

YU ISSN 0042-8450

ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

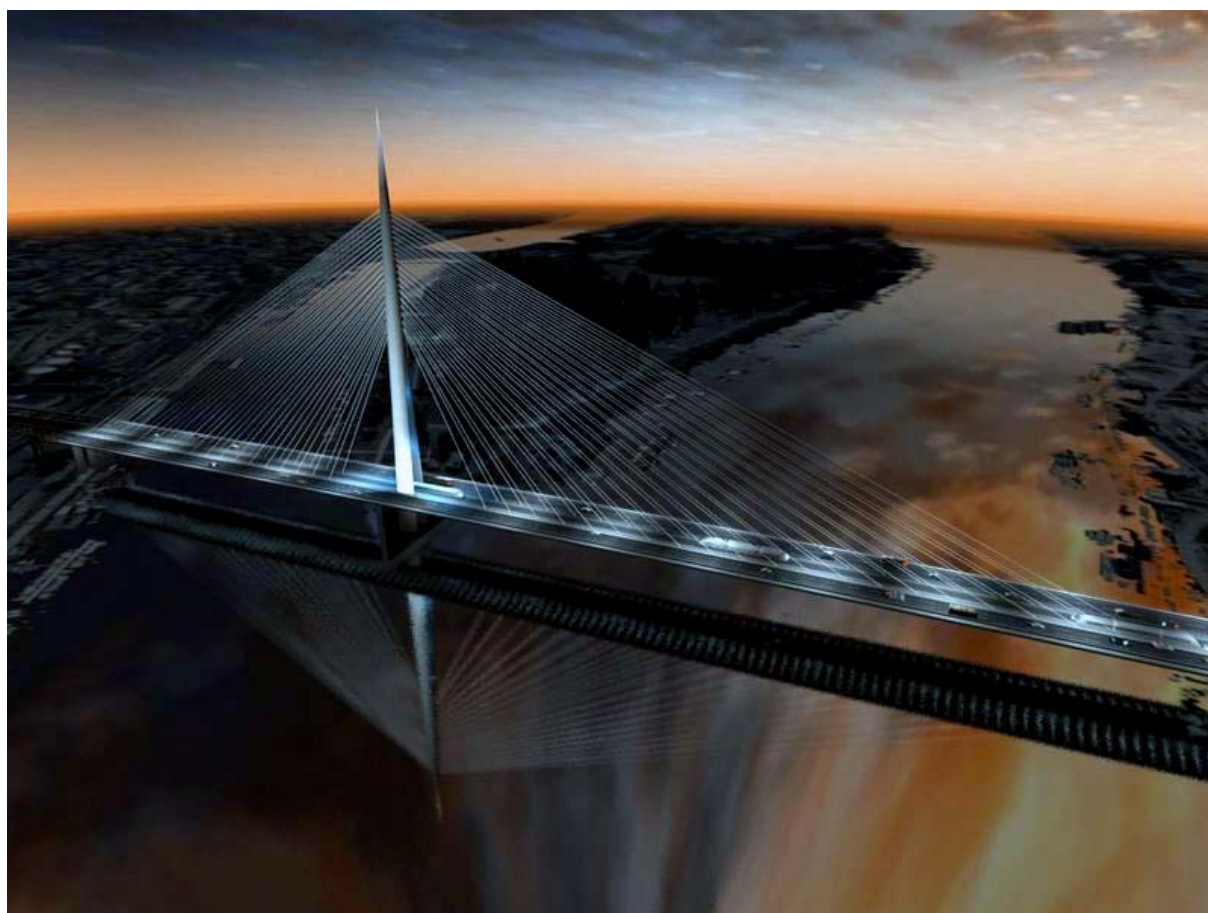
Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије

Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia



Vojnosanitetski pregled

Vojnosanit Pregl 2012; January Vol. 69 (No. 1): p. 1-134.



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. med. **Boris Ajdinović**, MD, PhD
prof. dr sc. pharm. **Mirjana Antunović**
prof. dr sc. med. **Dragan Dinčić**, puk.
prof. dr sc. med. **Zoran Hajduković**, puk.
dr **Mladen Milivojević**, puk.
prof. dr sc. med. **Marijan Novaković**, brigadni general
prof. dr sc. med. **Zoran Popović**, puk.
prof. dr sc. med. **Predrag Romić**, puk.
prim. dr **Stevan Sikimić**, puk.
doc. dr **Veljko Todorović**, brigadni general (predsednik)

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**, brigadni general
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**
prof. dr sc. med. **Slobodan Obradović**, potpukovnik
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 Štefanović**, puk.
prof. dr sc. med. **Vesna Šuljagić**
prof. dr sc. stom. **Ljubomir Todorović**
prof. dr sc. med. **Milan Višnjjić**
prof. dr sc. med. **Slavica Vučinić**

Tehnički sekretari uređivačkog odbora:

dr sc. Aleksandra Gogić, dr Snežana Janković

REDAKCIJA

Glavni menadžer časopisa:
dr sc. Aleksandra Gogić

Stručni redaktori

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

Tehnički urednik: Milan Perovanović

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

Korektori: Ljiljana Milenović, Brana Savić

Kompjutersko-grafička obrada:
Vesna Totić, Jelena Vasilj, Snežana Čujić



Adresa redakcije: Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Cmotravska 17, poštanski fah 33-55, 11040 Beograd, Srbija. Telefoni: glavni i odgovorni urednik 3609 311, glavni menadžer časopisa 3609 479, pretplata 3608 997. Faks 2669 689. E-mail (redakcija): vsp@vma.mod.gov.rs

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 Medicina 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.

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. **Boris Ajdinović**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Mirjana Antunović**, BPharm, PhD
Col. Assoc. Prof. **Dragan Dinčić**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Zoran Hajduković**, MD, PhD
Col. **Mladen Milivojević**, MD
Brigadier General Assoc. Prof. **Marijan Novaković**, MD, PhD
Col. Prof. **Zoran Popović**, MD, PhD
Col. Prof. **Predrag Romić**, MD, PhD
Brigadier General Assist. Prof. **Veljko Todorović**, MD, PhD
(Chairman)

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
Brigadier General Assoc. Prof. **Radoje Čolović**, MD, PhD, MSAAS
Col. Assoc. Prof. **Aleksandar Đurović**, MD, PhD
Assoc. 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
Assoc. Prof. **Gordana Mandić-Gajić**, MD, PhD
Col. Assoc. Prof. **Dragan Mikić**, MD, PhD
Prof. **Darko Mirković**, MD, PhD
Assoc. Prof. **Slobodan Obradović**, MD, PhD
Prof. **Miodrag Ostojić**, MD, PhD, MSAAS
Prof. **Predrag Peško**, MD, PhD, FACS
Prof. **Đorđe Radak**, MD, PhD, MSAAS
Col. Prof. **Ranko Raičević**, MD, PhD
Col. 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

