms to scanning of 33 days [16] and the 2004 Royal College of Physicians Sentinel Audit reported that only half of stroke patients underwent carotid imaging within 12 weeks [19]. This delay is perhaps unsurprising given the lack of adequate provision of specialist imaging services throughout the Europe.

The delay from consultation at a vascular surgery clinic to carotid endarterectomy is very heterogenous [29]. The pressure on vascular surgery and anesthetic services and the relative paucity of expedient theatre time available in many centers accounts for much of this delay.

There are few trials examining the impact of specific changes in the practice of delays of carotid endarterectomy. Two local UK centers have audited delays to surgery following the introduction of a "fast-track" carotid imaging service, reporting significant reductions in delays from symptoms to surgery of 80 to 22 days and 120 to 38 days, respectively [28, 29].

It is evident that comprehensive and significant changes in practice are required if we are to be able to maximize the potential benefits in terms of stroke reduction from carotid endarterectomy for symptomatic patients and meet the guidelines for waiting times. Considerable reorganization of services is required. The impact of changes in practice, including facilitation of rapid referrals to on-call consultants, quick access (within seven days) to a single-visit clinic and utilization of vacated general surgery theatre lists, with the aim to perform surgery within a two-week target, is promising [28, 30, 31].

A shift from reliance to direct contact for referral to telephone, fax or web based programmes should reduce the

time from initial presentation to specialist clinic consultation.

The speed of referral to vascular services from different specialist varies widely; this is likely to be a reflection of how "stroke-orientated" the specialist is and their ease of access to imaging services.

Development of multi-specialist clinics, which enable carotid imaging, neurology and vascular surgical opinions to be obtained in a single visit, would be crucial to reducing times from referral to imaging and surgery.

Delays between the decision to operate and the actual surgical procedure will only be addressed by significant increases in the provision of theatre time, specialist surgeon and anesthetist availability and post-operative care facilities. But, willingness on the part of the vascular surgeons and *ad-hoc* use of theatre lists do not result in significant reductions in delays to surgery. Peri- and postoperative care facilities will be required if surgery is to be offered within targets times.

Organization and investment in such specialized services will undoubtedly only be feasible within a few centralized specialist stroke centers and as a part of more comprehensive strategy to improve emergency care of patients with stroke.

Conclusion

Clinicians and administrators must be aware that carotid endarterectomy for symptomatic stenosis is a time-sensitive treatment and, therefore, imaging and urgent operatory room should be available.

The "onset-to-endarterectomy" time should be monitored as a key performance indicator for stroke prevention. Careful audit of specific changes in practice will be required. Waiting lists have been established for other surgical procedures and it is hoped that carotid endarterectomy will join procedures that are being tracked regionally and nationally.

R E F E R E N C E S

1. *Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL*, editors. Global Burden of Disease and Risk Factors. New York: Oxford University Press; 2006. p. 45–240.
2. *Rudarakanchana N, Halliday A.* Why there are long delays between symptoms and carotid surgery in UK. In *Greenhalgh RM,* editor. Vascular and Endovascular Chalanges. London: Biba Medical; 2004.
3. *Mant J, Wade D, Winner S.* Health care needs assessment: stroke. In: *Stevens A, Raftery J, Mant J, Simpson S,* editors. Heath care needs assessment: the epidemiology based needs assessment reviews. 2nd ed. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2004. p. 233–43.
4. *World Health Organisation.* World Health Report 2004 – Changing History. Geneva: World Health Organisation; 2004.
5. *Leal J, Luengo-Fernandez R, Gray A, Petersen S, Rayner M.* Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. Eur Heart J 2006; 27: 1610–9.
6. *Radak D, Popovic AD, Radicević S, Nesković AN, Bojić M.* Immediate reoperation for perioperative stroke after 2250 carotid endarterectomies: differences between intraoperative and early postoperative stroke. J Vasc Surg 1999; 30(2): 245–51.
7. *Radak D, Radevic B, Sternic N, Vucurevic G, Petrovic B, Ilijevski N,* et al. Single center experience on eversion versus standard carotid endarterectomy: a prospective non-randomized study. Cardiovasc Surg 2000; 8(6): 422–8.
8. *Radak DJ, Ilijevski NS, Nenezic D, Popov P, Vucurevic G, Gajin P,* et al. Temporal trends in eversion carotid endarterectomy for carotid atherosclerosis: single-center experience with 5,034 patients. Vascular 2007; 15: 205–10.
9. *Coviković-Sternić NM, Radak DjJ, Kostić VS.* Indications for carotid endarterectomy in patients with symptoms: when, where? Srp Arh Celok Lek 1998; 126(7–8): 253–60. (Serbian)
10. *Radak D, Radević B, Ilijevski N, Vučurević G, Nešković A. Popović AD.* Perioperetive stroke after carotid endarterectomy. Vojnosanit Pregl 2000; 57(5): 521–6.
11. *Radak D, Davidović L.* Why carotid endarterectomy is method of choice in treatment of carotid stenosis. Srp Arh Celok Lek 2008; 136(3-4): 181–6. (Serbian)
12. *European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group.* MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. Lancet 1991; 337(8752): 1235–43.
13. *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators.* Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. N Engl J Med 1991; 325(7): 445–53.
14. *Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, Warlow CP, Barnett HJ.* Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery. Lancet 2004; 363(9413): 915–24.
15. *Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM.* Oxford Vascular Study. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. BMJ. 2004; 328(7435): 326–8.
16. *Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM.* Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. Neurology 2005; 65(3): 371–5.
17. *Canadian Stroke Network.* Canadian Best Practice Recommendations for Stroke Care: 2006. Ottawa (ON): Canadian Stroke Network; 2006.
18. *Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM.* Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery. Stroke 2003; 34(9): 2290–301.
19. *Rerkasem K, Rothwell PM.* Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. Stroke 2009; 40(10): e564–e72.
20. *Royal College of Physicians.* Intercollegiate Stroke Working Party. National Clinical Guidelines for Stroke. 2nd ed. London: Royal College of Physicians; 2004.
21. *McCollum PT, da Silva A, Ridler BD, de Cossart L.* The Audit Committee for the Vascular Surgical Society.Carotid endarterectomy in the U.K. and Ireland: audit of 30-day outcome. Eur J Vasc Endovasc Surg 1997; 14(5): 386–91.
22. *Rodgers H, Oliver SE, Dobson R, Thomson RG.* Northern Regional Carotid Endarterectomy Audit Group.A regional collaborative audit of the practice and outcome of carotid endarterectomy in the United Kingdom. Eur J Vasc Endovasc Surg 2000; 19(4): 362–9.

23. *Dellagrammaticas D, Lewis S, Colam B, Rothwell PM, Warlow CP, Gough MJ*. GALA trial collaborators. Carotid endarterectomy in the UK: acceptable risks but unacceptable delays. Clin Med 2007; 7(6): 589–92.
24. *Halliday AW, Lees T, Kamugasha D, Grant R, Hoffman A, Rothwell PM,* et al. Carotid Endarterectomy Steering Group; Clinical Effectiveness and Evaluation Unit, Royal College of Physicians; Vascular Society of Great Britain and Ireland. Waiting times for carotid endarterectomy in UK: observational study. BMJ 2009; 338: b1847. doi: 10.1136/bmj.
25. *Turnbull RG, Taylor DC, Hsiang YN, Salvian AJ, Nanji S, O'Hanley G,* et al. Assessment of patient waiting times for vascular surgery. Can J Surg 2000; 43(2): 105–11.
26. *Gladstone DJ, Oh J, Fang J, Lindsay P, Tu JV, Silver FL,* et al. Urgency of carotid endarterectomy for secondary stroke prevention: results from the Registry of the Canadian Stroke Network. Stroke 2009; 40(8): 2776–82.
27. *Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, Giles MF, Elkins JS, Bernstein AL,* et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. Lancet 2007; 369(9558): 283–92.
28. *Bhatti TS, Harradine K, Davies B, Heather BP, Earnshaw JJ*. First year of a fast track carotid duplex service. J R Coll Surg Edinb 1999; 44(5): 307–9.
29. *Dawson R, Warsi AA, Gomez KF, Lewis MH*. 'Fast track' carotid duplex scanning in a district general hospital. Ann R Coll Surg Engl 2001; 83(2): 145–6.
30. *Brown C, Naylor AR*. Improving the provision of carotid endarterectomy in line with UK Government targets requires more than just motivated surgeons. Ann R Coll Surg Engl 2009; 91(4): 326–9.
31. *Guest RV, Richards JM, Fraser SC, Chalmers RT*. Carotid endarterectomy: are we meeting the two week target? Scott Med J 2009; 54(2): 27–9.

Received on April 27, 2010.
Accepted on July 5, 2010.

SEMINAR PRAKTIČNOG LEKARA

UDC: 617.58:615.825
DOI:10.2298/VSP1102170D

Značaj vežbi otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca nakon rekonstrukcije prednje ukrštene veze

Importance of open and closed kinetic chain exercises after anterior cruciate ligament reconstruction

Emilija Dubljanin-Raspopović*, Marko Kadija†, Dragan Mirkov‡, Marko Bumbaširević†

Klinički centar Srbije, *Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, †Institut za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju, **Beograd, Srbija; ‡Univerzitet u Beogradu, Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Beograd, Srbija**

Ključne reči:
ligament, prednji, ukršten; koleno; rehabilitacija; zglob, nestabilnost; kineziterapija; postoperativni period.

Key words:
anterior cruciate ligament; knee; rehabilitation; joint instability; exercise therapy; postoperative period.

Uvod

Pitanje optimalnog lečenja rupture prednje ukrštene veze (LCA) predstavlja dinamično naučno polje u kome rezultati velikog broja istraživanja nameću kontinuirano usvajanje novih doktrina u lečenju ove povrede. Povreda LCA uzrokuje biomehaničku nestabilnost kolena u smislu povećane prednje tibijalne translacije [1]. Na stabilnost kolena dodatno nepovoljno utiče koordinativni deficit koji, takođe, prati povredu kolena, kao i hipotrofija natkolene muskulature kao posledica eventualne imobilizacije nakon povrede, neuromišićne inhibicije zbog izliva u povređenom zglobu i sniženog nivoa aktivnosti povređenog [2, 3]. Hirurškom rekonstrukcijom LCA obnavlja se biomehanička stabilnost kolena, dok značaj postoperativne rehabilitacije leži u obnavljanju dinamičke stabilnosti kolena i povratku punom nivou aktivnosti.

Iako mnogi specifični aspekti rehabilitacionih protokola i dalje nisu do kraja definisani, uopšteno je prihvaćen značaj intenzivne rehabilitacije za oporavak jačine, snage i funkcije operisanog ekstremiteta, kao osnovni preduslov ranom povratku sportu [4, 5]. Jedan od osnovnih zadataka rane faze postoperativne rehabilitacije je obnavljanje obima pokreta i mišićne snage povređenog ekstremiteta na način koji štiti graft od sila koje bi mogle da dovedu do njegove trajne deformacije. Utemeljen je stav da se jedan od načina zaštite grafta ogleda u primeni vežbi zatvorenog kinetičkog lanca (ZKL) za jačanje ekstenzorne muskulature kolena.

Koncept „kinetičkog lanca" potiče iz mehanike. Pojam otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca prvi put se pominje 1875. godine. Savremenu definiciju otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca dao je Steindler 1955. godine koji pojam otvorenog kinetičkog lanca koristi da opiše pokrete sa pokretnim distalnim segmentom, dok pojam zatvorenog kinetičkog lanca koristi za pokrete sa fiksiranim distalnim segmentom. Prvi koji je pre više od 15 godina skrenuo pažnju na terapijski značaj ovih vežbi u kontekstu rehabilitacije LCA bio je Yack u radu u kome upozorava na veću prednju translaciju koja se dešava pri vežbama otvorenog kinetičkog lanca (OKL) u poređenju sa vežbama zatvorenog kinetičkog lanca u obimu pokreta od 0 do 64°. Iako ovo nije bilo prvo istraživanje koje je pokazalo da vežbe ekstenzije kolena prema tipu otvorenog kinetičkog lanca mogu biti štetne za povređenu ili rekonstruisanu LCA, Yack i sar. [7] bili su prvi koji su, direktno uporedivši vežbe OKL i vežbe ZKL, ukazali na povećano naprezanje LCA koje nastaje kod primene vežbi OKL. Ovo zapažanje dovelo je do povećanog interesovanja i većeg broja radova koji se osvrću na ovu temu [8–14]. Posledično, u postoperativnoj rehabilitaciji počinje da se daje prednost vežbama zatvorenog lanca u odnosu na vežbe otvorenog kinetičkog lanca. Iako, donekle, opravdana, ovakva promena u kliničkoj praksi nastupila je bez definitivnih ekperimentalnih i kliničkih dokaza.

Osnovni razlozi za izbor vežbi ZKL u odnosu na vežbe OKL, naročito u ranoj fazi rehabilitacije nakon rekonstrukcije LCA, baziraju se na hipotezama da vežbe ZKL bolje oponašaju funkcionalne pokrete koji su prisutni u sportu i

Correspondence to: Emilija Dubljanin-Raspopović, Klinički centar Srbije, Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju, Ul. Đorđa Radojlovića 29, 11 000 Beograd, Srbija. Tel.: +381 11 361 55 37, +381 63 776 73 68. E-mail: edubljaninraspopovic@gmail.com

svakodnevnom životu i da vežbe ZKL povećavaju tibiofemoralnu kompresiju i dovode do udružene kontrakcije hamstringsa i kvadricepsa, što za posledicu ima stabilizaciju zgloba i posledično smanjeno naprezanje LCA. Sa druge strane, smatra se da vežbe OKL nemaju specifičnost, kao i da dovode do većeg naprezanja grafta [15, 16].

Cilj ovog rada bio je da se kritičkim pregledom postojeće literature odredi značaj i mesto vežbi otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca u rehabilitaciji nakon rekonstrukcije prednjeg ukrštenog ligamenta.

Upotrebom ključnih reči: prednja ukrštena veza, vežbe, rehabilitacija, otvoreni kinetički lanac, zatvoreni kinetički lanac, vršeno je pretraživanje PubMed baze podataka. Istraživanje je obuhvatilo radove štampane na engleskom i srpskom jeziku u periodu 1976–2009. godine. Kritičko ocenjivanje dostupnih radova vršeno je u dva pravca, i to prema značaju vežbi otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca i uticaju ovih vežbi na stabilnost kolena i funkciju nakon rekonstrukcije LCA.

Značaj vežbi otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca u rehabilitaciji LCA

Pokreti OKL i ZKL sastavni su deo svakodnevnih životnih aktivnosti, sporta i rekreacije. Imajući u vidu činjenicu da je ovakav stav široko prihvaćen nema opravdanja za davanje prednosti određenom tipu vežbi. Takođe, osnovna podela na vežbe OKL i vežbe ZKL je relativna. Naime, veliki broj aktivnosti ne mogu se jasno klasifikovati kao OKL ili ZKL. Hod, trčanje, penjanje uz stepenice i skakanje predstavljaju, primera radi, kombinaciju komponetni otvorenog i zatvorenog lanca. Dodatno, gledano sa biomehaničkog aspekta, iako možda proporcionalno različito zastupljene u zavisnosti od tipa vežbe, sile smicanja, tipične za vežbe OKL, i sile kompresije, tipične za vežbe ZKL, deluju na zglob pri gotovo svim pokretima [17].

Nesumnjivo je da se neuromišićna kontrola rekonstruisanog i zdravog kolena razlikuju, kao i da stimulacija i oporavak proprioceptivnih mehanizama utiču na mehaničku stabilnost kolena. Smatra se da prilikom povrede kolena dolazi i do povrede zglobnih receptora, što dovodi do narušavanja koordinacije. S obzirom na to da se rekonstrukcija LCA vrši denervisanim ligamentom senzorni put se ne obnavlja na ovaj način. Nakon obnavljanja mehaničke stabilnosti zgloba rekonstrukcijom LCA, rehabilitacija ima ključnu ulogu u oporavku neuromišićne kontrole. U tom smislu, pored oporavka mišićne snage i izdržljivosti, neophodna je i simulacija situacija u kojima bolesnik treba da funkcioniše. Činjenice da vežbe ZKL kombinuju različite tipove kontrakcija (npr. izometrijsku, koncentričnu i ekscentričnu) unutar jednog pokreta, kao i da obuhvataju integrisanu akciju svih segmenata ekstremiteta, one utiču na postizanje bolje neuromišićne kontrole nego kod izolovanih vežbi [8]. Iako vežbe otvorenog kinetičkog lanca mogu povoljno da utiču na oporavak jačine, snage i izdržljivosti odgovarajućeg mišića, nedostaje im specifičnost i senzorna povratna veza koju izazivaju vežbe ZKL utičući na taj način stimulativno na oporavak propriocepcije [15].

Uticaj vežbi otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca na stabilnost i funkciju kolena nakon rekonstrukcije LCA

Prednje sile smicanja često su pominjane kao parametar od značaja kada je reč o vežbama OKL i ZKL. Različiti naučni metodi su primenjeni kako bi se procenio klinički značaj vežbi ZKL nasuprot vežbama OKL. Matematički modeli pokazali su da vežbe čučnja treba favorizovati u odnosu na izolovane vežbe, naročito one po tipu izometrijskih fleksionoekstenzionih vežbi, zbog manjih sila smicanja koje uzrokuju [17]. Modeli rađeni na kadaverima pokazali su da tibiofemoralna kompresija umanjuje silu smicanja [18, 19]. Međutim, klinički značaj kadaverskih modela i simulacija diskutabilan je s obzirom na nedostatak neuromišićnih kontrolnih mehanizama koji postoje *in vivo*.

Drugu vrstu biomehaničkih ispitivanja predstavljaju ona rađena *in vivo*. Beynnon i sar. [20] koristili su implantirani senzor sile za merenje naprezanja očuvane LCA za vreme različitih vežbi. Oni su pokazali da naprezanje LCA zavisi od obima pokreta, pa tako naprezanje LCA pri fleksiji od 15° značajno je veće od onog pri 30°, dok naprezanje nije registrovano pri fleksiji od 60° i 90°. Značajno je da je pri istoj fleksiji, tj. pri 15° i 30° naprezanje LCA manje pri udruženoj kontrakciji kvadricepsa i hamstringsa (ZKL) u odnosu na ono koje se javlja kod izolovane izometrijske kontrakcije kvadricepsa (OKL). Iako manje u odnosu na vežbe OKL, naprezanje LCA u položaju blizu ekstenzije (<30°) nije eliminisano ni u vežbama ZKL [21]. Ovakav rezultat suprotan je prethodno pomenutim *in vitro* biomehaničkim modelima, jer ukazuje da pojedine aktivnosti prema tipu ZKL, kao što je čučanj, nisu tako bezbedne kao što proizilazi iz matematičkih modela, naročito ne pri malim uglovima fleksije.

Interesantno je da razlika u naprezanju LCA između vežbi OKL i vežbi ZKL nastaje pri dodavanju otpora, i to tako što povećanje otpora povećava naprezanje kod vežbi OKL, što nije slučaj kod vežbi ZKL [20, 21]. Uprkos tome, naprezanje LCA koje nastaje pri vežbama ekstenzije kolena nasuprot otporu od 24 Nm (relativno velikom opterećenju za rani rehabilitacioni period) nije različito od onog koje se dešava pri izvođenju Lachman testa sa prednjom silom smicanja od 150 N, koji se često izvodi u ranoj fazi zarastanja grafta [21]. Takođe, isti autori [20] potvrđuju zaštitnu ulogu hamstringsa zasnovanu na minimalnom ili potpuno odsutnom naprezanju LCA pri udruženoj kontrakciji hamstringsa i kvadricepsa, što se može videti u tabeli 1.

Primena vežbi ZKL inicijalno je bila potkrepljena rezultatima merenja EMG, koja su pokazala da je stepen udružene kontrakcije kvadricepsa i hamstringsa pri čučnju veći nego pri izolovnoj fleksiji, tj. ekstenziji kolena pri istim uglovima fleksije [22]. Međutim, najnovija istraživanja u kojima je meren i EMG, poriču značajniju udruženu kontrakciju kvadricepsa i hamstringsa u vežbama ZKL [16, 17]. Escamilla i sar. [23] nisu uočili razliku u koaktivaciji hamstringsa prilikom ekstenzije kolena i potiska noge. Sa druge strane, isti autori [24, 25] zapažaju značajno veću koaktivaciju pri čučnju u odnosu na potisak noge, što ukazuje na značaj izbora samog tipa vežbi.

Tabela 1

Klasifikacija maksimalnih vrednosti naprezanja prednje ukrštene veze za vreme uobičajenih rehabilitacionih aktivnosti [20]

Rehabilitaciona aktivnost	Maksimalno naprezanje (%)	Broj ispitanika
Izometrijska kontrakcija kvadricepsa na 15 stepeni (30 Nm ekstenzionog momenta)	4,4	8
Čučanj sa sportskim užetom	4,0	8
Aktivna fleksija-ekstenzija kolena sa 45 N teškom čizmom	3,8	9
Lachman test (150 N prednje sile smicanja)	3,7	10
Čučanj	3,6	8
Aktivna fleksija-ekstenzija (bez čizme sa opterećenjem) kolena	2,8	18
Simultana kontrakcija kvadricepsa i hamstringsa na 15 stepeni	2,8	8
Izometrijska kontrakcija kvadricepsa na 30 stepeni (30 Nm ekstenzionog momenta)	2,7	18
Prednja fijoka (150 N prednje sile smicanja)	1,8	10
Stacionarni bicikl	1,7	8
Izometrijska kontrakcija hamstringsa na 15 stepeni (do -10 Nm fleksionog momenta)	0,6	8
Simultana kontrakcija kvadricepsa i hamstringsa na 30 stepeni	0,4	8
Pasivna fleksija-ekstenzija kolena	0,1	10
Izometrijska kontrakcija kvadricepsa na 60 stepeni (30 Nm ekstenzionog momenta)	0,0	8
Izometrijska kontrakcija kvadricepsa na 90 stepeni (30 Nm ekstenzionog momenta)	0,0	18
Simultana kontrakcija kvadricepsa i hamstringsa na 60 stepeni	0,0	8
Simultana kontrakcija kvadricepsa i hamstringsa na 90 stepeni	0,0	8
Izometrijska kontrakcija hamstringsa na 30, 60 i 90 stepeni (do -10 Nm fleksionog momenta)	0,0	8

Smatra se da tibiofemoralna kompresija koja nastaje prilikom vežbi ZKL uzrokuje približavanje zglobnih površina femura i tibije, čime se stabilizuje koleno i na taj način smanjuje sila smicanja. Flemming i sar. [26] ispitali su efekat spoljnjeg kompresivnog opterećenja kolena proizvedenog težinom tela ili nožnog potiska pri fleksiji kolena od 20°. Oni navode da do naprezanja LCA dolazi pri prelasku kolena iz položaja bez kompresivnog opterećenja (OKL) u položaj sa kompresivnim opterećenjem koje odgovara onom od 40% telesne mase (ZKL). Ovaj zaključak veoma je značajan s obzirom na ustaljeno mišljenje da oslonac predstavlja protektivan mehanizam u procesu zarastanja grafta [26].

Uprkos velikom kliničkom interesovanju za ovu oblast, za sada postoji relativno mali broj prospektivnih kliničkih studija koje ispituju efekte vežbi zatvorenog i otvorenog kinetičkog lanca na zarastanje grafta, funkciju kolena i zadovoljstvo bolesnika. Bynum i sar. [27] sproveli su prvu prospektivnu randomiziranu studiju upoređujući vežbe OKL i vežbe ZKL kod bolesnika sa rekonstruisanom LCA. Merenja vršena uz pomoć KT-1000 artrometra, pokazala su značajno manju bilateralnu razliku u labavosti LCA u grupi sa vežbama ZKL u odnosu na grupu sa vežbama OKL. Dodatno, grupa u kojoj su primenjivane vežbe ZKL ostvarila je raniji povratak sportskim aktivnostima. Bynum i sar. [27] zaključuju da rehabilitacioni protokol nakon rekonstrukcije LCA treba da se bazira isključivo na vežbama ZKL. Ispitivanja koja su vršili drugi autori nisu potvrdila nalaze Bynuma [28–36]. Mikkelsen i sar. [28] poredili su oporavak kod dve grupe bolesnika, od kojih je kod prve tokom 12 nedelja primenjivan protokol samo sa vežbama ZKL, dok su kod druge grupe istom protokolu nakon 6 nedelja pridodate vežbe OKL. Nakon šest meseci autori nisu uočili razliku u labavosti LCA između ispitivanih grupa. Takođe, zapazili su da je grupa sa OKL ostvarila veću snagu kvadricepsa, kao i raniji povratak sportista prethodnom nivou aktivnosti bez narušavanja stabilnosti zgloba. Autori su zaključili da su vežbe otvorenog kinetičkog lanca, pridododate nakon 6. postoperativne nedelje, bezbedne i da mogu poboljšati ishod lečenja. Hooper i sar. [29] i Morrissey i sar. [31] ispitivali su efekte vežbi OKL nasuprot vežbama ZKL za ekstenzore kuka i kolena nakon rekonstrukcije LCA. U obe ispitivane grupe rehabilitacioni program otpočet je 2. nedelje postoperativno i završen nakon šest nedelja. Na kraju rehabilitacionog perioda vrednosti za labavost kolena nisu se razlikovale značajno između istpitavnih grupa. Takođe, nisu uočene razlike u bolu [29, 30]. Hooper i sar. [29] dodatno su vršili i analizu hoda, kako bi se uočile potencijalne razlike u kinetici i kinematici za vreme hodanja po ravnom, uz i niz stepenice u zavisnosti od primenjenog protokola koji podrazumeva vežbe ZKL ili vežbe OKL. Procenjivana je i nesposobnost korišćenjem Hughstonove kliničke vizuelne analogne skale. Autori su zaključili da ne postoje klinički značajne razlike u ishodu u ranom rehabilitacionom periodu između protokola sa vežbama ZKL i vežbama OKL [29]. Prekratko vreme praćenja oporavka (2–6 nedelja) predstavlja metodološku manjkavost ovih radova koja, samim tim, ograničava zaključke istraživanja [28–31].

Efekti vežbi otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca tokom kasnijeg perioda rehabilitacije nakon rekonstrukcije LCA, ispitivani su, takođe. Perry i sar. [32] u svom istraživanju ne zapažaju razliku u labavosti LCA i funkciji nakon osam i 12 nedelja u zavisnosti da li su primenjene vežbe OKL ili vežbe ZKL. Oni smatraju da su potrebna dodatna istraživanja kako bi se utvrdilo da li doziranje samih vežbi utiče na ove nalaze. Tagesson i sar. [33] svojim zaključcima potvrđuju Mik-

kelsonov stav da rehabilitacioni protokol sa vežbama otvorenog kinetičkog lanca za jačanje kvadricepsa omogućava bolji oporavak snage kvadricepsa u poređenju sa vežbama zatvorenog kinetičkog lanca. Snaga hamstringsa, dinamička i statička translacija i funkcionalni ishod nisu se razlikovali između ispitivanih grupa [32]. Shaw i sar. [34] proučavali su značaj primene izometrijskih kontrakcija kvadricepsa i vežbi ravnog podizanja noge, vežbe tipa OKL, u prve dve postoperativne nedelje nakon rekonstrukcije LCA. Ove vežbe, uprkos bojazni zbog bezbednosti njihove primene u ranoj fazi kada je graft najosetljiviji, često se propisuju tokom akutnog postoperativnog perioda sa ciljem jačanja mišića i prevenciji atrofije [35]. U istom radu [34] zapažaju da kod grupe bolesnika koja je izvodila specifične vežbe za kvadriceps u ranom postoperativnom periodu nije došlo do značajno boljeg oporavka mišićne snage niti funkcije operisane noge nakon šest meseci u poređenju sa grupom bolesnika kod kojih je ovaj tip vežbi u istom periodu izostavljen. Međutim, kod iste grupe bolesnika u prvih mesec dana zapažen je značajno brži oporavak obima pokreta, što jeste jedan od osnovnih ciljeva rane faze rehabilitacije nakon rekonstrukcije LCA. Interesantno je da je u istoj grupi bolesnika zapažena manja prevalencija prednje nestabilnosti kolena nakon šest meseci u poređenju sa grupom koja nije izvodila vežbe kvadricepsa u prve dve nedelje. Iako klinički značaj ovog nalaza ostaje da se utvrdi, ovaj rad govori u prilog činjenici da su izometrijske vežbe za kvadriceps i vežbe ravnog podizanja noge bezbedne u ranom postoperativnom periodu [34]. Rezultati istraživanja koje sprovode Heijne i Werner [36] donekle se razlikuju od prethodnog. Ovi autori porede efekat uvođenja vežbi OKL nakon 4. i 12. postoperativne nedelje kod rekonstrukcije LCA sa patelarnim i hamstrings graftom prateći obim pokreta, labavost kolena, bol, izokinetičku snagu kvadricepsa kao i posturalnu kontrolu nakon 3, 5 i 7 meseci. Oni zaključuju da ranije uvođenje vežbi OKL za jačanje kvadricepsa kod rekonstrukcije LCA hamstrings graftom dovodi do značajno većeg prednjeg laksiteta u poređenju sa kasnijim uvođenjem vežbi OKL u grupi sa hamstrings graftom, kao i u poređenju kako sa ranijim, tako i sa kasnijim uvođenjem ovih vežbi kod patelarnog grafta. Dodatno, zapažaju da ranije uvođenje vežbi OKL nije uticalo na jačinu kvadricepsa ni u jednoj grupi ispitanika. Iz istog razloga autori smatraju da na oporavak kvadricepsa više utiče sam izbor grafta nego primenjene vežbe. Na osnovu njihovog istraživanja ne može se odrediti optimalno vreme za uvođenju vežbi OKL.

Primena pažljivo planiranog rehabilitacionog protokola nakon rekonstrukcije LCA koji na najmanju moguću meru svodi sile istezanja grafta, istovremeno sprečavajući mišićnu atrofiju, važna je za uspešan dugoročan ishod rehabilitacije. Na osnovu pretražene literature nismo naišli na konsenzus o tome šta bi mogao biti najbolji rehabilitacioni program nakon rekonstrukcije LCA. Kada su u pitanju vežbe OKL, potrebno je upotrebu ovih vežbi ograničiti na obim pokreta u kome se ekstenzori kolena mogu vežbati bez štetnosti za sam zglob. Uprkos podacima nekih istraživanja koja ukazuju na podatak da pojedine vežbe ZKL mogu dovesti do naprezanja grafta u jednakoj meri kao vežbe OKL, naročito u početnom obimu fleksije, podaci iz literature i dalje prevashodno govore u prilog činjenici da se vežbe ZKL mogu bezbedno koristi u rehabilitaciji LCA. Sigurno je i da vežbe OKL nisu povezane sa toliko posledica kada je u pitanju rehabilitacija LCA kao što se ranije verovalo. Dodatno, za sada nije poznato na kom nivou naprezanje LCA postaje štetno, i da li je izvestan stepen naprezanja koristan za ligamentizaciju grafta.

Nedvosmislena prednost vežbi ZKL ogleda se u činjenici da ove vežbe podrazumevaju aktivaciju celog ekstremiteta potpomažući na taj način funkcionalni oporavak u većoj meri nego što to čine vežbe OKL. Bez obzira na to, izvesno je da vežbe ZKL nisu dovoljne da obezbede pun oporavak mišićne jačine i snage kada se primenjuju izolovano. Najveći broj prospektivnih randomiziranih studija govori u prilog činjenici da je kombinacija oba tipa vežbi neophodna za optimalan oporovak nakon rekonstrukcuje LCA.

Zaključak

Sigurno je da su neophodna dodatna istraživanja koja bi jasno odgovorila na pitanje koje vežbe, u kom obimu pokreta i u kom vremenskom periodu deluju na graft, kako bi se mogao precizno dizajnirati rehabilitacioni protokol koji će omogućiti brz i bezbedan oporavak. Do tada, a na osnovu preseka literature, savetuje se izbegavanje vežbi otvorenog kinetičkog lanca u prvih šest postoperativnih nedelja, a potom njihovo postepeno uvođenje u obimu pokreta koji eliminiše poslednjih trideset stepeni ekstenzije.