Main Journal Manager

Aleksandra Gogić, PhD

Editorial staff

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

Technical editor

Milan Perovanović

Proofreading

Ljiljana Milenović, Brana Savić

Technical editing

Vesna Totić, Jelena Vasilj, Snežana Čujić



Editorial Office: Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33–55, 11040 Belgrade, Serbia. Phone: Editor-in-chief +381 11 3609-311; Main Journal Manager +381 11 3609-479; Fax: +381–11–2669–689; E-mail: vsp@vma.mod.gov.rs
Papers published in the Vojnosanitetski pregled are indexed in: Science Citation Index Expanded (SCIE), Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Contents are published in *Giornale di Medicina Militare* and *Revista de Medicina Militara*. Reviews of original papers and abstracts of contents are published in *International Review of the Armed Forces Medical Services*.

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



SADRŽAJ / CONTENTS

UVODNIK / EDITORIAL

Silva Dobrić

Nova godina – novi izazovi

The New Year – new challenges 5

ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

Jelena Sente, Dragoslav Jakonić, Miroslav Smajić, Ilona Mihajlović, Goran Vasić, Romana Romanov, Lela Marić

Redukcija juvenilne gojaznosti programiranim fizičkim vežbanjem i kontrolisanom ishranom
Reduction of juvenile obesity by programmed physical exercise and controlled diet 9

Agima Ljaljević, Snežana Matijević, Nataša Terzić, Jasmina Andjelić, Boban Mugoša

Značaj održavanja oralne higijene za zdravlje usta i zuba
Significance of proper oral hygiene for health condition of mouth and teeth 16

Ana Antić, Zoran Stanojković, Lana Mačukanović-Golubović, Marija Jelić

Ispitivanje faktora koagulacije u zamrznutoj svežoj plazmi inaktivisanoj primenom riboflavina i ultravioletnog zračenja
Evaluation of coagulation factors in fresh frozen plasma treated with riboflavin and ultraviolet light 22

Miodrag Golubović, Bogoljub Mihajlović, Pavle Kovačević, Nada Čemerlić-Adjić, Katica Pavlović, Lazar Velicki, Stamenko Šušak

Postoperativne neletalne komplikacije nakon operacije na otvorenom srcu
Postoperative nonlethal complications following open heart surgery 27

Aleksandra Nikolić, Ljiljana Jovović, Slobodan Tomić, Milan Vuković

Left ventricular noncompaction: clinical-echocardiographic study
Kliničko i ehokardiografsko ispitivanje bolesnika sa nedovoljno formiranim miokardom leve komore.... 32

Dragana Stamatović, Bela Balint, Ljiljana Tukić, Marija Elez, Olivera Tarabar, Milena Todorović, Biljana Todorović-Živanović, Gordana Ostojić, Željka Tatomirović, Slobodan Marjanović, Milomir Malešević

Allogeneic stem cell transplant for chronic myeloid leukemia as a still promising option in the era of the new target therapy
Alogena transplantacija matičnih ćelija u lečenju hronične granulocitne leukemije kao još uvek prihvatljiv pristup u eri nove ciljane terapije..... 37

Željko Jadranin, Vesna Šuljagić, Veljko Todorović, Miroljub Trkuljić, Dušan Vučetić

Zastupljenost rizičnog ponašanja za HIV/AIDS i druge seksualno prenosive infekcije u vojnoj populaciji Srbije
HIV/AIDS and other sexually transmitted infections among military members of the Armed Forces of Serbia 43

Andjelka Hedrih, Vladimir Hedrih

Attitudes and motives of potential sperm donors in Serbia
Stavovi i motivi potencijalnih davalaca sperme u Srbiji 49

OPŠTI PREGLED / GENERAL REVIEW

Dragan Djordjević, Maja Šurbatović, Djordje Ugrinović, Sonja Radaković, Jasna Jevdjić, Nikola Filipović, Predrag Romić, Duško Jovanović

Novi aspekti patofiziologije sepse kod kritično obolelih
New aspects of sepsis pathophysiology in critically ill 58

AKTUELNA TEMA / CURRENT TOPIC

Sladjana Pavlović, Nemanja Zdravković, Gordana Radosavljević, Nebojša Arsenijević, Miodrag L. Lukić, Ivan Jovanović

Interleukin-33/ST2: nov signalni put u imunosti i imunopatologiji
Interleukin-33/ST2: a new signaling pathway in immunity and immunopathology 69

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

Branislava Glišić, Bojana Knežević

Prikaz bolesnika sa dugotrajnom remisijom reumatoidnog artritisa posle jednog ciklusa rituksimaba
The long-term remission of rheumatoid arthritis with a single cycle of rituximab 78

Dragan V. Ilić, Ljiljana S. Stojanović

Application of radiovisiography (digital radiology) in dental clinical practice
Primena radiovizigrafije (digitalne radiologije) u stomatološkoj kliničkoj praksi 81

Sonja Cekić, Dijana Risimić, Ivan Jovanović, Jasmina Djordjević Jocić

Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy
Idiopatska polipoidna horoidalna vaskulopatija 85

Ivan Marjanović, Miodrag Jevtić, Sidor Mišović, Momir Šarac

Elektivna rekonstrukcija aneurizme torakoabdominalne aorte tipa IV transabdominalnim pristupom
Elective reconstruction of thoracoabdominal aortic aneurysm type IV by transabdominal approach 90

IN FOCUS / U FOKUSU

Božidar Banović, Željko Bjelajac

Traumatic experiences, psychophysical consequences and needs of human trafficking victims
Traumatska iskustva, psihofizičke posledice i potrebe žrtava trgovine ljudima 94

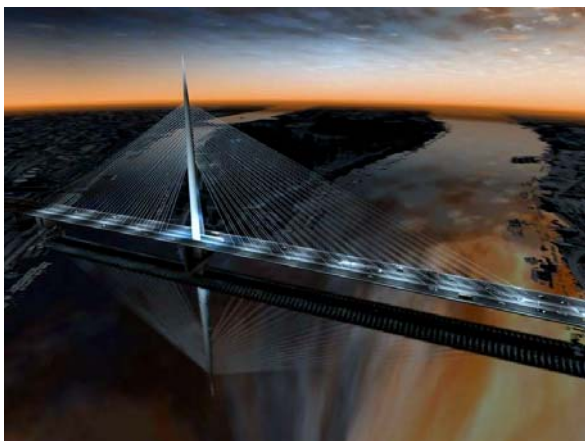
MEETING REPORT / IZVEŠTAJ SA STRUČNOG SKUPA 98

INDEKS RADOVA ZA 2010. GODINU / INDEX OF ARTICLES OF THE VOL. 68 100

INDEKS AUTORA ZA 2010. GODINU / INDEX OF AUTHORS OF THE VOL. 68 118

INDEKS DESKRIPTORA ZA 2010. GODINU / INDEX OF DESCRIPTORS OF THE VOL. 68 125

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS 131



Velelepni, novi most, poznat i kao Most preko Ade, jedan od budućih simbola grada Beograda, biće svečano pušten u promet u novogodišnjoj noći kao najava novih uspeha u nastupajućoj godini.

A beautiful new bridge, known as the Bridge over Ada, one of the future symbols of the capital Belgrade, will be formally open to traffic at the New Year's night to announce new success in the forthcoming year.



Nova godina – novi izazovi

The New Year – new challenges

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije,
Beograd, Srbija

Uspeh uvek obavezuje da se, ako ne može još bolje, barem zadrži postignuto. Upravo zbog toga, uspeh, koliko god da donosi radost, ujedno i opterećuje jer nije uvek jednostavno ispuniti očekivanja, pogotovo u slučajevima kada krajnji ishod ne zavisi isključivo od vas. U ovakvoj situaciji nalazi se, trenutno, Izdavač, Uredništvo i Redakcija Vojnosanitetskog pregleda (VSP), svesni da se sada, posle dobijanja prvog impakt faktora, od časopisa očekuje da nastavi s uspesima, u prvom redu rastom vrednosti impakt faktora i, samim tim, boljim pozicioniranjem u grupi najboljih svetskih časopisa iz oblasti opšte i interne medicine u koju je svrstan. Pred nama je, dakle, veliki izazov, a kako ćemo izići na kraj sa njim, pokazaće vreme, odnosno sledeće izdanje *Journal Citation Report/ Science Edition*, glasila čuvenog Thomson Reuters – Institute for Scientific Information, u junu 2012. godine u kome će biti objavljene liste časopisa sa SCI liste sa pripadajućim novim impakt faktorima za 2011.

U očekivanju tog događaja, nastavljamo da i dalje radimo na unapređenju časopisa. Već od ovog broja prelazimo na sistem njegovog elektronskog uređivanja koje bi trebalo da omogući jednostavniju komunikaciju između autora i Redakcije časopisa sa jedne, kao i Redakcije i recenzentima sa druge strane. Detaljno objašnjenje elektronske dostave radova i načina praćenja „sudbine” rada koji je ušao u proces recenziranja, a potom i pripreme za štampu, dato je u prethodnom broju VSP (decembarски broj iz 2011), a nalazi se u i na sajtu časopisa (www.vma.mod.gov.rs/vsp), odakle se može slobodno preuzeti. Iskustva „velikh” svetskih časopisa sa ovakvim načinom prijema i obrade radova više su nego povoljna, u šta su se mogli uveriti i oni autori koji su već bili u prilici da na ovakav način podnose rukopise za objavljivanje u nekom inostranom časopisu. Nama u Redakciji VSP ovakav način komunikacije sa autorima i recenzentima značajno će olakšati svakodnevni rad, tim pre što već par godina ranije, praktično od 2008, od kada smo ušli u sistem praćenja *Science Citation Index Expanded* (SCIE) baze, tokom godine stigne preko 300 novih radova koje treba zavesti, uputiti recenzentima, vratiti autorima na korekcije, uz, ponekad, ponovljeni postupak recenziranja, što us-

Success always implies obligation to at least keep it if not try to reach even higher. That is the reason why success also pushes you up, no matter of the extent of happiness it brings you, since it is not easy to fulfill expectations, especially when a final outcome depends not exclusively upon yourself. That is the situation presently the Publisher, Editorial Board and the Editorial Staff of the *Vojnosanitetski pregled* (VSP) find themselves in fully aware that now, after obtaining the first impact factor, the Journal is expected to go on successfully: firstly to increase the value of impact factor, and in so doing to get a better position in the group of the best world's journals covering the field of general and internal medicine it has been classified to. Thus, we are facing a high challenge, but how we are going to meet that challenge only time will tell, that is the next issue of *Journal Citation Report/ Science Edition*, the newspaper of the famous Thomson Reuters – Institute for Scientific Information in June 2012 which will publish a list of journals from the SCI list with new applicable values of impact factors for the year 2011.

Anyhow, we go on improving the Journal while expecting the list. Thus, starting from this issue, we turn to the system of electronic editing which should ease communication between the authors and the Editorial Staff on the one side, as well as between the Editorial Staff and peer reviewers, on the other. A detailed instructions on electronic papers submission and on keeping informed on the 'fate' of a paper accepted for the procedure of peer reviewing and, then, editing before publishing was given in the previous issue of the VSP (December 2011). It could also be found and freely downloaded from www.vma.mod.gov.rs/vsp. The experience of the 'great' world's journals with this kind of paper submission and editing is more than satisfactory, also found out so by authors already submitted their manuscripts to international journals this way. To all the members of Editorial Staff of the VSP this way of communication with the authors and peer reviewers will significantly ease daily dealings with the papers, all the more so because since 2008, when the VSP entered the system of *Science Citation Index Expanded* (SCIE) basis the Editorial Staff has been receiving mote than

porava proces objavlivanja i stvara mogućnost da se napravi i poneki propust. Sistem elektronskog uređivanja časopisa otklanja mnoge od ovih nedostataka jer su neki postupci u sistemu potpuno automatizovani (npr. upozorenje recenzentima na rok do koga treba da predaju recenziju), pa će i vreme od prijema rada u Redakciju do rešavanja njegovog konačnog statusa (prihvaćen ili odbijen za publikovanje) biti znatno skraćen. Osim toga, u sklopu ovog sistema omogućeno je da svaki rukopis koji stigne u Redakciju bude proveren na eventualni plagijarizam ili autoplagijarizam, što će, svakako, uticati i na smanjenje takvih zloupotreba, ali i obeshrabiliti autore sklone takvoj vrsti nepoštenja u nauci. Brža obrada rukopisa, nadamo se, doprineće i bržem objavljivanju radova, ne samo u štampanom (papirnom) obliku, već i elektronski (*on-line first*) sa pripadajućim DOI brojem, tako da će ti radovi biti vidljivi i moći će se citirati i pre objavljivanja u štampanoj verziji časopisa. Tokom protekle godine već smo na taj način objavili četiri rada, a u 2012. biće ih, sigurno, mnogo više. Prednost će imati radovi koje recenzenti, kao izuzetne, predlože za publikovnje po prioritetu.