Rezultati ovog rada imaju poseban značaj i težinu za svakodnevnu kliničku praksu na našem prostoru, jer nameću potrebu za preispitivanjem postojećih i ustaljenih rehabilitacionih protokola koji se primenjuju u našim ustanovama nakon rekonstrukcije prednje ukrštene veze i njihovo osavremenjivanje u skladu sa trenutnim naučnim stavovima.

L I T E R A T U R A

1. *Arms SW, Pope MH, Johnson RJ, Fischer RA, Arvidsson I, Eriksson E*. The biomechanics of anterior cruciate ligament rehabilitation and reconstruction. Am J Sports Med 1984; 12(1): 8–18.
2. *Jackson DW*, editor. The anterior cruciate ligament: current and future concepts. New. York: Raven Press; 1993. p. 5–22.
3. *Frank CB, Jackson DW*. The science of reconstruction of the anterior cruciate ligament. J Bone Joint Surg Am 1997; 79(10): 1556–76.
4. *Paulos LE, Stern J*. Rehabilitation after anterior cruciate ligament surgery. In: *Jackson DW,* editor. The Anterior Cruciate Ligament. Current and Future Concepts. New York: Raven Press; 1993. pp. 381–95.
5. *Shelbourne KD, Nitz P*. Accelerated rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. Am J Sports Med 1990; 18(3): 292–9.
6. *Mayer F, Schlumberger A, van Cingel R, Henrotin Y, Laube W, Schmidtbleicher D*. Training and testing in open versus closed

kinetic chain. Isokinetics and Exercise Science 2003: 11(4): 181–7.
7. *Yack HJ, Collins CE, Whieldon TJ.* Comparison of closed and open kinetic chain exercise in the anterior cruciate ligament-deficient knee. Am J Sports Med 1993; 21(1): 49–54.
8. *Ross MD, Denegar CR, Winzenried JA.* Implementation of open and closed kinetic chain quadriceps strengthening exercises after anterior cruciate ligament reconstruction. J Strength Cond Res 2001; 15(4): 466–73.
9. *Dubljanin-Raspopović E, Kadija M, Matanović D.* Basic principles of aggressive rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstruction. Srp Arh Celok Lek 2005; 133(11–12): 528–31. (Serbian)
10. *Dubljanin-Raspopović E, Kadija M, Matanović D.* Evaluation of the intensive rehabilitation protocol after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction. Srp Arh Celok Lek 2006; 134(11–12): 532–6. (Serbian)
11. *Fitzgerald GK.* Open versus closed kinetic chain exercise: issues in rehabilitation after anterior cruciate ligament reconstructive surgery. Phys Ther 1997; 77(12): 1747–54.
12. *Fleming BC, Oksendahl H, Beynnon BD.* Open- or closed-kinetic chain exercises after anterior cruciate ligament reconstruction? Exerc Sport Sci Rev 2005; 33(3): 134–40.
13. *Andersson D, Samuelsson K, Karlsson J.* Treatment of anterior cruciate ligament injuries with special reference to surgical technique and rehabilitation: an assessment of randomized controlled trials. Arthroscopy 2009; 25(6): 653–85.
14. *Wright RW, Preston E, Fleming BC, Amendola A, Andrish JT, Bergfeld JA,* et al. A systematic review of anterior cruciate ligament reconstruction rehabilitation: part II: open versus closed kinetic chain exercises, neuromuscular electrical stimulation, accelerated rehabilitation, and miscellaneous topics. J Knee Surg 2008; 21(3): 225–34.
15. *Grodski M, Marks R.* Exercises following anterior cruciate ligament reconstructive surgery: biomechanical considerations and efficacy of current approaches. Res Sports Med 2008; 16(2): 75–96.
16. *Isberg J, Faxén E, Brandsson S, Eriksson BI, Kärrholm J, Karlsson J.* Early active extension after anterior cruciate ligament reconstruction does not result in increased laxity of the knee. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2006; 14(11): 1108–15.
17. *Lutz GE, Palmitier RA, An KN, Chao EY.* Comparison of tibiofemoral joint forces during open-kinetic-chain and closed-kinetic-chain exercises. J Bone Joint Surg Am 1993; 75(5): 732–9.
18. *Hsieh HH, Walker PS.* Stabilizing mechanisms of the loaded and unloaded knee joint. J Bone Joint Surg Am 1976; 58(1): 87–93.
19. *Markolf KL, Gorek JF, Kabo JM, Shapiro MS.* Direct measurement of resultant forces in the anterior cruciate ligament. An in vitro study performed with a new experimental technique. J Bone Joint Surg Am 1990; 72(4): 557–67.
20. *Beynnon BD, Fleming BC.* Anterior cruciate ligament strain in-vivo: a review of previous work. J Biomech 1998; 31(6): 519–25.
21. *Beynnon BD, Fleming BC, Johnson RJ, Nichols CE, Renström PA, Pope MH.* Anterior cruciate ligament strain behavior during rehabilitation exercises in vivo. Am J Sports Med 1995; 23(1): 24–34.
22. *Draganich LF, Jaeger RJ, Kralj AR.* Coactivation of the hamstrings and quadriceps during extension of the knee. J Bone Joint Surg Am 1989; 71(7): 1075–81.
23. *Escamilla RF, Fleisig GS, Zheng N, Barrentine SW, Wilk KE, Andrews JR.* Biomechanics of the knee during closed kinetic chain and open kinetic chain exercises. Med Sci Sports Exerc 1998; 30(4): 556–69.
24. *Escamilla RF, Fleisig GS, Zheng N, Lander JE, Barrentine SW, Andrews JR,* et al. Effects of technique variations on knee biomechanics during the squat and leg press. Med Sci Sports Exerc 2001; 33(9): 1552–66.
25. *Escamilla RF.* Knee biomechanics of the dynamic squat exercise. Med Sci Sports Exerc 2001; 33(1): 127–41.
26. *Fleming BC, Ohlen G, Renstrom PA, Peura GD, Beynnon BD, Badger GJ.* The effects of compressive load and knee joint torque on peak anterior cruciate ligament (ACL) strains. Am J Sports Med 2003; 31(5): 701–7.
27. *Bynum EB, Barrack RL, Alexander AH.* Open versus closed kinetic chain exercises after anterior cruciate ligament reconstruction: A prospective randomized study. Am J Sports Med 1995; 23(4): 401–6.
28. *Mikkelsen C, Werner S, Eriksson E.* Closed kinetic chain alone compared to combined open and closed kinetic chain exercises for quadriceps strengthening after anterior cruciate ligament reconstruction with respect to return to sports: a prospective matched follow-up study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2000; 8(6): 337–42.
29. *Hooper DM, Morrissey MC, Drechsler W, Morrissey D, King J.* Open and closed kinetic chain exercises in the early period after anterior cruciate ligament reconstruction-Improvements in level walking, stair ascent, and stair descent. Am J Sports Med 2001; 29(2): 167–74.
30. *Morrissey MC, Hudson ZL, Drechsler WI, Coutts FJ, Knight PR, King JB.* Effects of open versus closed kinetic chain training on knee laxity in the early period after anterior cruciate ligament reconstruction. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2000; 8(6): 343–8.
31. *Morrissey MC, Drechsler WI, Morrissey D, Knight PR, Armstrong PW, McAuliffe TB.* Effects of distally fixated versus nondistally fixated leg extensor resistance training on knee pain in the early period after anterior cruciate ligament reconstruction. Phys Ther 2002; 82(1): 35–43.
32. *Perry MC, Morrissey MC, Morrissey D, Knight PR, McAuliffe TB, King JB.* Knee extensors kinetic chain training in anterior cruciate ligament deficiency. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2005; 13(8): 638–48.
33. *Tagesson S, Oberg B, Good L, Kvist J.* A comprehensive rehabilitation program with quadriceps strengthening in closed versus open kinetic chain exercise in patients with anterior cruciate ligament deficiency: a randomized clinical trial evaluating dynamic tibial translation and muscle function. Am J Sports Med 2008; 36(2): 298–307.
34. *Shaw T, Williams MT, Chipchase LS.* Do early quadriceps exercises affect the outcome of ACL reconstruction? A randomised controlled trial. Aust J Physiother 2005; 51(1): 9–17.
35. *Shaw T, McEvoy M, McClelland J.* An Australian survey of inpatient protocols for quadriceps exercises following anterior cruciate ligament reconstruction. J Sci Med Sport 2002; 5(4): 291–6.
36. *Heijne A, Werner S.* Early versus late start of open kinetic chain quadriceps exercises after ACL reconstruction with patellar tendon or hamstring grafts: a prospective randomized outcome study. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc 2007; 15(4): 402–14.

Primljen 26. XI 2009.
Revidiran 16. III 2010.
Prihvaćen 31. III 2010.

C A S E R E P O R T

UDC: 618.2-036:616.151.5
DOI:10.2298/VSP1102175K

A successful outcome of pregnancy in a patient with congenital antithrombin deficiency

Uspešan ishod trudnoće kod bolesnice sa urođenim nedostatkom antitrombina

Mirjana Kovač*, Željko Miković†, Ljiljana Rakičević‡, Snežana Srzentić*, Vesna Mandić†, Valentina Djordjević‡, Dragica Radojković‡

***Blood Transfusion Institute of Serbia,** Hemostasis Department, **Belgrade, Serbia;**
†Gynecology and Obstetrics Clinic "Narodni Front", Belgrade, Serbia;
‡Institute of Molecular Genetics and Genetic Engeeniring, Belgrade, Serbia

Abstract

Background. Presence of inherited thrombophilia is an additional risk factor for maternal thromboembolism and certain adverse pregnancy outcomes, including recurrent fetal loss, placental abruption, intrauterine growth restriction and early-onset severe preeclampsia. Pregnant women with thrombophilia, especially those with antithrombin (AT) deficiency, are at high risk of both kinds of complications. **Case report.** We presented a pregnant women with congenital antithrombin deficiency in the first pregnancy, whose mother had had four times pregnancy-related deep vein thrombosis, and antithrombin deficiency. With the regular laboratory monitoring of hemostatic parameters and gynaecology surveillance including the follow-up of placental vascular flow, the whole pregnancy proceeded without complications. The prophylactic therapy with low molecular weight heparin was introduced from the 20th week of gestation and one dose of substitution therapy with antithrombin concentrate was administrated before delivery. Pregnancy and labour were terminated without complications at the 37th week of gestation, resulting in the delivery of a healthy male newborn of 3.6 kg body weight, 52 cm long, and with the Apgar scores of 9/10. **Conclusion.** A timely made diagnosis of thrombophilia, accompanied with regular obstetrics check-ups and follow-ups of hemostatic parameters during pregnancy, as well as the use of adequate prophylactic and substitution therapy, are the successful tools for the prevention of possible maternal complications and pregnancy itself in our patient with congenital AT deficiency.

Key words:
pregnancy; antithrombin III deficiency; delivery, obstetric; treatment, outcome.

Apstrakt

Uvod. Prisustvo urođene trombofilije predstavlja dodatni faktor rizika od nastanka venskog tromboembolizma u trudnoći, ali i komplikacija same trudnoće kao što su ponavljani gubitak trudnoće, abrupcija placente, intrauterino zaostajanje u rastu i razvoju, te rana preeklampsija. Trudnice sa trombofilijom, a posebno one sa nedostakom antitrombina, u riziku su od nastanka obe vrste komplikacija u trudnoći. **Prikaz bolesnice.** U radu je prikazana trudnica sa urođenim nedostatkom antitrombina u toku njene prve trudnoće, čija majka je četiri puta imala duboke venske tromboze, tokom trudnoće i puerperijuma. Uz redovno laboratorijsko praćenje hemostaznih parametara i redovne akušerske kontrole sa praćenjem važnog parametra placentne vaskularizacije, čitava trudnoća protekla je bez komplikacija. Profilaktička terapija niskomolekularnim heparinom uvedena je od 20. nedelje trudnoće, a supstituciona terapija primenom koncentrata antitrombina, neposredno pre porođaja. Porođaj je protekao bez komplikacija i u 37. nedelji rođena je zdrava muška beba telesne težine 3,6 kg i dužine 52 cm, sa Abgar skorom 9/10. **Zaključak.** Pravovremeno postavljena dijagnoza trombofilije, redovne akušerske kontrole i praćenje hemostaznih parametara u toku trudnoće, kao i primena adekvatne profilaktičke i supstitucione terapije, doprinele su prevenciji mogućih maternalnih ili komplikacija same trudnoće kod bolesnice sa urođenim nedostatkom antitrombina.

Ključne reči:
trudnoća; antitrombin III, nedostatak; porođaj, akušerski; lečenje, ishod.

Introduction

Thromboembolic complication is one of the leading causes of maternal deaths. Pregnant women have an estimated five times increased risk of developing deep venous thrombosis (DVT) compared with non-pregnant women of similar age [1, 2]. The presence of inherited thrombophilia is an additional risk factor for maternal thromboembolism and ad-

Correspondence to: Mirjana Kovač, Blood Transfusion Institute of Serbia, Hemostasis Department, Svetog Save 39, 11 000 Belgrade, Serbia. Phone: +381 11 2455 838, Fax: +381 11 2458 328. E-mail: mkovac008@gmail.com

verse pregnancy outcomes, such as second and third trimester fetal loss, placental abruption, severe intrauterine growth restriction and early-onset severe preeclampsia. Pregnant women with thrombophilia, especially those with antithrombin (AT) deficiency, are at high risk of both kinds of complications [3–5]. Antithrombin deficiency is a rare form of thrombophilia described in 1 of 5,000 individuals. Among afected patients pregnancy is complicated with thromboembolism up to 60% and puerperium up to 33% and adjusted risk (OR) for stillbirth and miscarriage is 5.2 and 1.7, respectively [4]. However, no well-designed clinical studies exist that allow strong recommendations to be made as to how exactly to treat pregnant women with AT deficiency concerning the appropriate dose of low molecular weight heparin (LMWH) and use of substitution therapy with antithrombin concentrate [6].

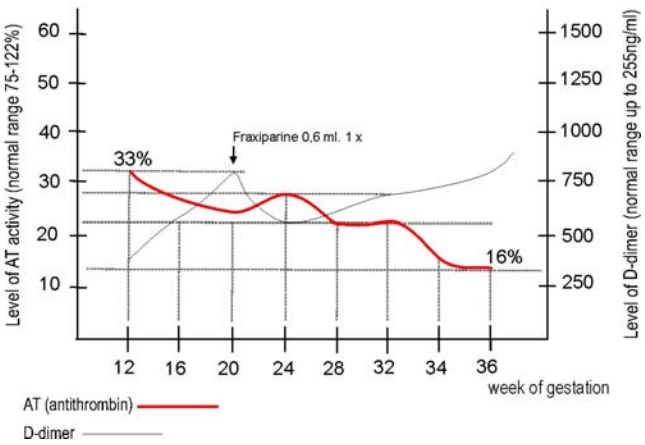


Fig. 1 – The levels of AT and D-dimer during pregnancy

Case report

A patient, 23-year old pregnant woman, was without the history of previous pregnancies and thrombosis, with a positive family history about thrombosis in the first-degree relatives. Her mother had had four times pregnancy-related, deep vein thrombosis, and proved AT deficiency. The first screening for thrombophilia was performed at the 12th week of gestation. A level of AT activity was 33% (normal range 75–122%), demonstrated the AT deficiency. The results of other hemostasis tests were within the reference ranges. The results of protrombin time (PT) of 102%, activated partial thromboplastin time (APTT) of 29.0 s, fibrinogen (3.92 g/L), FVIII (0.89 U), protein C (80%), protein S (75%), APC-R (2.9) and lupus anticoagulant (LA – 1.0) were recorded. The absence of anticardiolipin antibodies (ACA) and mutations of FV Leiden, FII G20210A and MTHFR C677T were obtained. In the further course of pregnancy, the levels of D-dimer and AT activity were monitored, and the values of these parameters were the cornerstone for the planning and application of prophylactic and substitution therapy. At 20th weeks of gestation D-dimer raised up to 694 and 765 ng/mL (referent range 255 ng/mL), and the prophylactic use of LMWH was introduced in doses of 5,700 IU Fraxiparine once a day *sc* After the introduction of anticoagulant therapy the level of D-dimer decreased to 598 ng/mL and the level of AT activity to 28%.