O novinama koje donosi ovakav način uređivanja časopisa biće u narednom periodu, svakako, više reči jer ćemo i mi iz Redakcije časopisa, kao i naši autori, mnoge stvari u vezi sa elektronskim uređivanjem časopisa savladavati „u hodu” i ta nova saznanja nastojaćemo da odmah podelimo sa svim korisnicima sistema, u prvom redu sa autorima i recenzentima.

Po običaju, na početku svake godine dobro je osvrnuti se na proteklu godinu da bi se videlo šta jeste, a šta nije urađeno, i da li ima pomaka u odnosu na prethodne godine. Već je spomenuto da je u poslednje tri godine broj pristiglih radova u Redakciju VSP premašio 300 na godišnjem nivou. Tokom 2010. godine, zaključno sa 15. decembrom taj broj iznosio je 340 a prošle 2011, 324, što je za oko 5% manje. Od tog broja, 250 je već u potpunosti prošlo recenzentski postupak, tokom koga je svaki treći rad odbijen. Ovaj podatak potvrđuje moju ličnu impresiju da su i sami recenzenti, posle uključenja VSP na SCIE listu postali kritičniji i zahtevniji nego pre, pa češće daju negativne recenzije. S obzirom na to da kao glavni i odgovorni urednik imam uvid u sve recenzije, moram istaći da tzv. negativne recenzije mogu biti od velike koristi autorima jer im ukazuju na greške i uče ih kako da poboljšaju svoj rad i učine ga prihvatljivim za publikovanje. Zbog toga, kritički intonirane recenzije imaju, itekako, značajno mesto u procesu naučne publicistike.

Prošle godine izišlo je 12 redovnih brojeva VSP sa preko 1 100 stranica. Objavljeno je ukupno 180 članaka iz različitih kategorija, kao i sedam prikaza knjiga (tabela 1). Ako se uzme u obzir da je 2010. godine objavljeno 166 radova (ne računajući prikaze knjiga i izveštaje sa stručnog skupa), onda je u 2011. taj broj premašen za 8,3%, što je pokazatelj nastojanja Redakcije VSP da što pre i u što većem broju objavi radove kod kojih je s uspehom okončan recenzentski postupak.

Među objavljenim radovima, po običaju, dominirali su oni iz kategorije *Originalni članci* (53,5%) i *Kazuistika*

300 scientific papers to be registered, sent to peer reviewers, sent back to the authors for being corrected, and, sometimes again to peer reviewers, which slows down the procedure of publishing and even makes it possible for some errors to creep in. The system of electronic journals editing eliminates numerous of these omissions since some procedures in the system are fully automated (ex., a warning on the end date for peer reviewers to submit reviews), so that the time lapse from paper receiving by the Editorial Staff to its final status (accepted for publishing or rejected) will be significantly shorter. In addition, within this system each paper will be checked for eventual plagiarism or auto-plagiarism, which will, of course, reduce such misconduct, and also discourage those prone to dishonesty and forgery in science. Faster manuscripts editing will contribute, we hope, to faster publishing of papers not only of hard (printing) copies, but also of electronic (on-line first) with the applicable DOI code, so that these scientific papers will be visible and available for citation even before printing. Within the past year we published 4 papers this way, so we are sure there will be more in 2012. Papers suggested by peer reviews as special ones will have priority for printing. More about innovations brought by electronic journal editing will be said in the period that follows since both Editorial Staff and authors will get to know more about it 'in passing' and make effort to share it with any users of the system, first of all with authors and peer reviews.

As usual, at the beginning of each year it is good to look back at the passed year to see what was and what was not done, and also to check if there is any shift made as compared with the previous years. As above mentioned, over the last 3 years the number of received papers passes 300 on yearly basis. Over 2010, to the 15th December inclusive, the number of the received papers was 340, and in 2011 it was 324, that is 5% less. Out of that number, 250 papers have already been peer-reviewed and every third paper rejected. This fact confirms my own impression that since the inclusion of the VSP into the SCIE list peer reviews themselves have become more critical and demandable than before with negative peer reviews more often. Considering that as the Editor-in-chief I have insight into each peer reviewing, I have to point out that negative peer reviews could have a great effect on the authors suggesting them their mistakes and teaching them how to improve their papers and make them more acceptable for publishing. So, critical reviews take, of course, a significant place in the procedure of assessing scientific publications.

Last year a total of 12 regular issues of the VSP were published counting more than 1,100 pages, 180 articles of various categories, as well as 7 book reviews (Table 1). Considering that in 2010 a total of 166 papers were published (not including book reviews and reports on the scientific meetings) then in 2011 that number was surpassed for 8.3% showing the effort made by the Editing Staff to publish papers with positive peer review as soon and in a greater number as it is possible.

The published scientific papers were, as usual, dominated by those of the category *Original articles* (53.5%),

Tabela 1/ Table 1

Kategorije i broj objavljenih članaka u Vojnosanitetkom pregledu u 2011. godini / Categories and number of articles published in the *Vojnosanitetski pregled* in 2011

Kategorija članka/ Category of an article	Članci/Articles	
	n	%
Uvodnik/ Editorial	8	4.5
Originalni članci/ Original articles	100	53
Opšti pregled/ General review	6	3
Aktuelna tema/ Current topic	10	5
Seminar praktičnog lekara/ Practical advice for physicians	2	1
Prikaz slučaja/ Case report	46	25
Istorija medicine/ History of medicine	5	3
Lični stav/ Personal view	1	0.5
Pismo uredniku/ Letter to the editor	2	1
Prikaz knjige/ Book review	7	4
Ukupno/ Total	187	100.0

(24,6%). Iako od početka 2011. godine primamo radove samo na engleskom jeziku, u prošloj godini ipak je nešto više od 50% objavljenih radova bilo na srpskom jeziku. To su radovi iz 2010. godine koji nisu bili recenzentski i redakcijski obrađeni u toku te godine, tako da su morali biti prebačeni za objavljivanje u 2011. godinu. Manji broj tih radova verovatno će se naći i u prvih nekoliko ovogodišnjih brojeva časopisa.

Slično kao i prethodnih godina, na stranicama prošlogodišnjeg volumena VSP-a bilo je objavljeno više radova autora iz tzv. civilnih zdravstvenih i akademskih institucija (70%) nego iz vojnih, što ne treba da čudi s obzirom na to da iz tih ustanova, uglavnom, i dolaze radovi u Redakciju našeg časopisa. Štaviše, ako se ovom broju dodaju i radovi koji su zajedničko delo autora iz civilnih i vojnih zdravstvenih ustanova, onda je učešće radova koji potiču samo iz vojnih institucija daleko manji, svega 16%. Ovo još jednom potvrđuje status VSP-a kao časopisa, ne samo lekara i farmaceuta Vojske Srbije, već čitave medicinske struke Srbije, ali i inostranstva, budući da poslednjih godina sve više radova dolazi iz zemalja u okruženju (Bosna i Hercegovina, Makedonija, Crna Gora, Hrvatska, Bugarska), ali i iz drugih zemalja Evrope, pa čak i sa drugih kontinenata. Nadamo se da će takvih radova biti sve više i da će VSP, u pravom smislu te reči, postati međunarodni časopis.

Još jednom želim da izrazim veliku zahvalnost svim članovima Uredništva i Redakcije časopisa, kao i našim uvažanim autorima i recenzentima, bez čijeg truda, sigurno, VSP ne bi bio ono što danas jeste – **međunarodno priznat časopis sa impakt faktorom.**

Koristim priliku da odam posebno priznanje i zahvalnost prof. dr Slobodanu Obradoviću, članu Uređivačkog odbora odbora VSP, koji je u 2010. godini izvršio recenzije za 25 radova i to u roku od najduže 7 dana od prihvatanja obaveze da ih recenzira. Zbog toga, prof. dr Slobodan Obradović s pravom zaslužuju da ponese titulu Recenzenta godine VSP za 2010. Na tome mu, u ime Redakcije časopisa, upućujem najiskrenije čestitke.

and Case reports (24.6%). Since the beginning of 2011 we have been accepting only papers in English language, yet in the past year more than 50% of the articles were in Serbian language. These were the papers from 2010 not peer reviewed nor edited for publishing in that year, thus left to be published in 2011. Less number of these papers, probably, will be published in a few first issues of the Journal this year.

Similar to previous years, the pages of the last year's VSP volume there were more papers of the authors from the so-called civil health and academic institutions (70%) than from the military ones which is no wonder since the papers mainly come from civil institutions. In addition, if to this number we add papers co-written by authors from both civil and military medical institutions, then the participation of papers from military institutions is far less – only 16%. Once again, this only confirms the position of the VSP as a journal not only of physicians and pharmacists of the Army of Serbia, but of the whole medical profession in Serbia, and also of foreign countries, taking into consideration that over the last years increasing number of papers come from neighboring countries (Bosnia and Herzegovina, Macedonia, Monte Negro, Croatia, Bulgaria), and other European countries, and even other continents. We hope to have more and more such papers making the VSP an international journal in the true sense of the word.

Let me once again express my deep gratitude to any members of the Editorial Board, Editorial Staff, as well as to our respected authors and peer reviews, without who, certainly, the VSP would not be what it is today - **an internationally recognized journal with an impact factor.**

Let me also take this opportunity to give a special recognition and gratitude to Prof. Dr. Slobodan Obradović, member of the Editorial Board, who in 2010 peer reviewed 25 papers mainly done in a 7-day period from receiving them. Due to that, Dr. Obradović is worthy of the title the Peer Reviewer of 2011. Sincere congratulations in the name of the Editorial Staff.

Tabela 2

Recenzenti Vojnosanitetskog pregleda u 2011. godini / Reviewers of the Vojnosanitetski pregled in 2011

Ajdinović Boris	Hajduković Zoran	Magić Zvonko	Pavlović Milorad	Šćepan Ivana
Aleksić Dragan	Hrvačević Rajko	Mačvanin Nada	Pavlović Predrag	Šćepanović Radisav
Aleksić Petar		Majkić Singh Nada	Perišić Nenad	Šipetić Sandra
Aleksić Predrag	Ignjatović Ljiljana	Maksić Đoko	Perišić Živko	Šuljagić Vesna
Andelković Zoran	Ignjatović Svetlana	Maksimović Živan	Petronijević Milan	Šurbatović Maja
Angelkov Lazar	Ilić Mirka	Mandić Gajić Gordana	Petrova Genka	Šušnjar Snežana
Antić Branislav	Ilić Radoje	Marjanović Marjan	Petrović Lazić Mirjana	
Bajčetić Milica	Ilić Slobodan	Marjanović Slobodan	Petrović Silvana	Tarabar Dino
Baletić Nenad	Ilić Stošović	Marković Dejan	Plavec Goran	Tarabar Olivera
Balint Bela	Danijela	Marković Denić	Popović Ružena	Tasić Ljiljana
Begović Kuprešanin	Ilić Tihomir	Ljiljana	Popović Zoran	Tatić Svetislav
Vesna	Ivanović Mirjana	Martić Jelena	Potpara Tatjana	Tatomirović Željka
Berisavac Milica		Martić Vesna	Považan Đorđe	Tavčioski Dragan
Bjegović Vesna	Janković Borisav	Matunović Radomir	Prostran Milica	Terzić Milan
Bokonjić Dubravko	Jančić Radiša	Micić Dragan	Puškaš Laslo	Terzić Milica
Bošković Bogdan	Janković Slavenka	Mićić Sava		Todorić Milomir
Bošković Vladimir	Janković Slobodan	Mikić Dragan	Radak Đorđe	Todorović Aleksandar
Brkić Zlata	Janošević Ljiljana	Mikov Ivan	Radaković Sonja	Todorović Ljubomir
Bulat Petar	Janošević Mirjana	Miković Željko	Raden Slavica	Todorović Milena
	Ješić Radmila	Miladinov Mikov	Radojčić Ljiljana	Tomić Ilija
Cerović Snežana	Jevtić Marija	Marica	Radonjić Vida	Tukić Ljiljana
	Jevtović Isidor	Milenković Marina	Radosavljević Davor	Tulić Cane
Čabarkapa Milanko	Jokanović Milan	Milenković Svetislav	Radosavljević Vladan	
Čolić Miodrag	Jovanović Dragan	Milenković Tatjana	Rafajlovski Sašo	Ušaj Knežević Slavica
Čolović Radoje	Jovanović Dragana	Mileusnić Dušan	Raičević Ranko	
	Jovanović Korda	Milosavljević Ivica	Ranković Goran	Vasilijić Saša
Čuk Vladimir	Nataša	Milovanović Branislav	Ristić Anđelka	Višnjjić Milan
	Jović Jasna	Milović Novak	Ristić Branko	Vlajinac Hristina
Daković Dragana	Jović Miomir	Mirković Darko	Roganović Zoran	Vojvodić Danilo
Damjanov Nemanja	Jović Nebojša	Mirović Veljko	Romić Predrag	Vučević Dragana
Dankuc Dragan	Jović Slađana	Mišović Sidor		Vučinić Slavica
Davidović Lazar			Sabo Ana	Vučinić Žarko
Dedić Gordana	Kandolf Sekulović	Nagorni Obradović	Samardžić Radomir	Vučković Dekić Ljiljana
Dimić Nada	Lidija	Ljudmila	Savić Miroslav	Vukašinović Zoran
Dimković Nada	Kocić Gordana	Narorni Aleksandar	Savović Slobodan	Vukić-Čulafić Branka
Dinčić Dragan	Konstantinović	Nedok Aleksandar	Sedlecky Katarina	Vukosavljević Miroslav
Dobrić Silva	Ljubica	Nežić Duško	Sekulović Leposava	
Draganjac Miroslav	Konstantinović	Nikodinović-Latinović	Simić Snežana	Zečević Radoš
Dragojević-Simić	Zora	Angelina	Slavković Slobodan	
Viktorija	Kostić Vladimir	Nikolić Branka	Sovilj Mirjana	Žižić Vojislav
Duka Miloš	Kovačević Zoran	Nikolić Dragan	Stamatović Dragana	Životić-Vanović
	Kozarski Jefta	Nikolić Ljubiša	Stamenković Dragoslav	Mirjana
Đukić Dejanović	Kozomara Ružica	Nikolić Predrag	Stančić Ivica	Žunić Gordana
Slavica	Kronja Goran	Ninković Milica	Stanić Vojkan	
Đukić Vojkan		Novaković Ivana	Stanković Dragutin	
Đurđević Slaviša	Lako Branislav	Novaković Marjan	Stanković Nebojša	
Đurović Aleksandar	Latković Zoran	Nožić Darko	Stanković Snežana	
Đurović Branislav	Lazić Srđan		Stefanović Dara	
Đurović Branka	Lazić Zoran	Obradović Dragana	Stefanović Dušan	
	Lazić Zoran	Obradović Slobodan	Stevanović Radoje	
	Lečić Toševski	Opinéal Stošić Tatjana	Stojković Milenka	
Filipović Nikola	Dušica		Stojković Švrtlih Neda	
	Lepić Toplica	Pavlović Budimir	Stolić Radojica	
Glišić Branislav	Lučić Miloš	Parojčić Jelena	Stošić Srboľjub	
Golubović Slavica		Pašić Srđan		
Golubičić Ivana	Ljubić Aleksandar	Petrova Guenka		
Grujić Branka				