At 32nd weeks of gestation the level of D-dimer was 710 mg/ml, AT 20%, and the significant increase of fibrinogen (5.11 g/l) and FVIII activity (1.8 IU) were recorded. Before delivery, the level of AT dropped to 16% and D-dimer of 774 ng/ml was recorded (Figure 1). These findings were crucial for making the decision to administrate AT concentrate (Kybernine) in a dose of 50 IU/kg/bm. The anticoagulant therapy was stopped 12 hours prior to delivery. The pregnancy was uneventful. The patient was normotensive throughout the whole gestation. Sonographic examinations confirmed eutrophic fetal growth, normal biophysical profile score and normal Doppler indices in feto-placental, fetal and utero-placental blood flows. The pregnancy was terminated without complications at the 37th week of gestation, and resulted in vaginal delivery of a healthy male newborn of 3.6 kg body weight, 52 cm long, and with the Apgar scores of 9/10.

After delivery LMWH was introduced again in the same doses as in the pregnancy, and the second day after delivery, replaced with oral anticoagulant therapy. Normalisation of D-dimer after delivery, with the values dropping from 1,357 on the first day of delivery to 222 ng/mL, 6 weeks following delivery, was crucial for making a decision to stop the anticoagulant therapy 6 weeks after delivery. The levels of fibrinogen and FVIII were normal, too. The AT activity was 43% and confirmed AT deficiency.

In the first week following the infant`s birth, the level of AT in the infant of 66% was recorded. The reference value for the first week of life in healthy full-term infants is 67 ± 13% (according to the Guideline: The investigation and management of neonatal hemostasis and thrombosis. B J Haemat 2002; 119: 295–309). The next control of the infant was performed after one year, and the AT level of 76% was recorded, which was within the reference ranges.

Discussion

Investigation of hemostatic changes during pregnancy, especially natural coagulation inhibitors, showed no significant change of AT activity level, considering gestation age by healthy women without prior complications during pregnancy and without history of thrombosis [7, 8].

In case of the reported 23-year old pregnant woman who had AT deficiency of 33% AT activity in the first trimester, demonstrated by tests for diagnosis of thrombophilia, however, the decrease of AT level during the rest of her pregnancy with the lowest level of only 16% before delivery revealed. That decrease correlated with the increase in clotting factors (significant rise of fibrinogen and FVIII), and elevated levels of D-dimer.

Mc Auley et al. [9] showed similar results in a pregnant woman with thrombosis of superior sagittal sinus in the first trimester of pregnancy, where thrombophilia test showed AT deficiency (37% of normal level 79–136%), and after delivery the activity of AT was 52%. The investigator attributed the reduced level of AT to the acute thrombosis process [9]. Decrease of AT activity and AT antigen, with the lowest level after the delivery was demonstrated by Nelson et al. [10]

after the follow-up of two pregnant women with congenital AT deficiency. The authors emphasized the need to use prophylactic therapy during pregnancy and after delivery, as well as laboratory monitoring during pregnancy, with the fact that plasma AT assay is the most eligible one.

A successful pregnancy outcome in patients with thrombophilia depends on the management, especially in the case of AT deficiency wich is a highly thrombogenic condition [11]. Considering the fact that over 50% of women with AT deficiency developed thrombosis during pregnancy, and that the mother of our patient had four episodes of DVT (the first one during the first pregnancy at the age 22), we introduced prophylactic therapy according to the ACCP recommendation [12]. The prophylactic therapy of LMWH was applied in doses of 5,700 IU Fraxiparine once a day *sc.* from the beginning of the 20th week of gestation, when a significant rise of D-dimer occurred. In the planning of the therapeutical approach in our case, the recommendation concerning prophylactic therapy in pregnancy for AT deficiency patients were considered. Likewise, we considered the facts that she was 23 years old in her first pregnancy, without prior thrombosis and other clinical risk factors such as: hypertension, obesity, diabetes and proteinuria. With regular laboratory monitoring and gynecology surveillance including the follow-up of placental vascular flow, the whole pregnancy proceeded without complications. The extremely low level of AT (16%) before delivery helped in making the decision to introduce one dose of AT concentrate (50 IU/kg/bm) immediately before delivery, resuming anticoagulant therapy after delivery for 6 weeks.

The review of literature showed different approaches in the use of prophylactic and substitution therapy, and each case is very important because of the fact that AT deficiency is a rare form of trombophilia. Kario et al. [13] used AT concentrat in a 22-year old pregnant woman from the 34th gestastion week, three times weekly in doses of 3000 IU. Samson et al. [14] gave AT concentrate for the preparation of the delivery and shortly after delivery, while DeStefano et al. [15] gave only one dose of AT concentrate after delivery. Yamada et al. [16] showed a case of two pregnant women: a 35-year old pregnant patient was given only AT concentrate during pregnancy, while a 22-year old pregnant patient was given only LMWH in prophylactic doses and low doses of aspirin.

Conclusion

A timely made diagnosis of thrombophilia, accompanied with regular obstetrics check-ups and follow-ups of hemostatic parameters during pregnancy, as well as the use of adequate prophylactic and substitution therapy, are successful tools for the prevention of possible maternal complications and pregnancy itself in our patient with congenital AT deficiency.

Acknowledgment:

This work was supported by the grant No. 143051 from the Ministry of Science of the Republic of Serbia.

R E F E R E N C E S

1. *Brenner B.* Haemostatic changes in pregnancy. Thromb Res 2004; 114(5–6): 409–14.
2. *Ginsberg JS.* Thromboembolism and pregnancy. Thromb Haemost 1999; 82(2): 620–5.
3. *Folkeringa N, Brouwer JL, Korteweg FJ, Veeger NJ, Erwich JJ, van der Meer J.* High risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women with multiple thrombophilic defects. Br J Haematol 2007; 138(1): 110–6.
4. *Kupferminc MJ.* Thrombophilia and pregnancy. Reprod Biol Endocrinol 2003; 1(1): 111.
5. *Martinelli I, De Stefano V, Taioli E, Paciaroni K, Rossi E, Mannucci PM.* Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. Thromb Haemost 2002; 87(5): 791–5.
6. *Maclean PS, Tait RC.* Hereditary and acquired antithrombin deficiency: epidemiology, pathogenesis and treatment options. Drugs 2007; 67(10): 1429–40.
7. *Clark P, Brennand J, Conkie JA, McCall F, Greer IA, Walker ID.* Activated protein C sensitivity, protein C, protein S and coagulation in normal pregnancy. Thromb Haemost 1998; 79(6): 1166–70.
8. *Weenink GH, Treffers PE, Kahlé LH, ten Cate JW.* Antithrombin III in normal pregnancy. Thromb Res 1982; 26(4): 281–7.
9. *McAuley WJ, Hunt BJ, Ahmad HN, Harding K, Nelson-Piercy C.* First trimester superior sagittal sinus venous thrombosis and antithrombin deficiency. J Obstet Gynaecol 2005; 25(8): 808–10.
10. *Nelson DM, Stempel LE, Brandt JT.* Hereditary antithrombin III deficiency and pregnancy: report of two cases and review of the literature. Obstet Gynecol 1985; 65(6): 848–53.
11. *Bauersachs RM, Dudenhausen J, Faridi A, Fischer T, Fung S, Geisen U,* et al. Risk stratification and heparin prophylaxis to prevent venous thromboembolism in pregnant women. Thromb Haemost 2007; 98(6): 1237–45.
12. *Bates SM, Greer IA, Hirsh J, Ginsberg JS.* Use of antithrombotic agents during pregnancy: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest 2004; 126(3 suppl): 627S–44S.
13. *Kario K, Matsuo T, Kodama K, Matsuo M.* Prophylactic antithrombin III administration during pregnancy immediately reduces the thrombin hyperactivity of congenital antithrombin III deficiency by forming thrombin-antithrombin III complexes. Thromb Res 1992; 66(5): 509–15.
14. *Samson D, Stirling Y, Woolf L, Howarth D, Seghatchian MJ, de Chazal R.* Management of planned pregnancy in a patient with congenital antithrombin III deficiency. Br J Haematol 1984; 56(2): 243–9.
15. *De Stefano V, Leone G, De Carolis S, Ferrelli R, Di Donfrancesco A, Moneta E,* et al. Management of pregnancy in women with antithrombin III congenital defect: report of four cases. Thromb Haemost 1988; 59(2): 193–6.
16. *Yamada T, Yamada H, Morikawa M, Kato EH, Kishida T, Ohnaka Y,* et al. Management of pregnancy with congenital antithrombin III deficiency: two case reports and a review of the literature. J Obstet Gynaecol Res 200; 27(4): 189–97.

Received on May 7, 2009.
Accepted on June 30, 2009.

C A S E R E P O R T

UDC: 618.19-006-07:616-091
DOI:10.2298/VSP1102178J

Multinucleated stromal giant cells in adenoid cystic carcinoma of the breast: a case report and literature review

Multinuklearne džinovske stromalne ćelije u adenoidnocističnom karcinomu dojke: prikaz bolesnice i pregled literature

Maja Jovičić Milentijević, Marin Bašić, Aleksandar Petrović

University of Niš, School of Medicine, Institute of Pathology, **Niš, Serbia**

Abstract

Background. We presented an unusual case of adenoid cystic carcinoma (ACC) of the breast with multinucleated stromal giant cells (MSGCs). To the best of our knowledge, the occurrence of ACC with MSGCs has not been reported previously. MSGCs should be distinguished from other multinucleated giant cells in breast tumors. The histogenesis of MSGCs still remains obscure. In hope to elucidate the histogenesis of MSGCs, we used a broad range of antibodies. **Case report.** A 40-year-old woman presented with a palpable lump in the subareolar location of her right breast. Excision of the tumor was performed. At gross pathologic examination the tumor was 20 × 15 × 15 mm in size, red-brown and well circumscribed. The surgical margins were positive for carcinoma and skin-sparing mastectomy with axillary dissection was complited. Eighteen lymph nodes examined were uninvolved. Patohistological examination showed ACC with numerous MSGCs scattered within tumor stroma. Immunohistochemical studies indicated that MSGCs are probably derived from stromal fibroblasts. These cells showed strong reactivity only for vimentin. Staining for histiocytic marker (CD68), as well as for epithelial marker (cytokeratin), myoepithelial markers (S-100, α-smooth muscle actin), vascular marker (CD34), hormonal receptors (ER, PR) and HER2 in MSGCs were negative. **Conclusion.** The presence of MSGCs should not alter the prognosis of an otherwise typical breast ACC.

Key words:
breast neoplasms; carcinoma, adenoid cystic; gaint cells; prognosis.

Apstrakt

Uvod. Prikazana je bolesnica sa veoma retkim adenoidnocističnim karcinomom (ACC) dojke sa prisustvom brojnih multinuklearnih džinovskih stromalnih ćelija (MSGC). Prema nama dostupnim podacima iz literature do sada nije opisan nijedan slučaj ACC sa MSGC. Ove ćelije se razlikuju od drugih džinovskih multinuklearnih ćelija koje se mogu naći u tumorima dojke. Da bi otkrili poreklo MSGC primenili smo imunohistohemijsko ispitivanje primenom većeg broja različitih antitela. **Prikaz bolesnice.** Prikazali smo ženu, staru 40 godina, sa palpabilnim tumorom subareolarne regije desne dojke. Urađena je ekscizija tumora. Makroskopski, tumor bio je promera 20 × 15 × 15 mm, crvenobraon boje i jasno ograničen. Zbog pozitivnih resekcionih ivica, urađena je mastektomija sa disekcijom aksile. Osamnaest pregledanih limfnih nodusa nije imalo metastaze. Patohistološki je potvrđen ACC sa brojnim MSGC unutar strome tumora. Imunohistohemijskim ispitivanjem utvrđeno je da MSGC verovatno vode poreklo od fibroblasta strome. Ove ćelije su ispoljile jako pozitivnu reakciju samo na vimentin. Imunohistohemijska bojenja na histiocitne (CD68), epitelne (*cytokeratin*), mioepitelne (S-100, α-*smooth muscle actin*) i vaskularne (CD34) markere, kao i na hormonske receptore (ER, PR) i HER2 bila su negativna u MSGC. **Zaključak.** Prisustvo MSGC ne utiče na prognozu tipičnog ACC.

Ključne reči:
dojka, neoplazme; karcinom, adenoidni cistični; ćelije, gigantske; prognoza.

Introduction

Adenoid cystic carcinoma (ACC) of the breast is a very rare neoplasm accounting less than 0.1% of all invasive breast carcinomas [1]. It is of special interest because of its favorable prognosis and distinctive histological appearance. The clinical features are a well-circumscribed palpable mass centrally located, which is occasionally tender on palpation. Histologically, ACC has a distinctive biphasic pattern that consists of true glandular lumens lined by the epithelial cell component and pseudocystic spaces lined by basaloid myoepithelial cells [1]. To the best of our knowledge, the occur-

Correspondence to: Maja Jovičić Milentijević, University School of Medicine, Institute of Pathology, Novoprojektovana bb, 18 000 Niš, Serbia. Phone: +381 63 1045831. E–mail: majajmi@gmail.com

rence of ACC with multinucleated stromal giant cells (MSGCs) has not been reported previously. Multinucleated stromal giant cells in the breast were first described by Rosen [2]. Despite the fact that MSGCs have been well documented in other anatomic locations, only several reports described similar cells in both benign and malignant tumors of the breast [3–7]. They are usually located within the stroma, with no association with the epithelial cells. MSGCs should be distinguished from osteoclast-like giant cells, which most likely represent reactive stromal elements of histiocytic origin [8].

The histogenesis of MSGCs still remains obscure. We present herein the unusual case of ACC with MSGCs. In hopes to elucidate the histogenesis of MSGCs, we utilized a panel of immunohistochemical markers.

Case report

A 40-year-old woman presented with a palpable lump in the subareolar location of her right breast, with no palpable axillary adenopathy. There was no nipple discharge. Family history was negative for breast cancer. On clinical examination a firm nodule was suggestive for fibroadenoma. An ultrasound scan was also compatible with a diagnosis of a fibroadenoma. No further diagnostic attempts were made, and local excision was performed. At gross pathologic examination the tumor was 20 × 15 × 15 mm in size, red-brown and well circumscribed. Despite well-defined borders, the surgical margins were positive for carcinoma. Neither vascular nor lymphatic invasion was seen. The patient underwent a skin-sparing mastectomy. Since the sentinel node procedure was still investigational at that time, the axillary dissection was complited. Eighteen lymph nodes examined were uninvolved. The patient made a good recovery after surgery. She received no adjuvant therapy and was well with no evidence of disease 18 months later.

The obtained tissue was fixed and routinely embedded. Laboratory paraffin sections were stained with hematoxylin-eosin (H&E) and alcian-blue periodic acid-Schiff (AB-PAS) techniques. Immunohistochemical analysis was performed with the alkaline phosphatase anti-alkaline phosphatase (APAAP) technique, using antibodies against: vimentin, CD68, CD34, S-100, α-smooth muscle actin, cytokeratin, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR) and Herceptest (DAKO, Copenhagen, Denmark).

The histological examination showed a small dark-staining neoplastic cells in islands, containing many pseudocysts filled with eosinophilic material, together with tubular duct-like structures. Both the modified Bloom Richardson grade and the nuclear grade of the lesion were 1. Numerous MSGCs were relatively diffusely scattered within the tumor stroma (Figure 1). The cells appeared to have multiple, aggregated, often hyperchromatic nuclei (5 to 25). The cytoplasm of MSGCs was eosinophilic with a coarsely granular pattern. No mitotic figures were seen in MSGCs. The pseudocysts, which contain amorphous basement membrane material, show positive staining for alcian-blue (Figure 2). The tumor was negative for hormonal receptors. Expression of human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) was also negative.

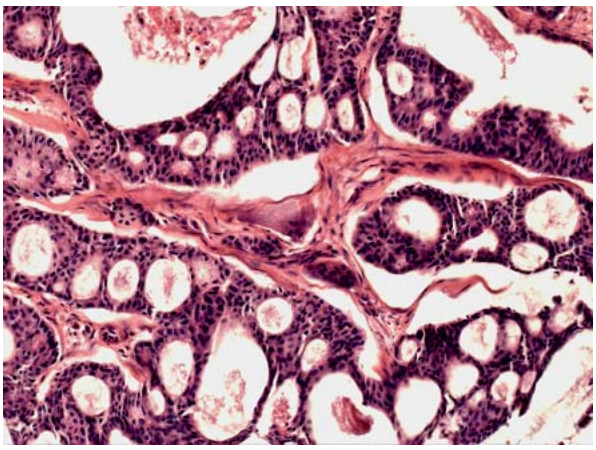


Fig. 1 – Photomicrograph demonstrates multinucleated stromal giant cells scattered within the tumor stroma in adenoid cystic carcinoma of the breast (H&E, 200×)

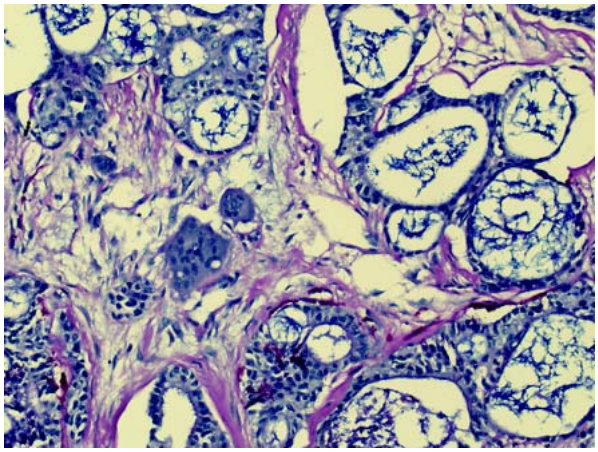


Fig. 2 – Adenoid cystic carcinoma of the breast with multinucleated stromal giant cells (AB-PAS, 200×)

Despite the broad range of antibodies used to elucidate the histogenetic origin of MSGCs, these cells showed strong reactivity only for vimentin (Figure 3). Staining for histiocytic marker (CD68), as well as for epithelial marker (cytokeratin), myoepithelial markers (S-100, α-smooth muscle actin), vascular marker (CD34), hormonal receptors (ER, PR) and HER2 in MSGCs were negative.

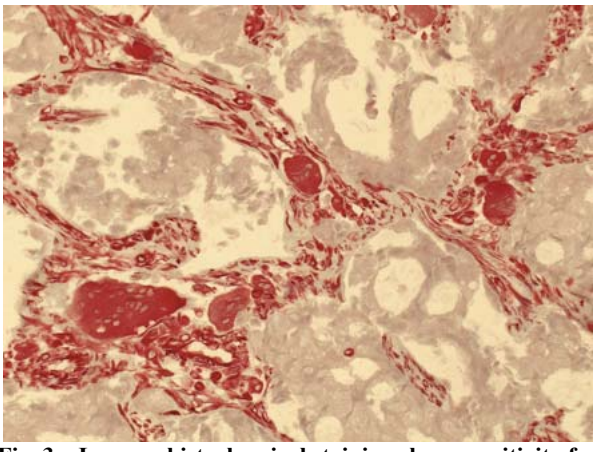


Fig. 3 – Immunohistochemical staining shows positivity for vimentin within the multinucleated stromal giant cells (APAAP, 200×)

Discussion

The presence of MSGCs in breast tumors is a phenomenon of uncertain significance. We reported herein the unusual case of a rare breast neoplasm with numerous MSGCs. To the best of our knowledge, however, no previous reports have described ACC with MSGCs, indicating that this lesion is extremely rare. Originally, Rosen described MSGCs in otherwise normal breast parenchyma [2]. In the series of 200 consecutive mastectomies for carcinoma, he observed MSGCs in nine cases. He interpreted them as a sign of probable reparative process, possibly linked to hormonal changes.

The origin of MSGCs still remains obscure. They could be derived from four different stem cells: fibroblastic, epithelial, myoepithelial and histiocytic. Berean et al. [3] thought the multinucleate giant cells in fibroadenoma were fibroblastic in nature following immunohistochemical and ultrastructural study. Ryska et al. [4] assumed the positivity of p53, in both mononuclear stromal cells and MSGCs, may play a key role in linking together these two cell types. Therefore, MSGCs could presumably originate from mononuclear stromal cells. Powell et al. [5] similarly thought they were fibrohistiocytic in origin based on the finding of a continuum of morphological features ranging from small stromal cells to the fully formed multinucleated cells. They also demonstrated positive CD34 staining of these cells in few cases. In contrast, Nielsen and Ladefoged [6] concluded that the giant cells in their case report were myoepithelial in origin, although the evidence for this was not clearly demonstrated; no immunohistochemistry confirming this hypothesis was performed.

It is difficult to explain the histogenesis of MSGCs. The results of immunohistochemistry in our case of ACC indicate that MSGCs are probably derived from stromal fibroblasts. The MSGCs were positive only for vimentin. No signs of histiocytic (CD68 was negative), epithelial (cytokratin was negative) and myoepithelial (S-100 and α-smooth muscle actin were negative) differentiation were seen in MSGCs. Also, there was no evidence about hormonal (ER and PR), or HER2 positivity in MSGCs.

MSGCs should be distinguished from other multinucleated giant cells in breast tumors, such as osteoclast-like giant cells. The majority of invasive breast carcinomas with osteoclast-like giant cells have been invasive ductal carcinoma; the most common being of the cribriforme type. Less commonly, osteoclast-like giant cells have been described in infiltrating lobular carcinomas, tubular, papillary and rarely in association with ductal carcinoma in situ [7]. Microscopically, osteoclast-like giant cells are indistinguishable from true osteoclasts and it is belived to arise from fusion of stromal cells, thus having a monocyte/macrophage origin. This finding is supported by immunohistochemistry and electron microscopy. They frequently express histiocytic markers, like CD68, α-1-antitrypsin or acid phosphatase [8, 9]. The morphology of MSGCs is essentially different from osteoclasts and none of MSGCs in our case showed CD68 positivity. Other lesions that may contain multinucleated giant cells such as tuberculosis, sarcoidosis or granulomatous mastitis must be included in the differential diagnosis. The Langhans-type giant cells, as well as the foreign-body type giant cells should be readily distinguishable from MSGCs. Bizarre malignant giant cells have also been described in breast carcinomas. These giant cells are easily distinguishable from MSGCs by their pleomorphism and immunoprofile, indicating an epithelial (cytokeratin-positive) origin [8].

Conclusion

Immunohistochemical studies indicated that the MSGCs are probably derived from stromal fibroblasts. In contrast to the more aggressive behavior of salivary gland ACC, the prognosis for breast ACC is rather good, with a low incidence of lymph node invasion and of distant metastasis. The presence of MSGCs should not alter the prognosis of an otherwise typical breast ACC. This indicates the probable indolent nature of MSGCs.

R E F E R E N C E S

1. *Arpino G, Clark GM, Mohsin S, Bardou VJ, Elledge RM.* Adenoid cystic carcinoma of the breast: molecular markers, treatment, and clinical outcome. Cancer 2002; 94(8): 2119–27.
2. *Rosen PP.* Multinucleated mammary stromal giant cells: a benign lesion that simulates invasive carcinoma. Cancer 1979; 44(4): 1305–8.
3. *Berean K, Tron VA, Churg A, Clement PB.* Mammary fibroadenoma with multinucleated stromal giant cells. Am J Surg Pathol 1986; 10(11): 823–7.
4. *Ryska A, Reynolds C, Keeney GL.* Benign tumors of the breast with multinucleated stromal giant cells. Immunohistochemical analysis of six cases and review of the literature. Virchows Arch 2001; 439(6): 768–75.
5. *Powell CM, Cranor ML, Rosen PP.* Multinucleated stromal giant cells in mammary fibroepithelial neoplasms. A study of 11 patients. Arch Pathol Lab Med 1994; 118(9): 912–6.
6. *Nielsen BB, Ladefoged C.* Fibroadenoma of the female breast with multinucleated giant cells. Pathol Res Pract 1985; 180(6): 721–6.
7. *Kishimoto R, Watanabe Y, Shimizu M.* Best cases from the AFIP: invasive ductal carcinoma with osteoclast-like giant cells. Radiographics 2002; 22(3): 691–5.
8. *Cai G, Simsir A, Cangiarella J.* Invasive mammary carcinoma with osteoclast-like giant cells diagnosed by fine-needle aspiration biopsy: review of the cytologic literature and distinction from other mammary lesions containing giant cells. Diagn Cytopathol 2004; 30(6): 396–400.
9. *Ng WK.* Fine needle aspiration cytology of fibroadenoma with multinucleated stromal giant cells. A review of cases in a six-year period. Acta Cytol 2002; 46(3): 535–9.

Recived on November 12, 2009.
Revised on February 2, 2010.
Accepted on April 14, 2010.

C A S E R E P O R T

UDC: 618.11-07/-08::618.2
DOI:10.2298/VSP1102181Z

Ovarian endometroid adenocarcinoma in pregnancy

Endometroidni karcinom ovarijuma u trudnoći

Aleksandar Živanović*, Aleksandra Dimitrijević*, Tatjana Kastratović*, Janko Djurić*, Vesna Stanković†, Irena Tanasković‡

School of Medicine, *Department of Gynecology, †Department of Pathology, ‡Department of Histology and Embriology, **Kragujevac, Serbia**

Abstract

Background. Ovarian cancer is very rare in pregnancy. It is mainly of epithelial origin, low grade and low malignant potential. **Case report.** We presented a patient in which ultrasound confirmed the presence of clearly limited tumor in the left ovary when she was eight weeks pregnant. The results of 4D Color Doppler showed a central type of tumor vascularisation with resistance index (IR) less than 0.5. The Consultancy Board in Gynecology of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia decided to remove the patient's left adnexa and intensively monitor the pregnancy period. The operation (*Adnexectomia lateralis sinistra*) was performed at 18th week of gestation. Histopathological analysis showed *adenocarcinoma invasivum*, endometroid well-differentiated type (histological grade I, nuclear grade 2). In 37th week of gestation, the patient gave birth to a male child by cesarean section. In the next 3 years the patient had no subjective interference, laboratory tests and ultrasonographic findings were normal. **Conclusion.** Ovarian cancer in pregnancy is usually asymptomatic and diagnosed during routine clinical and ultrasound examination. The color Doppler technique have particular importance in the diagnosis of pathological blood supply in tumors and in indication of malignant ovarian mass.

Key words:
carcinoma, endometrioid; pregnancy; diagnosis; treatment outcome.

Apstrakt

Uvod. Ovarijalni tumori su veoma retki u trudnoći, obično su epitelijalnog porekla, niskog gradusa i malog malignog potencijala. **Prikaz bolesnice.** Predstavljena je bolesnica kod koje je ultrazvučno potvrđeno prisustvo jasno ograničenog tumora levog jajnika u osmoj nedelji trudnoće. Rezultati 4D kolor doplera pokazali su centralni tip vaskularizacije sa indeksom rezistencije (IR) manjim od 0,5. Ginekološki konzilijum Instututa za onkologiju i radiologiju Srbije odlučio je da se ukloni leva adneksa i da se trudnoća intenzivno prati do trenutka kada plod bude sposoban za vanmaterični život. Operacija (*adnexectomia lateralis sinistra*) urađena je u 18. nedelji gestacije. Histopatološki nalaz pokazao je da je reč o invazivnom adenokarcinomu (endometroidni, dobro diferencirani tip, histološki gradus I, nuklearni gradus 2). U 37. nedelji gestacije bolesnica se porodila carskim rezom i rodila zdravo, muško dete. U naredne tri godine bolesnica nije imala subjektivnih tegoba, a laboratorijski i ultrazvučni nalazi bili su u granicama normale. **Zaključak.** Karcinomi ovarijuma u trudnoći najčešće su asiptomatski i dijagnostikuju se tokom rutinskih kliničkih i ultrazvučnih pregleda. Pregledi 4D kolor doplerom imaju veliki značaj u dijagnostici patološke prokrvljenosti tumora i pokazivanju sumnje na malignitet.

Ključne reči:
karcinom, endometroidni; trudnoća; dijagnoza; lečenje, ishod.

Introduction

Ovarian cancer incidence in pregnancy is 1 : 18,000 – 1 : 48,000 [1–3]. It is mainly of epithelial origin, low grade and of low malignant potential [4, 5]. These tumors are usually asymptomatic and diagnosed during routine clinical and ultrasound examination. The color Doppler and power Doppler techniques have particular importance in the diagnosis of pathological blood supply in tumors and in the indication of a malignant ovarian mass. Serum tumor markers (hCG, α-fetoprotein, CA-125) increase levels in the first trimester of pregnancy, but they are not reliable malignancy parameters [6, 7]. Without a large prospective randomized study it is difficult to assert with certainty which treatment is the best for these patients. Treatment depends on gestational age, disease, tumor type, the presence of metastases, patients' desire to main- tain pregnancy.

Case report

A 30-year-old woman was admitted to the Gynecological-Obstetrical Clinic in Kragujevac due to amenorrhea and

Correspondence to: Tatjana Kastranović, Medical Faculty, University of Kragujevac, Department of gynecology and obstetrics, Svetozara Markovića 69, 34 000 Kragujevac, Serbia. Phon.: +381 34 306 800. E-mail: tanjakkg@gmail.com

suspicion of pregnancy. She denied subjective problems, previous chronic disease and surgery. She had positive family history of malignancy (father died of colon cancer). She claimed not having previous abortions and pregnancy. Ultrasound examination revealed gestational follicle with embryonic echo in the uterus (CRL 23.44 mm) corresponding to the pregnancy age of 8 weeks and 5 days (Figure 1a). Behind the uterus, to the left there was a partly solid tumor, partly cystic structure of the size 96.38 × 59.77 mm (Figure 1b).

Subsequent ultrasound was performed with a 4 D Color Doppler to investigate the quality of the flow through the blood vessels in the tumor tissue. Ultrasound showed the enlarged uterus, registered movements and rhythmic heart rate of a fetus. It confirmed the presence of tumor at the left ovary, of clearly limited size 102.73 × 52.09 mm. The central type of tumor vascularisation with resistance index (IR) less than 0.5 indicated a pathological flow (Figure 1c). The right ovary had physiological ultrasonographic characteristics; free liquid was not present in the Douglas.

Fig. 1 – The results of an ultrasound exam: a – presence of a vital fetus, b – presence of a tumor, c – the results of 4D Color Doppler showed newly formed blood vessels of the tumor (tumor angiogenesis); central type of tumor vascularisation with resistance index (IR) less than 0.5 indicated a pathological flow

Laboratory analyses were in the physiological limits. Tumor marker CA-125 was 31.6 U/mL (reference values from 0.0–35.0 U/mL).

After a complete insight into the medical documentation, the Consultancy Board in Gynecology of the Institute for Oncology and Radiology of Serbia decided to remove the patient's left adnexa and intensively monitor the pregnancy period till the fetus would be able to lead extrauterine life, when operational termination of pregnancy would be necessary.

The operation (*Laparatomia mediana infraumbilicalis*. *Adnexectomia lateralis sinistra*) was performed at the 18th week of gestation, under general endotracheal anaesthesia (OEAT) and passed without any complications. The preparation - left adnexa was sent to histopathological analysis (HP).

Irregular, discoid node was present with the size of 90 × 75 × 25 mm, with blurry leathery surface, partly cystic (with dark brown content) and partly solid, soft consistency.

Histopathological diagnosis was *Adenocarcinoma invasivum*, endometroid well differentiated type (histological grade I, nuclear grade 2). Also, smaller sites of necrosis and dystrophic calcification were present in the stroma; clinical stage IA disease (FIGO); T1aN × M × (pTNM).