Redukcija juvenilne gojaznosti programiranim fizičkim vežbanjem i kontrolisanom ishranom

Reduction of juvenile obesity by programmed physical exercise and controlled diet

Jelena Sente*, Dragoslav Jakonić†, Miroslav Smajić†, Ilona Mihajlović†,
Goran Vasić†, Romana Romanov‡, Lela Marić§

*Klub podvodnih aktivnosti „Sirmium“, Sremska Mitrovica, Srbija; †Univerzitet u Novom Sadu, Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja, Novi Sad, Srbija; ‡Stonoteniski klub invalida „Spin“, Novi Sad, Srbija; §Univerzitet odbrane, Vojna akademija, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Gojaznost je najčešća bolest ishrane i posledica smanjenja kretanja. Nažalost, ovaj problem je sve prisutniji kod maloletnika, tako da u pedijatrijske ambulante dolaze gojazni adolescenti. Cilj rada bio je da se utvrde i kvantifikuju efekti redukcionog tretmana kod juvenilne gojaznosti. Tretman je sproveden programiranim fizičkim vežbanjem i kontrolisanom ishranom uz registraciju kompleksa antropometrijskih i izvedenih antropoloških parametara. **Metode.** Ispitivanje je obuhvatilo 136 ispitanika oba pola (76 devojčica i 60 dečaka) uzrasta $13 \pm 0,6$ godina. Ono je realizovano kao prospektivna studija u trajanju od 3 meseca, tokom 2007. godine. Primenjen je eksperimentalni metod rada, longitudinalne vremenske određenosti. Podaci dobijeni nakon merenja, obrađeni su primenom statističkih programa za izračunavanje centralnih i disperzionih parametara. Za utvrđivanje razlika inicijalnog i finalnog merenja primenjena je univarijantna analiza varijanse (ANOVA), a razlike u sistemu varijabli po prostorima utvrđivane su multivarijantnom analizom varijanse (MANOVA). **Rezultati.** Rezultati

univarijantne analize u formi F-vrednosti pokazuju da su razlike inicijalnog i finalnog merenja, kod parametara cirkularne dimenzionalnosti i potkožnog masnog tkiva značajne ($p = 0,00$). Takođe, razlike u parametrima telesne konstitucije i stanja uhranjenosti pokazuju visoku statističku značajnost ($p = 0,00$). Rezultati multivarijantne analize, dobijeni primenom testa Wilk's lambda, takođe pokazuju da su razlike inicijalnog i finalnog merenja, u prostoru antropometrijskih mera i pokazatelja stanja uhranjenosti i konstitucije, statistički značajne ($p = 0,00$). **Zaključak.** Rezultati primenjenih univarijantnih i multivarijantnih analiza u finalnom u odnosu na inicijalno merenje kod ispitivane grupe gojazne dece pokazuju da je primenom programa fizičkog vežbanja i kontrolisane ishrane došlo do značajne redukcije svih antropometrijskih parametara, kao i antropoloških pokazatelja stanja uhranjenosti.

Ključne reči:

gojaznost; adolescencija; telesna masa, indeks; telesna masa, merenja; vežbanje; dijeta, redukciona; lečenje, ishod.

Abstract

Background/Aim. Obesity is the most common disease of nutrition and is the consequence of reduced movement. Unfortunately, this problem is increasingly present in juvenile age, so that the pediatric outpatient offices are dominated by obese young people. The aim of this study was to evaluate and quantify the effects of the reducing treatment for juvenile obesity conducted by programmed physical exercise and controlled diet. **Methods.** We tested a sample of 136 respondents of both sexes (76 girls and 60 boys) aged 13 ± 0.6 years. This prospective study took 3

months in 2007 using the experimental methods of longitudinal weather precision. The data obtained after the measurement were processed by the use of statistical programs to calculate the basic and dispersion parameters. To determine the difference between the initial and final measurements we applied the univariate analysis of variance (ANOVA) and differences in the variables system in the space were determined by multivariate analysis of variance (MANOVA). **Results.** The results of ANOVA in the form of F values indicated that the differences between the initial and final measurements in all parameters of circumference dimensionality and subcutaneous fat tissue are

significant ($p = 0.00$). Also, differences in parameters of body constitution and indicators of alimentation showed a high statistical significance ($p = 0.00$). The results of multivariate analysis (MANOVA), using Wilk's Lambda test, also indicated that the differences between initial and final measurements in the area of anthropometric measures and indicators of alimentation and constitution, were statistically significant ($p = 0.00$). **Conclusion.** Application of

physical exercise and controlled diet leads to a significant reduction of anthropometric parameters and anthropological indicators of alimentation.