The tumor consisted of atypical glandular formations of irregular shape, between which the strip-like stroma was located (Figures 2c and 2d). It was coated with large cells, generally of cylindrical shape and eosinophilic cytoplasm. The nuclei were light, polymorphic. Stratification of cells was evident with the creation of secondary lumen and glands with cribriform looks. Papillary structures were also present. The tumor contained a focus of benign squamous metaplasia, and fields of histologically benign squamous epithelium (adenoacanthoma - adenocarcinoma with benign squamous differentiation focus) (Figure 2a). There was also a presence of hemosiderin pigment, as well as an indirect sign of the existence of ovarian endometriosis (Figure 2b).

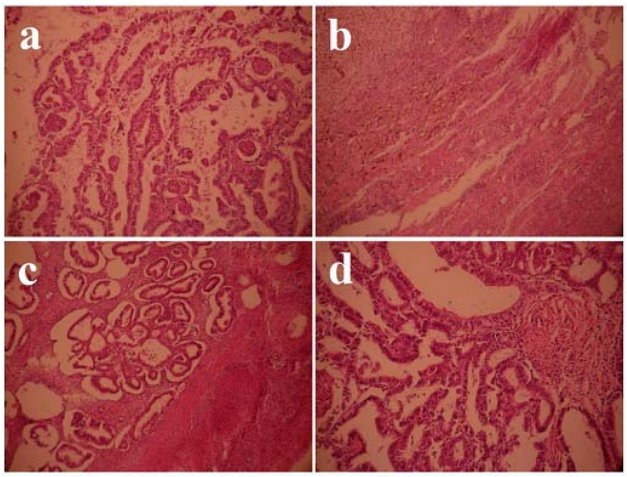


Fig. 2 – Histopathological verification of tumor: a – adenocarcinoma with the focus of benign squamous metaplasia (H&E × 100), b – the presence of hemosiderin deposits in the ovarian stroma as an indirect proof of a possible presence of external endometriosis (H&E × 100), c – and d – presence of atypical glandular structures in tumor of endometroid type (c – H&E × 100; d – H&E × 200)

Postoperative course was without complications. The patient was treated with tocolytics and antibiotic prophylaxis.

The patient was monitored once a month. At each review the general condition of patient was well, laboratory analysis within the physiological limits, ultrasonographic course of pregnancy progressed properly, growth and development of the fetus were in physiological boundaries. The right ovary had normal ultrasonographic characteristics and size, without ascites.

The patient was admitted to the hospital in 37th week of gestation for operational completion of pregnancy and a possible radical surgery on the basis of the results of the *ex tempore* biopsy. The operation (*Sectio Caesarea*) passed regularly. A male child was born alive, with body mass 3 700 g, and Apgar score 9. After closing the uterus and adequate hemostasis, pelvic organs and both paracolic spaces were explored. There were no macroscopically visible pathological changes of the right ovary; lymph nodes and omentum were observed.

The right ovary and the omentum biopsy, as well as peritoneal washing were performed; the material was sent to HP and cytological analyses. The placenta was also sent to HP analysis.

The HP fiuding was : *Hyalinisatio pariatalis stromae placentae grade levoris*, and *Edema umbilicalis*.

Ovarian tissue and omentum were with normal morphology.

Lymphadenitis chronica reactiva with moderately pronounced sinus histiocytosis was revealed. The prepared smear of sent materials contained scarce mesothelial cells.

The HP analysis results did not required a greater degree of surgery than performed and no additional oncological therapy.

The patient was monitored in the next 3 years. In this period she had no subjective interference, and laboratory tests and ultrasonographic findings were good.

Discussion

Although ovarian tumors are rare in pregnancy, they represent a real challenge in terms of diagnosis and therapy. Incidence of ovarian tumors is very low (1%–4%) and 1%–8% of these tumors are malignant [1–3]. A patient may have symptoms of acute abdomen due to torsion, rupture and bleeding of pelvic mass. Most ovarian tumors in pregnancy, which was confirmed in this case, are clinically asymptomatic.

Routine transvaginal ultrasound examinations during pregnancy are useful in early diagnoses of ovarian tumoros and their structural characteristics, making a difference between common cysts and complex tumors. Using the Doppler technique and estimation of blood flow through vessels in tumor tissue significantly improve the diagnostic accuracy of sonography. Low impedance, central type of vascularisation and IR < 0.5 indicate malignant ovarian mass [7–9].

In this case histopathological analysis definitely confirmed the nature of the tumor.

Among malignant ovarian tumors diagnosed in pregnancy, epithelial tumors of low malignant potential (LMP) are the most frequent phenotype. Our case report supports this statement. Endometroid adenocarcinoma arises from ovarian celom epithelium and also from the focus of endometriosis – by malignant transformation. It is believed that the forms of adenocarcinoma with benign squamous metaplasia focus have better prognosis, although the literature data are still contradictory. Endometroid adenocarcinoma has better prognosis than other ovarian cancer although the ultimate outcome is largely dependent on the prevalence of tumors, the time of diagnosis and early treatment [2, 3]. In this case, the tumor was diagnosed in stage IA, which has better prognosis.

It is difficult to assert with certainty which treatment is best for these patients. Based on previous experience, it is recommended to first perform the surgical removal of tumor mass. Optimal time for surgery of ovarian tumors in pregnancy is 16–20 weeks of gestation [10, 11]. In this case, the patient was operated at the 18th week of gestation in accordance with the literature data.

Ovarian cancer in pregnancy can be treated with chemotherapy, if there are indications for that. On the basis of previous experience, chemotherapy is recommended in the second and third trimester. The risk for congenital malformations in these children is the same as in the general population, but for now there is no study that assessed long-term consequences [12]. In this case there was no indication for the application of chemotherapy.

Conclusion

Ovarian cancer in pregnancy is usually asymptomatic and diagnosed during routine clinical and ultrasound examination. The color Doppler technique have a particular importance in the diagnosis of pathological blood supply in tumors and in indication of malignant ovarian mass.

R E F E R E N C E S

1. *Goff BA, Paley PJ, Koh WJ, Petersdorf SH, Douglas JG, Greer BE.* Cancer in the pregnant patient. In: *Hoskins WJ, Perez CA, Young RC,* editors. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. pp. 501–28.
2. *Zhao XY, Huang HF, Lian LJ, Lang JH.* Ovarian cancer in pregnancy: a clinicopathologic analysis of 22 cases and review of the literature. Int J Gynecol Cancer 2006; 16(1): 8–15.
3. *Behtash N, Zarchi MK, Gilani MM, Ghaemmaghami F, Mousavi A, Ghotbizadeh F.* Ovarian carcinoma associated with pregnancy: a clinicopathologic analysis of 23 cases and review of the literature. BMC Pregnancy Childbirth 2008; 8(3) 1–7.
4. *Pitynski K, Basta A, Szczudrawa A, Oplawski M.* Ovarian tumors in pregnancy in the material of the Department of Gynecology and Oncology Collegium Medicum of Jagiellonian University in Cracow. Ginekol Pol 2002; 73: 371–5.

5. *Partridge EE, Phillips JL, Menck HR.* The National Cancer Data Base report on ovarian cancer treatment in United States hospitals. Cancer 1996; 78: 2236–46.
6. *Aslam N, Ong C, Woelfer B, Nicolaides K, Jurkovic D.* Serum CA125 at 11-14 weeks of gestation in women with morphologically normal ovaries. BJOG 2000; 107(5): 689–90.
7. *Bromley B, Benacerraf B.* Adnexal masses during pregnancy: accuracy of sonographic diagnosis and outcome. J Ultrasound Med 1997; 16(7): 447–52.
8. *Wheeler TC, Fleischer AC.* Complex adnexal mass in pregnancy: predictive value of color Doppler sonography. J Ultrasound Med 1997; 16(6): 425–8.
9. *Zanetta G, Mariani F, Lissoni A, Ceruti P, Trio D, Strobelt N,* et al. A prospective study of the role of ultrasound in the management of adnexal masses in pregnancy BJOG 2003; 110(6): 578–83.
10. *Giuntoli RL 2nd, Vang RS, Bristow RE.* Evaluation and menagement of adnexal masses during pregnancy. Clin Obstet Gynecol 2006; 49(3): 492–505.
11. *Takeuchi T, Suzuki S, Hayashi Z, Shinagawa T, Araki T.* Primary ovarian tumor undergoing surgical management during pregnancy. J Nippon Med Sch 2002; 69(1): 39–42.
12. *Motegi M, Takakura S, Takano H, Tanaka T, Ochiai K.* Adjuvant chemotherapy in a pregnant woman with endodermal sinus tumor of the ovary. Obstet Gynecol 2007; 109(2): 537–44.

Received on December 16, 2009.
Accepted on January 13, 2010.

P E R S O N A L V I E W

UDC: 614.253/.256:159.9]:[174:61

Physician in future: a human being or a robot?

Lekar u budućnosti: ljudsko biće ili robot?

Snežana Janković

Military Medical Academy, Institute for Scientific Information, **Belgrade, Serbia**

Key words:
physicians; personality; quality of life; risk factors; therapeutics; decision making; ethics, medical.

Ključne reči:
lekari; ličnost; kvalitet života; faktori rizika; lečenje; odlučivanje; etika, medicinska.

Magicians and herbalists were the first ones to begin medical treatments a long time ago. In the middle ages, certain people were obsessed with the idea that they were researchers. They devoted themselves to dissecting and probing human body in their strong attempt to understand and answer to ancient questions. Probably they were strange and curious people but seemed a bit weird to others. Whatever, it was just the beginning of a significant progress for the mankind.

After that, the field of research has been remarkably improved.

Fortunately, the development of national legislation in the fields of biomedical research is one of the activities of the Bioethical Committee in Serbia [1].

Unfortunately, an overview of public health perspective shows that only people in developed countries can achieve their own welfare.

This issue is, so to speak, an unusual attempt of describing any of the numerous distinctive questions that health professionals complain about and regularly discuss the possibilities concern on their right and duty, simultaneously.

What exactly seems to be the problem regarding common doctors' difficulties?

What is a personal responsibility for a physician today?

He is obliged to treat patients properly, to be pragmatic as much as possible and certainly to have some sympathy, but to avoid familiarity. And he is obliged to act according to the law, as well. A common medical practitioner leads a normal life and his main concern is to be able to provide financial support for his family. But, sometimes it seems that this job takes a whole man and excludes stable life. Though, it happens very often.

The Government system should be ready for introducing a set of new measures in our health care system because it still slightly resembles to a system in an undeveloped country. Next, the Government should be able to support a creative environment in terms of making good working conditions for physicians in order to provide a higher quality care. Sometimes reality seems a bit different. Unfortunately, neither physician's life nor his job satisfaction is sufficiently emphasized.

A physician's job is stress-filled and because of that, he or she has greater chance of dying from suicide compared to men and women in general population [2]. One in five to one in three doctors suffer from mental distress at any one time, depending on threshold morbidity accepted and the specialty they work in [3]. Physicians are compelled to operate in an increasingly time-pressured, stress-filled environment. "Making the right decision alone" was reported as a very important stressful factor among doctors in an intensive care unit [3].

They have to make medical decisions quickly with few or no opportunities to evaluate the accuracy, credibility and timeliness of medical literature [4].

A minimum limit, however should never be exceeded and decisions should never heavily penalize a person's living conditions [5].

In this sense, emphasis on quality of life is very significant factor in illness prevention as well as in mental health promotion and other community settings. Assuredly, love is essential factor that refers to quality of life but personal liberty, that is to say, creative freedom is a key to enjoyment. A physician's role in providing health care for all people as well as promoting health behavior changes is assigned as exclusive.

In my own opinion, this is terribly hard work for only one man.

I will try to explain it by giving some examples from my own experience following more than two decades of professional work. For example, obtaining subspecialist qualification in clinical toxicology is one of the most difficult steps that any physician should take. This is a conglomerate of a great number of medical branches - internal medicine, emergency medicine, psychiatry, social medicine, etc. This job

Correspondence to: Snežana Janković, Military Medical Academy, Institute for Scientific Information, Crnotravska 17, 11 040 Belgrade, Serbia. Phon.: +381 11 3609 405. E-mail: sneza.jankovic@gmail.com

demands the whole human being. It is necessary to better illuminate a toxicologists. Besides of the fact that they must be able to deal with various conditions of human body caused by poisoning in a very effective way, they also face other people's suffering every day. They make delicate decisions, as well, which put them under great pressure. Sometimes, toxicologists need some kind of support in order to remain the same and be ready for further challenges. I reckon that all toxicologists together seem as a small family saving the world despite of its downward survival trend.

But, it is never too late to do good things or express an enthusiasm.

Some questions of legitimate professional decisions preoccupy a number of medical practitioners.

There is a difference between the ethics of clinical medicine and those governing public health. In one case, ethics flow from the imperatives of a face-to-face encounter with a sick human being; in the other, they regulate the optional application of scientifically established interventions to improve the health of population [6].

A physician fears of making mistakes when he/she him(her)self has to decide. In this way his/her high level "medical creation" or "researching creativity" often appears to be very limited. Otherwise, a lot of small matters due to common physicians versus both high medical technology and proven medical avant-garde may be very useful. May any physician, who appears to be a curious explorer, too, look like an ordinary scientist? How dare I say such a thing?!

There is no absolute requirement for clinical medicine to be objectively effective: it is no science [6].

Really, is it always necessary that physicians' estimation must be compatible with legal determinant? What then? I am not an authorized person to give answers. It exceeds my ingress. But, who is a person of a sufficient ability?

Some ways to resolve contradictions regarding health and environmental risks are perhaps the best examples of all.

When scientific data are contradictory or quantitatively scare, it is possible to appeal the precautionary principle. This shows the need for making temporary decisions that may be modified on the basis of new facts that eventually become known [7].

But what can providers do – technologically and managerially – to make evidence-based medicine happen and improve patients care ? Instead of delivering services supported by solid evidence, a healthcare system functions with a limited understanding of the advantages and benefits of various interventions and invests resources in activities that fail to improve care. This knowledge gap may only become deeper and more dangerous with accelerated technology development [4].

On the other hand, wilderness medicine is the best exemple in the field on creation and innovation researching in practical medical applications. If you find yourself with a patient in the middle of nowhere, wilderness medicine gyrus have probably been in a similar situation and have written about an ingenious solution to your problem that enabled them to save life or conduct a rescue or, at the least, to treat your medical problem with few resources [8].

What does it mean?

Physician-scientist is becoming a rare breed. But, physician-scientist often has primary affiliations in clinical departments without adequate research infrastructure support for research [9].

Individualism needs new growth opportunities. Change is good. It refreshes and re-energizes. It teaches new ways and new possibilities. It imparts new knowledge [10].

The aim of health regulation is to ensure complete safety and health management system. Nobody is excepting from this rule. On the other hand it is obvious that different people think in different way. Difference of knowledge, experience and action capability from each physician according to his particular ability may have a great value in some aggravating life-threatening conditions. In addition, physician's mental investigation can be decisive sometimes.

A majority of patients usually need a common access to treatment. A different approach, depending on a particular ill man is not regulated. As you can see, individualism is not a legal characteristic.

Drawing from other approaches, personalism is outlined as being the theory that offers a consistent set of values and alternative principles that are relevant for public health [5].

Relationship between patients and a health care provider is so intimate.

"Personalism" refers not only to patients but to health care providers as well, because providers must understand that their work involves not just technical skill but, also, certain qualities of a character [11]. If we want to promote development from a health viewpoint, we must move from a solitary, individualistic approach to a personalist approach in an integral sense [5].

What is primary point of both, patient and physicians? Unit is unique. But, self-consciousness is needed but not always a suitable peculiarity.

Personalism should not be confused with individualism, which considers autodecisions as the main (or only) constitutive feature of person [12]. Some modern thinkers focus on the individual but not on the person [11]. Individual rights and freedoms are the main good to be preserved in Kantian theories. Kant argued that human beings ought to be treated with respect, as ends in themselves, not as means to another individual's ends [13].

One of the most justified ontological principle being by existence of any intervention on life justified only if it has a therapeutic purpose [11]. Basic questions in communitaranism is: who decides what is virtuous [14]?

There is a great deal of questions about ethical principles applying to daily clinical practice. This is the main reason the guidelines for clinical practice are considered to be essential for physicians practice management.