Key words:

obesity; adolescent; body mass index; body weights and measures; exercise; diet, reducing; treatment outcome.

Uvod

Gojaznost je jedan od najstarijih i najčešćih metaboličkih poremećaja, u današnje vreme definisan kao bolest (*Morbus obesity*). U osnovi znatnog broja zdravstvenih problema, kao i u strukturi morbiditeta i mortaliteta, sve učestalije se sreće problem preobilne i nepravilne ishrane, odnosno kvantitativno-kvalitativne hiperalimentacije sa posledičnom pojavom gojaznosti. Sedenterni način života, tj. hipokinezija, prekomerni unos energetskih materija i stalna izloženost stresu, predstavljaju faktore rizika od pojave kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa itd. Uzrok povećanja broja obolelih leži, pre svega, u povećanju telesne mase u svim ontogenetskim fazama¹. Problem gojaznosti prisutan je i u našoj zemlji, a naročito je izražen među stanovništvom Vojvodine. Dovodi se u vezu sa nizom duboko ukorenjenih navika u ishrani i načinom života (socijalno-ekonomski uslovi, psihogeni faktori, nasleđe, endokrini faktori, sedenterni način života i dr)². Problem je sve više prisutan u juvenilnom uzrastu, tako da i u pedijatrijskim ambulantom dominiraju gojazni pacijenti³. Ispitivanjem etiologije gojaznosti, nakon opšteg pregleda i neophodnih biohemijско-laboratorijskih ispitivanja, ako nije utvrđena sindromska gojaznost, već gojaznost kao posledica nekretnosti i nepravilne i prekomerne ishrane, preporučuje se redukcioni tretman fizičkim vežbanjem uz kontrolisanu ishranu, tj. higijensko-dijetetski režim života. Uslov za vežbanje, tj. fizičku aktivnost, je lekarsko uverenje da vežbanje nije u zdravstvenom smislu kontraindikovano⁴.

Procenat gojazne dece u opštoj populaciji je zabrinjavajuće visok, pokazujući visoku incidenciju i prevalenciju u pubertetu, sa tendencijom stalnog porasta. Značaj juvenilne gojaznosti, uopšte, svodi se na pitanje učestalosti pojave i kvalitativno izmenjenog života gojazne dece^{4,5}.

Dosadašnja istraživanja ukazuju na značaj programiranog fizičkog vežbanja uz kontrolisanu ishranu u redukciji telesne mase kod juvenilnih osoba (osoba čija je telesna masa iznad nivoa idealne telesne mase), za odgovarajući uzrast i antropometrijski utvrđenu telesnu visinu^{6,7}. Značaj aktuelnog istraživanja ogleda se i u promeni telesne kompozicije i stanja uhranjenosti, nakon sprovedenog tretmana fizičkog vežbanja i kontrolisane ishrane.

Cilj istraživanja bio je dijagnostika i kvantifikacija efekata redukcionog tretmana kod juvenilne gojaznosti, sprovedenog programiranim fizičkim vežbanjem i kontrolisanom ishranom, uz registrovanje kompleksa antropometrijskih i izvedenih antropoloških parametara inicijalnog i finalnog stanja.

Metode

Ova prospektivna studija trajala je tri meseca tokom 2007. godine. Inicijalno merenje realizovano je na prvom času programiranog fizičkog vežbanja, a nakon završetka tretmana realizovano je finalno merenje. Definisan program odvijao se četiri puta nedeljno, u trajanju od 90 minuta. Program je realizovan grupno u tačno određenim terminima u fitness centrima u Novom Sadu. Trenažni program u trajanju od 12 nedelja bio je posebno osmišljen od strane istraživača. Uslov za učestvovanje bilo je lekarsko uverenje da ne postoje medicinske kontraindikacije. Učešće u programu fizičkog vežbanja bilo je volonterskog karaktera, uz pismenu saglasnost roditelja, koji su detaljno pismeno i usmeno obavesteni o programu. Uz stalni nadzor lekara, nutricioniste i sportskog pedagoga, omogućeno je i psihološko savetovanje.

Struktura i kompozicija pojedinačnog treninga sastojala se od uvodnog, pripremnog, osnovnog i završnog dela.

Uloga uvodne faze treninga aerobnog karaktera, u trajanju od 10 minuta, bila je da se odabranim vežbama i karakteristikom toka vežbanja stvore optimalni uslovi za funkcionisanje lokomotornog sistema u jednom režimu, koji se i kvalitetom i kvantitetom telesnog kretanja razlikovao od uobičajenog.

U osmišljavanju pripremnog faze treninga u obzir su uzimane specifičnosti rada u osnovnom delu treninga. Pripremi deo treninga, u trajanju od 10 minuta, imao je zadatak da odabranim i pravilno doziranim vežbama oblikovanja zagreje celokupnu muskulaturu i pripremi ispitanika za glavni deo treninga. U tu svrhu su se koristili bicikl-ergometri, pokretne trake, steperi, kao i lagano trčanje ukруг sa izvođenjem zadataka na komandu.

Osnovni deo, u trajanju od 60 minuta, imao je kompleksan zadatak. Ovim delom treninga, aerobnog (80%) i anaerobnog (20%) karaktera, želeli smo da podignemo nivo psihofizičkih sposobnosti, tj. izazovemo maksimalno motivaciono angažovanje, kako bi se postigao efekat i zadovoljio razlog vežbanja. U tu svrhu pored prethodno navedenih trenažera koristili su se lat-mašina, vertikalni benč, *peck-deck*, klupice za trbušnu i leđnu muskulaturu, mašine za abduktore i adduktore ekstremiteta, tegovi male mase, palice, lopte i vijače. Na trenažerima opterećenje je bilo minimalno, sa velikim brojem ponavljanja, kako bi se postigao aerobni efekat. Sve sprave i mašine bile su prilagođene uzrastu dece i svaki trening bio je pod nadzorom trenera. Treninzi su bili koncipirani tako da pospeše aktivaciju određenih mišićnih grupa. Ovo je ujedno bio i najteži deo treninga, jer se insistiralo na maksimalnoj motivaciji, te je bilo neophodno ispuniti i drugi zadatak treninga – zabavu i razonodu, što se realizovalo kroz igru, uz muziku i stalnu motivaciju.