A rational, non-trivial reading of evidence-based ethics is characterized by a well-justified, context-specific differentiation between empirical information *per se* and the more qualitatively valuable evidence that has greater weight in the legitimation of action [15].

The purpose of this essay was an appropriate encouragement for every young physician-scientist participating

both in clinical teaching and patient`s care, in concomitance with junior "a simple physician" for his enormous contributions to forthright treatment. When I acquired additional knowledge in my own medical practice I began wondering if I had a second choice in some case throughout my career. The right response is just giving permission to involving myself in each case particularly and opportunity for a possible attitude to decision making and risk evaluation independently of speculation of plurality of someone respected senior colleagues. Does rationality always indicate a right choice?

Therefore, is it just individualism (or personalism) the phenomenon which confides the distinction between people and machines?

I prone to argue that a "medical judgment" in future will be established on the position of comparing a patient`s wellbeing versus "industrial medicine" achievements. In fact, I contemplate that any physician has a peculiar duty to set forward personalism (or individualism?).

It is probably impossible to guess how medicine will be practiced one hundred years from now.

The most important – and the most difficult – change will be relinquishing our long-held belief in the premise of physician autonomy [16]. But, ethical difficulties and differences probably never will be overcome.

It is merely that ethics come at a different point and is of a different kind [6].

In Europe, there has been no comparative exploration of the experience of doctors facing ethical difficulties, including which situations they find the most difficult to resolve, how satisfied they are with the current resolution of ethical difficulties and the types of help they would consider useful [17]. Ethics consultation does not necessarily deal with theoretical knowledge but with the process of making space to discuss a problem from several angles [18, 19].

Perhaps the society should not be concerned whether physicians can create possibilities for better future prospects?

Let's hope that every authentic focus may be desirable for further analyses allowing Government to protect humanity for both patients and physicians, nevertheless.

R E F E R E N C E S

1. *Magić Z, Mujovic-Zornić H, Marinković D.* Bioethics in Serbia and the Oviedo convention and its additional protocols. Med Eth Bioet 2009; 16(Suppl): 28–9.
2. *Saver C.* When an MD has a substance abuse problem. OR Manager 2009; 25(2):19–20.
3. *Coomber S, Todd C, Park G, Baxter P, Firth-Cozens J, Shore S.* Stress in UK intensive care unit doctors. Br J Anaesth 2002; 89(6): 873–81.
4. *Charles R.* Making the Most of EBM. Health Manag Technol 2008; 29(12): 22–3.
5. *Petrini C, Gainotti S.* A personalist approach to public-health ethics. Bull World Health Organ 2008; 86(8): 624–9.
6. *Charlton BG.* Public health medicine-a different kind of ethics? J R Soc Med 1993; 86(4): 194–5.
7. United Nations 1992a. Rio Declaration on Environment and Development. 13 June 1992, U.N. Doc./CONF.151/ 5/Rev.1.
8. *Freer L.* Essay Wilderness Medicine and Creativity. Lancet 2006; 368: S44–5.
9. *Marks AR.* Physician-scientist, heal thyself... J Clin Invest 2007; 117(1): 2.
10. *North MA.* What it`s time to say goodbye. Healthc Financ Manage 2008; 62(4): 114–5.
11. *Guyotat J.* Personne, personnage et personnalité: un continuel vacillement. In: *Hervé C, Thomasma DC, Weisstub DN,* editors. Visions éthiques de la personne. Paris: L `Harmattan; 2001. pp. 63–72. (French)
12. *Galeazzi G.* Personalismo. Milano: Editrice Bibliografica; 1998. (Italian)
13. *Kant I.* The critique of practical reason. New York: Liberal Arts Press; 1956. p. 62–5.
14. *Roberts MJ, Reich MR.* Ethical analysis in public health. Lancet 2002; 359(9311): 1055–9.
15. *Strech D.* Evidence-based ethics – What it should be and what it shouldn't. BMC Med Ethics 2008; 9: 16.
16. *Nash DB, Quigley GD.* Looking forward: the end of autonomy. Headache 2008; 48(5): 719–24.
17. *Hurst SA, Perrier A, Pegoraro R, Reiter-Theil S, Forde R, Slowther AM,* et al. Ethical difficulties in clinical practice: experiences of European doctors. J Med Ethics 2007; 33(1): 51–7.
18. *DuVal G, Clarridge B, Gensler G, Danis M.* A national survey of U.S. internists´ experiences with ethical dilemmas and ethics consultation. J Gen Intern Med 2004; 19(3): 251–8.
19. *Asch DA, Jedrziewski MK, Christakis NA.* Response rates to mail surveys published in medical journals. J Clin Epidemiol 1997; 50(10): 1129–36.

Janković S. Vojnosanit Pregl 2011; 68(2): 185–187.

VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 **Beograd, Srbija**
Tel/faks: +381 11 2669689
vsp@vma.mod.gov.rs
vmavsp@hotmail.com

Poziv na reklamiranje u 2011. godini

U prilici smo da vam ponudimo mogućnost oglašavanja i reklamiranja proizvoda i usluga u časopisu „**Vojnosanitetski pregled**" (VSP). To je sigurno najbolji vid i najzastupljeniji način upoznavanja eventualnih korisnika sa vašim uslugama i proizvodima.

Časopis „**Vojnosanitetski pregled**", zvanični organ lekara i farmaceuta Vojske Srbije, naučno-stručnog je karaktera i objavljuje radove iz svih oblasti medicine, stomatologije i farmacije. Radove ravnopravno objavljuju stručnjaci iz vojnih i civilnih ustanova i iz inostranstva. Štampa se na srpskom i engleskom jeziku. Časopis izlazi neprekidno od 1944. godine do sada. Jedini je časopis u zemlji koji izlazi mesečno (12 brojeva), na oko 100 strana A4 formata, a povremeno se objavljuju i tematski dodaci (suplementi). Putem razmene ili pretplate VSP se šalje u 23 zemlje sveta. Radove objavljene u VSP-u indeksiraju: *Science Citation Index Expanded (SCIE)*, *Journal Citation Reports/Science Edition*, *Index Medicus (Medline)*, *Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO* (preko ove baze VSP je *on line* dostupan od 2002. godine u *pdf* formatu) i *Biomedicina Serbica*.

Cene reklama i oglasa u časopisu „Vojnosanitetski pregled" u 2009. godini su:

1.	Oglas u crno-beloj tehnici A4 formata za jedan broj	20 000,00 dinara
2.	Oglas u c/b tehnici A4 formata za celu godinu (11-12 brojeva)	200 000,00 dinara
3.	Oglas u boji A4 formata za jedan broj	35 000,00 dinara
4.	Oglas u boji A4 formata za celu godinu (11-12 brojeva)	330 000,00 dinara
5.	Oglas u boji na koricama K3 za jedan broj	50 000,00 dinara
6.	Oglas u boji na koricama K3 za celu godinu (11-12 brojeva)	455 000,00 dinara
7.	Oglas u boji na koricama K2 i K4 za jedan broj	55 000,00 dinara
8.	Oglas u boji na koricama K2 i K4 za celu godinu (11-12 brojeva)	530 000,00 dinara

Za sva objašnjenja, uputstva i ponude zainteresovani kontaktiraju redakciju časopisa „Vojnosanitetski pregled". Sredstva se uplaćuju na žiro račun kod Uprave javnih 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) na adresu: Vojnosanitetski pregled, Crnotravska 17, 11000 Beograd; tel/faks: 011 2669 689, e-mail: vsp@vma.mod.gov.rs ili vmavsp@hotmail.com

ISTORIJA MEDICINE UDC: 615.015.32(091)

Istorijski koreni homeopatije

History of homeopathy

Milan Crnobarić

Gradski zavod za gerontologiju, Beograd, Srbija

Ključne reči:
homeopatija; istorija medicine; lečenje, komplementarno; srbija.

Key words:
homeopathy; history of medicine; complementary therapies; serbia.

"Lekareva uzvišena i jedina misija je da povrati zdravlje bolesniku".

dr Samuel K. Hahnemann (1755–1843)

Uvod

Čini se da u razvoju medicinske nauke ništa više nije izazvalo toliko kontroverznih mišljenja i pozitivnih i negativnih kritika, koliko homeopatija. Osnovno pitanje koje je činilo srž dileme je da li ona stvarno deluje? Priznati australijski homeopata Paul Callinan [1] pokušao je da odgonetne ovu dilemu jednostavnom besedom: „Ako homeopatska medicina nije ništa drugo do li prevara, šarlatanstvo ili placebo, kao što većina protivnika tvrdi, tada je veliki broj kompetentno edukovanih homeopata i lekara, zajedno sa nebrojenim hiljadama praktičara laika, bio zaveden. Njihovi mnogobrojni pacijenti, uključujući mnoge vođe država i istaknute članove nekoliko evropskih kraljevskih obitelji, pali su kao žrtve najuspelije medicinske prevare ikad izvršene. U drugu ruku, ako je homeopatska medicina delotvorna, tada je po prvi put u više od sto godina zapadni svet na rubu razvoja potpuno novog sistema medicine…".

Tokom, gotovo, 200 godina postojanja, homeopatija je često bila predmet oštrih kritika i osporavanja. Umesto da bude pozdravljena kao mogućnost novog medicinskog pristupa ka postizanju boljeg zdravlja za sve, bila je često ignorisana i, u velikoj meri, od strane stručne javnosti sistematski potiskivana. Danas, na početku 21. veka, mnogobrojna istraživanja, kao i pritisak javnosti i zainteresovanih pacijenata, uticali su da se i najistrajniji protivnici povuku ili suzdrže od oštre i neargumentovane kritike [2–5].

Homeopatija zaslužuje da bude prezentovana i saznajno približena lekarskoj struci kao poseban pristup dijagnostici i lečenju. Saznanja o nastanku, razvoju, kao i istorijskim i filozofskim korenima čine je po mnogo čemu posebnom.

Homeopatija – „Usudi se da budeš mudar" (*Aude Separe*)

Zainteresovanost za homeopatiju rasla je uporedo sa njenim razvojem, a shvatanje i poimanje se razlikovalo kod njenih pristalica i praktičara, kod klasičnih lekara, kao i kod široke javnosti. Nije bilo retko da se među samim pristalicama i učenicima homeopatije ona tumači kao nekonvencionalno lečenje ili isceliteljstvo. U ovom kontekstu homeopatija je posmatrana kao suprotnost klasičnoj medicini i njena negacija, što je predstavljalo pogrešan i isključiv pristup. Naime, egzaktne homeopate danas jesu, pre svega, vrsni lekari i poznavaoci klasične medicine sa ovladanim saznanjima o osnovnim principima homeopatskog lečenja.

Ne smemo prenabregnuti ni činjenicu da mnoga značajna imena u istoriji homeopatije i njenom razvoju nisu bili medicinski edukovani ili, barem, to nisu bili po svojoj osnovnoj opredeljenosti. Spomenimo samo neka od njih. George Vithoulkas, po svom osnovnom obrazovanju inženjer, ali po svom delu predani homeopata, postaje 1996. godine laureat alternativne Nobelove nagrade. Jan Scholten, Holanđanin, studirao je hemiju i filozofiju, da bi se potom i medicinski edukovao. Ipak, po njegovim ličnim iskazima, a i po kapitalnim delima koje je objavio, ostao je hemičar [6].

Zainteresovanost savremene medicinske nauke za homeoptaiju ne iscrpljuje se samo u dokazima o njenom delovanju, već izrasta na potrebama uvođenja novih efikasnijih pristupa u lečenju pacijenata. Potrebno je imati na umu da su razvoj medicinskih tehnologija i usavršavanje medicinskih specijalizacija doveli do dominacije parcijalizovanih, usko specijalističkih pristupa lečenju organa, odnosno simptoma, sa nizom negativnih implikacija. Potreba za primenom holističkog pristupa obolelom, posmatranje i uvažavanje individualnosti i posebnosti svakog pacijenta, poslednjih decenija sve više nalazi pristalica u medicinskoj nauci i praksi. U tom kontekstu, holistički pristup obolelom, kao osnova homeopatskog pristupa lečenju, podstakao je sve veću zaintereso-

Correspondence to: Milan Crnobarić, Ul. Braće Jerković 99, 11 000 Beograd, Srbija. Tel.: +381 11 2497 293; +381 63 12 18 505.
E-mail: IGHTC02@beotel.rs

vanost medicinske struke za uvođenjem i priznavanjem homeopatije [7–11].

Proces integracije homeopatije u redovne sisteme zdravstvene zaštite i definisanje zakonskih okvira njene primene u većini zemalja počinju 70-tih godina prošlog veka i, generalno, ovi procesi teku sporo. Razlozi su mnogobrojni. Može se pretpostaviti da jedan od latentnih i dominantnih razloga jeste i neprofitabilnost homeopatskih lekova i, stoga, nezainteresovanost farameceutske industrije za ulaganje u istraživanja homeopatskih terapija i podršku u proizvodnji homeopatskih lekova.

I dok u stručnoj javnosti homeopatija i dalje ima različite nivoe poverenja, u širokoj javnosti homeopatija uživa veliku popularnost. Ovakva popularnost temelji se na zabeleženim iskustvima uspešnog lečenja, posebno u slučajevima pojave velikih epidemija (Kolera i tifus 30-tih godina XIX veka). Pacijenti u holističkom i individualnom pristupu, koji čini temelj homeopatskog lečenja, vide prvu i najznačajniju prednost nad klasičnom medicinom koja ima parcijalizovan pristup oboljenju. Postoje situacije u kojima je poverenje običnog sveta u homeopatiju neograničeno i isključivo, pa se zanemaruju svi ostali aspekti klasične medicine. Ovakav isključiv izbor može dovesti do fatalnog ishoda i nije prihvatljiv. Naravno, nije retko da se u široj javnosti za homeopatiju vežu nerealni zahtevi. Medicinska homeopatija, zaista, nije „medicina vere“, kao ni nadrilekarstvo, ni isceliteljstvo.

Istorijski razvoj homeopatije

Homeopatija (grčka reč: *homois* = slično i *pathos* = patnja, bolest) je „metoda lečenja lekovima, do kojih se dolazi pomoću tačnog ispitivanja njihovog dejstva na zdravim osobama, a primenjuju se na osnovu individualnih simptoma pacijenta po principu sličnosti“ – definicija iz *Curriculum*-a Nemačkog centralnog udruženja homeopata [2]. Drugim rečima, homeopatija se temelji na lečenju upotrebom potenciranih lekova koji su prethodno ispitani na zdravim dobrovoljcima i koji su doveli do sličnih simptoma koji se leče kod obolelih. Glavni principi su zakon sličnosti (slično se sličnim leči); zakon eksperimentalnog ispitivanja (pruving); zakon primene jednog leka; zakon primene minimalne doze; zakon dinamizacije homeopatskog leka (potenciranje); zakon pravca i smer izlečenja (Heringov zakon); doktrina mijazmi i princip vitalne sile (dinamis). U osnovi homeopatskog pristupa lečenju jeste totalitet čoveka, ne simptom, ne organ, već totalitet simptoma, kao i individualni pristup dijagnostikovanju i lečenju [12–18].

Utemeljivačem homeopatije smatra se dr Christian Friedrich Samuel Hahnemann (1755–1843), nemački lečnik i hemičar, vrstan botaničar i prevodilac. Postavio je osnovne principe i filozofiju homeopatije u svom čuvenom delu „Organon – umetnost lečenja“, koje se, među pristalicama homeopatije smatra „homeopatskom Biblijom“.

Ovaj nemački lekar bio je uzdizan, potom osporavan, kažnjavan, ali i privilegovan od najviših društvenih, političkih i naučnih struktura svog vremena. Njegova životna i profesionalna biografija sa mnogobrojnim usponima i padovima kao da se preslikala na 200 godina dug razvojni put homeopatije, isto tako obeležen njenim naizmeničnim priznavanjem, razvojem i prihvatanjem, zatim osporavanjem i padovima.

Dr Hahnemann od najranijih dana pokazivao je veliko interesovanje za botaniku i prirodu. Tokom studija medicine paralelno se usavršavao u oblasti botanike, hemije i stranih jezika. Na samom početku svoje lekarske karijere iskazao je nezadovoljstvo dominacijom teorije i nedostatkom praktične obuke u medicini, kao i nezadovoljstvo primenom agresivnih metoda lečenja toga vremena.

Krajem XVIII veka njegovo profesionalno i životno sazrevanje obeležila su lutanja od lekarskog praktikovanja, preko prevođenja mnogobrojnih hemijskih i farmaceutskih dela, do eksperimentisanja u oblasti hemije. Gotovo je izvesno da je kroz svoj rad i prevodilačku delatnost dolazio u kontakt sa alhemijskim i hermetičkim spisima. Njegovo profesionalno sazrevanje obeleženo je i snažnim uticajem filozofije Kanta i Schellinga i „uvođenje“ nemačkog idealizma u tumačenje zdravlja i bolesti. U njegovoj životnoj i profesionalnoj biografiji značajan pečat ostavili su i susreti sa „slobodnim zidarima“ i masonskim pokretom.

Iskustvo u lečenju, poznavanje botanike i hemije, kao i proučavanja starih i stranih medicinskih tekstova, rezultiralo je Hahnemannovim postavljanjem osnova homeopatije pred sam kraj XVIII veka i objavljivanjem prvog izdanja čuvenog „Organona“ 1810. godine (naziv originala: *Organon der Heilkunst*) u kom je detaljno predstavio koncept homeopatije i njeno učenje o bolestima.

Nakon objavljivanja prvog izdanja „Organona“ koje je unelo „revoluciju u sagledavanju prirode bolesti kod čoveka“, dr Hahnemann je započeo akademsku karijeru kao profesor na lajpciškom univerzitetu. Iako su njegova predavanja izazvala veliko interesovanje, inovativnu filozofiju nove medicine odlučno je odbacilo društvo lekara tog doba [13].

Uprkos osporavanju i kritikama, dr Hahnemann bio je istrajan u nameri da dokaže prednosti homeopatskih lekova posvetivši se daljem eksperimentisanju, doradama „Organona“ (1818, 1824, 1829. i 1833. objavljeno II, III, IV i V izdanje) i povremeno lekarskoj praksi. Tridesetih godina XIX veka zahvaljujući uspesima u lečenju epidemija kolere u Nemačkoj (1831), dr Hahnemann i homeopatija postaju poznati širom Evrope.

Velika Britanija bila je među prvim evropskim zemljama u koju je stigla homeopatija i to zahvaljujući interesovanjima kraljevske porodice za homeopatsko lečenje. Za razvoj i promociju homeopatskog lečenja u kraljevskoj Engleskoj zaslužne su, pre svega, bliske kolege dr Hahnemanna, Dr Frederich Farter Harvey Quin (1799–1878), Dr Paul Curie (1799–1853), Mr William Leaf (1790–1874) i dr. Godine 1840. osnovano je Britansko homeopatsko društvo sa 10 članova, a daljem razvoju doprinela su velika britanska imena u ovoj oblasti kao što su: Dr Thomas Skinner (1825–1906), Dr James Compton Burnett (1840–1901) i Dr John Henry Clarke (1853–1931) [4].

Tokom XIX veka homeopatija vrlo brzo nalazi svoje pristalice i u SAD, gde doživljava munjevit uspon. Na prvom mestu za to su odgovorni dr Constantine Hering (1800–1880) pionir homeopatije u SAD i prvi predsednik Američkog in-

stituta za homeopatiju (*American Institute of Homeopathy*), a zatim i dr James Tyler Kent (1849–1916), poznat po izradi kompleksnog repertorijuma.

Nakon ogromnog uspona homeopatije tokom XIX veka, usledio je njen pad pred sam kraj istog veka. Dvadesetih godina XX veka braća Villiam i Oscar Boericke uspevaju da ožive interesovanje široke i stručne javnosti za homeopatiju. Villiam Boericke zaslužan je za objavljivanje poslednjeg šestog izdanja „Organona“ 1921. godine na engleskom jeziku. Istovremeno, za objavljivanje VI izdanja na nemačkom jeziku zaslužan je Richard M. Haehl (1873–1932). Finalno izdanje završeno je neposredno pre nego što je dr Hahnemnn umro 1843. godine. Sam autor smatrao je da je publikovanje VI izdanja „Organona“ potrebno odložiti „još nekoliko godina kada homeopatija ne bude u krizi“ i ostavio svojim nasledницima da to učine nakon njegove smrti. Bio je svestan već postojećeg razdora u samim homeopatskim krugovima zbog visokih potencija i posološkog pristupa uzimanju lekova („plusiranje“ i sekvencionalno propisivanje). Originalno veliko delo „Organon der Heilskunt“ počiva danas u Robert Boschovom Institutu istorije medicine u Štutgardu [4].

Kraj života dr Hahnemann dočekao je u Parizu gde se i pored duboke starosti bavio lekarskom praksom i primao pacijente i dovršavao šesto izdanje „Organona“. Onim francuskim lekarima koji su se suprostavili pridošlici prebacujući mu protekciju, tadašnji ministar kulture Guizot saopštio je: „Hahnemann je naučnik sa velikim zaslugama. Nauka mora biti slobodna za sve. Ako je homeopatija zabluda ili sistem bez sadržaja, onda će sama propasti, ukoliko predstavlja napredak, razviće se i pored naših mera zaštite... [2].

Ono što Hahnemann-ovu homeopatiju čini posebnom jesu atributi „umetnosti“ i „filozofije“ lečenja. Za ovog „velikog majstora umetnosti lečenja“ terapija je bila efektna samo onda kada je uključivala inteligentno posmatranje odrednica pojedinih simptoma bolesti i nije se orijentisala samo na njihovo pretpostavljeno uklanjanje. Hahnemann-ov terapijski ideal bio je da homeopatija treba ne samo da ukloni simptome bolesti, već da postigne i to da pacijent bolje shvati samog sebe.

U osnovi holističkog pristupa homeopatskog lečenja, takođe, stoji činjenica da UM igra značajnu ulogu u nastanku i modulaciji patoloških procesa, bar isto koliko i uticaj spoljne sredine, i da naš indvidualni, genetikom, konstitucijom i psihofizičkim reakcijama uslovljen odgovor na ove uticaje može da deluje na progresiju bolesti i na izlečenje. U homeopatiji se to naziva „životni princip ili životna sila“, što je samo drugo ime za individualni odgovor [6, 11].

Bez obzira na sve kontroverze, homeopatija, i dalje predstavlja veliki izazov za naučnike. Lekovi koji su toliko rastvoreni i potencijalizovani, da u sebi praktično ne sadrže ni traga osnovne lekovite supstance, često izazivaju veliku skeptičnost. Mnoga važna pitanja do danas nisu u potpunosti razjašnjena, ali homeopatija ni u kom slučaju nije naučno opovrgnuta.

Vreme je na strani homeopatije. Homeopatija, kao ozbiljna komplementarna medicinska grana, više nego alternativna medicina, ima iskustvo i saznanje koje može da ponudi rešenja tamo gde ih savremena medicina nema, ali i da bude svesna svog opsega i mogućnosti kao i svaka racionalna terapijska disciplina.

Homeopatija u Srbiji

Postoje indicije da je u XIX veku dr Laza Lazarević primenjivao neke od homeopatskih lekova, što nije pouzdano potvrđeno [3, 19]. Na našim prostorima homeopatija se prvi put pominje 1941. godine u delu „Božanstvena medicina“ dr Petra Stankovića. Šezdesetih godina XX veka, homeopatija je prvi put adekvatno navedena u poznatom udžbeniku o farmakoterapiji, „Lečenje biljem“ profesora Jovana Tucakova, kao metod za korišćenje lekovitih sredstava načinjenih od bilja. Prvi homeoptski priručnik kod nas objavljen je 1995. godine, autora prof. dr Miloša Popovića.

Sledili su i drugi pionirski, ali značajni radovi domaćih autora. Dr Ljubica Raković-Savčić sa grupom autora piše „Homeopatija-medicina o kojoj se malo zna“, 1998 godine [17]. Zatim rad prof. dr Aleksandra Krstića „Homeopatija i zdravlje. Priručnik za samopomoć, uzajamnu pomoć u lečenju ljudi“, izdat je 2000 godine [18]. Slede i brojni prevodi na srpski jezik dela stranih autora.

U Novom Sadu 1997. godine, uz pomoć „Fonda za otvoreno društvo“, londonski Institut za klasičnu homeopatiju, uz međunarodnu finansijsku pomoć, organizovao je prvu školu klasične homeopatije i u istom mestu osnovano je prvo Udruženje za klasičnu homeopatiju „Hahnemann“ [3].

U martu 2002. godine osnovana je Sekcija za homeopatiju Srpskog lekarskog društva, kao strukovna organizacija koja okuplja lekare, stomatologe, farmaceute i druge članove bio medicinske struke, koji primenjuju homeopatske metode lečenja ili se bave naučnoistraživačkim radom u oblasti homeopatije. Sekcija je, prvenstveno, osnovana da bi se poboljšao stručni rad na polju homeopatije. Sekcija za homeopatiju primljena je u Međunarodno društvo lekara homeopata (LMHI) i Evropski komitet za homeopatiju (ECH) [3].

Izmenama zakonske regulative 2005. godine regulisani su uslovi za praktikovanje tradicionalnih medicinskih sistema, u koje spada i homeopatija. Decembra 2007. godine doneta je uredba Ministarstva zdravlja Srbije kojom su regulisani propisi za izdavanje dozvola za rad u oblasti tradicionalne medicine, uključujući i homeopatiju. Tokom 2008. i 2009. godine, Ministarstvo zdravlja Srbije izdalo je i prve dozvole za rad. Homeopatija je na taj način konačno integrisana u sistem zdravstvene zaštite u Srbiji i danas okuplja veliki broj pristalica i svojih učenika.

L I T E R A T U R A

1. *Callinan PM, Hom ND*. How does homeopathy work? Available from: http://www.marlev.com/howitworks.htm
2. *Bleul G*. Weiterbildung Homöopathie. Deutscher Zentralverein homöopathischer Ärzte. In: *Band A*, editor. Grundlagen der homöopathischen Medizin. Stuttgard: Sonntag Verlag; 1999.

3. Section of Homeopathy the Serbian Medical SocietyHistory of homeopathy in Serbian. Available from: zdravljenad-lanu.rs/alternativna-medic (Sebian)
4. *Morrell P.* A brief history of British lay homeopathy. Available from: http://www.homeoint.org/morrell/articles/pm_lay.htm
5. *Allen HC.* Keynotes and characteristics with comparisons of some of the leading remedies of the materia medica. India, New Delhi: B Jain Publishers Pvt Ltd; 2008.
6. *Vithoulkas G.* Homeopathy – medicine for new millenium. Sarajevo: Advaita; 2007. (Croatian translation)
7. *Bleul G.* Weiterbildung Homöopathie. Deutscher Zentralverein homöopathischer Ärzte. In: *Band B,* editor. Die homöopathische Fallaufnahme (Anamnese). Stuttgard: Sonntag Verlag; 2001.
8. *Bleul G.* Weiterbildung Homöopathie. Deutscher Zentralverein homöopathischer Ärzte. In: *Band C,* editor. Arzneifindung- Einführung in die chronischen Krankheiten. Stuttgard: Sonntag Verlag; 2002.
9. *Rosenbaum P, Waise-Prieven SI, Schunemann C.* Elaps in advanced pathology - a case study. Homeopathy 2004; 93: 51–3.
10. *Hafner S.* Ophidia in homeopathy. Belgrade: Udruženje za unapređenje i širenje klasične homeopatije „SIMILLIMUM"; 2009. (Serbian)
11. *Julian W.* The faces of homeopathy. Tawa, New Zealand: Great Auk Publishing; 1999. p. 30–4.
12. *Popović M.* The first homeopathie manual. Belgrade: Savremena administracija; 1995. (Serbian)
13. *de Schepper L.* Hahnemann Revisited: A Textbook of Classical Homeopathy for the Professional. Sante Fe: Full of Life Publishing; 1999.
14. *Roberts E.* Homeopathy: Principles and Practice. London: Churchill Livingstone, Elsevire; 1988.
15. *Vithoulkas G.* Homeopathy science. Sarajevo: Advaita; 2005. (Serbian)
16. *Kent JT.* Lectures on homeopahty as philosophy. Belgrade: Draslar partner; 2005. (Serbian)
17. *Raković-Savčić Lj.* Homeopathy – a medicine we know little about. Profilaksa 1998; 2: 45–52. (Serbian)
18. *Krstić A, Popadić J, Petrovački B.* Homeopathy and health – a manual for selfhelp and mutual help in human treatment. Belgrade: Mol; 2000. (Serbian)
19. *Bolbođevski S, Brankov-Pešić B, Raković-Savčić Lj.* Treatment by homeopahty. Belgrade: Jovan; 2002. (Serbian)
20. *Bibić-Bajić Lj.* Homeopathy for everyone. Belgrade: Autorsko izdanje; 2007. (Serbian)

Primljen 24. III 2010.
Revidiran 10. IX 2010.
Prihvaćen 8. X 2010.

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 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. **Od januara 2011. godine primaće se samo radovi napisani na engleskom jeziku.**

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

U VSP-u se objavljuju **uvodnici**, **originalni članci, prethodna** ili **kratka saopštenja**, revijski radovi tipa **opšteg pregleda** (uz uslov da autori navođenjem najmanje 5 autocitata potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu), **aktuelne teme** ili **metaanalize**, **kazuistika**, članci iz **istorije medicine**, lični stavovi, naručeni komentari, pisma uredništvu, izveštaji sa naučnih i stručnih skupova, prikazi knjiga, referati iz naučne i stručne literature i drugi prilozi. Radovi tipa originalnih članaka, prethodnih ili kratkih saopštenja, metaanalize i kazuistike objavljuju se uz apstrakte na srpskom i engleskom jeziku.

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 prilozima); 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" (očišćenoj od „virusa“) ili na kompakt 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/recenzenta. Primedbe i sugestije urednika/recenzenata dostavljaju se autoru radi konačnog oblikovanja. Otisak članka šalje se prvom autoru na korekturu, koji treba vratiti u roku od pet dana. Rukopisi radova prihvaćenih za štampu ne vraćaju se autoru.

Priprema rada

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

1. ***Naslovna strana***

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

2. ***Apstrakt i ključne reči***

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

3. ***Tekst članka***

Tekst sadrži sledeća poglavlja: **uvod**, **metode**, **rezultate** i **diskusiju**. **Zaključak** može da bude posebno poglavlje ili se iznosi u poslednjem pasusu diskusije. U **uvodu** ponovo napisati naslov rada, bez navođenja autora. Navesti hipotezu (ukoliko je ima) i ciljeve rada. Ukratko izneti razloge za studiju ili posmatranje. Navesti samo strogo relevantne podatke iz literature i ne iznositi opširna razmatranja o predmetu rada, kao ni podatke ili zaključke iz rada o kome se izveštava.

Metode. Jasno opisati izbor metoda posmatranja ili eksperimentnih metoda (ispitanici ili eksperimentne 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, n a v o d i s e p r v i h š e s t i dodaje et al. Svi podaci o citiranoj literaturi moraju biti t a č n i . 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:

Đurović 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 Đ*, 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.

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

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 objašnjavanje 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 pregled (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. Original articles, short communications, meta-analyses and case reports are published with abstracts in both English and Serbian.

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***

a) The title should be concise but informative. Subheadings should be avoided;

b) full name of each author;

c) 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, metanalyses 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. S t r u c - t u r e d abstract should contain typical subtitles: *background/aim, methods, results* and *conclusion*. The abstract for metaanalyses and obrginal 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 approvement of the Ethnics Committe for the tests in humans and enimals.

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, TrajkovD, Efinska-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: Lippincot, Williams and Wilkins; 2001. p. 413-28.

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@EUnet.rs
vmavsp@hotmail.com

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva.

Godišnja pretplata za 2011. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljane 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 (pretplate).
3. Virmanom po prijemu profakture.

Datum _____	Potpis _____

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

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva.

Godišnja pretplata za 2011. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljane 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 (pretplate).
3. Virmanom po prijemu profakture.

Datum _____	Potpis _____