Završni deo treninga, u trajanju od 10 minuta, imao je zadatak da „smiri“ organizam u fizičkofunkcionalnom i emocionalnom smislu. U tu svrhu primenjivale su se vežbe istezanja i relaksacije.

Pored programa fizičke aktivnosti bio je propisan program redukovane ishrane od 1 800–2 000 kcal/dan, koja obezbeđuje kvantitativno-kvalitativne nutritivne potrebe organizma. Nutritivne procedure kod gojazne dece neophodno je sprovesti sa većim oprezom nego kod odraslih, da se ne bi štetno uticalo na rast i razvoj, potencijalnim nutritivnim deficitom, koji bi mogla izazvati neadekvatna rigorozna i dugotrajna redukciona dijeta. Dnevni jelovnik je podrazumevao tri obroka i dve popodnevne užine. Cilj raspodele na manje obroke bio je uspostavljanje ravnoteže kvantiteta alimentacije, funkcionalnih sposobnosti organa za varenje i distribucije energetskog rashoda tokom dana. Povećanje unosa od 200 kcal/dan primenjeno je kod dece tokom faze stabilizacije, na individualnoj osnovi, sa ciljem da se zaustavi daljnja redukcija telesne mase i postigne stabilna telesna masa.

Redukovana ishrana podrazumevala je poštovanje opštih uputstava koja su imala za cilj postizanje osećaja sitosti uz adekvatan energetski unos. Preporučeni je hleb od crnog i integralnog brašna kao zamena za beli hleb i druga hrana s visokim sadržajem vlakana (zrnasta hrana, povrće). Unos testenina, krompira (posebno prženog ili u obliku čipsa) i druge hrane bogate skrobom trebalo je ograničiti. Pola litra delimično obranog mleka obezbeđuje dovoljan unos kalcijuma. Savetovano je izbegavanje međuobroka visoke kalorijske vrednosti, uz preporuku unosa niskoenergetskih namirnica (šargarepa, celer, ceđeni sokovi, kockice). Preporučeno je izbegavanje dodavanja šećera namirnicama i piću, smanjenje unosa masti (svinjska mast, slanina, suhomesnati proizvodi, sveže kobasice, maslac, margarin, ulje, majonez), povećanje unosa voća, povrća, celog zrna žitarica (hrane koja sadrži vlakna) i mlečnih proizvoda od delimično obranog mleka. Izmene u ishrani preporučene su kao trajne^{8,9}.

Uzorak ispitanika činilo je 136 adolescenata oba pola (76 devojčica i 60 dečaka), uzrasta $13 \pm 0,6$ godina. Izbor parametara i mernih instrumenata, izvršen je na osnovu pozitivnih iskustava iz dosadašnjih istraživanja i u skladu sa specifičnošću ovog istraživanja, uz poštovanje principa Internacionalnog biološkog programa (IBP)¹⁰. U istraživanju su bili određivani sledeći parametri: longitudinalna dimenzionalnost skeleta (1 varijabla), volumen delova tela i segmenata i telesna masa (12 varijabli), kao i debljine potkožnog masnog tkiva (7 varijabli). Na osnovu dobijenih rezultata, korišćenjem odgovarajućih antropoloških procedura ocenjivanja rezultata antropoloških merenja (formula, indeksa i matematičkih proračuna), izračunavani su izvedeni antropološki parametri koji preciznije određuju antropološki status (10 varijabli)^{11,12}.

Za antropometrijsko istraživanje korišteni su sledeći standardni merni instrumenti: antropometar po Martinu, medicinska decimalna vaga sa pomičnim tegovima, kaliper tipa „John Bull“ i plastificirana centimetarska merna traka.

U statističkoj obradi podataka korišćeni su parametri deskriptivne statistike: aritmetička sredina, standardna devijacija, maksimalne i minimalne vrednosti, rang i koeficijent varijacije. Testirane su statističke značajnosti razlika aritmetičkih sredina primenom univarijantnih ANOVA i multivarijantnih MANOVA postupaka. Statističke analize urađene su pomoću softverskog paketa SPSS (*for Windows Release 10.0 SPSS Inc., 1989–1999*).

Rezultati

Posmatrajući parametre antropometrijskog statusa u oba merenja (tabela 1), uočava se da je subuzorak homogen u varijablama za procenu longitudinalne dimenzionalnosti skeleta i volumena. Njegova heterogenost se primećuje u varijablama za procenu telesne mase tela i potkožnog masnog tkiva, na šta

Tabela 1

Deskriptivni statistički parametri antropometrijskih karakteristika – inicijalno i finalno merenje

Varijable	N	Opseg	Inicijalno merenje				Finalno merenje						
			Min	Max	\bar{x}	SD	KV %	Opseg	Min	Max	\bar{x}	SD	KV %
TM (kg)	136	39,00	47,20	86,20	65,55	9,87	15,05	37,30	42,10	79,40	57,90	8,95	15,47
TV (cm)	136	36,00	135,40	171,40	154,47	9,79	6,34	36,60	136,90	173,50	155,87	9,86	6,33
OBGR1 (cm)	136	24,00	75,90	99,90	86,16	5,43	6,30	22,30	71,90	94,20	81,52	5,16	6,33
OBGR2 (cm)	136	25,50	79,20	104,70	91,31	6,47	7,09	26,00	75,20	101,20	86,62	5,70	6,59
OBTR1 (cm)	136	30,20	65,20	95,40	79,41	5,78	7,28	29,40	59,90	89,30	72,32	6,77	9,36
OBTR2 (cm)	136	38,20	64,00	102,20	78,35	6,71	8,56	31,60	58,60	90,20	70,96	7,74	10,90
OBNLKON (cm)	136	10,80	26,10	36,90	30,67	2,43	7,92	11,00	24,60	35,60	29,71	2,34	7,87
OBNLREL (cm)	136	11,20	25,20	36,40	30,11	2,48	8,25	10,90	23,40	34,30	28,41	2,36	8,30
OBPL (cm)	136	10,10	21,00	31,10	25,29	1,45	5,75	9,30	20,60	29,90	24,12	1,29	5,36
OBNK (cm)	136	17,60	44,30	61,90	54,21	3,91	7,20	15,40	42,70	58,10	51,18	3,00	5,87
OBPKL (cm)	136	11,00	28,90	39,90	34,46	1,50	4,36	11,80	27,20	39,00	33,22	1,47	4,41
KNT (mm)	136	23,00	10,20	33,20	22,14	4,32	19,50	16,80	6,30	23,10	14,88	4,02	27,03
KNPL (mm)	136	13,00	10,20	23,20	16,58	2,48	14,94	12,30	6,00	18,30	10,67	2,03	19,03
KNNK (mm)	136	30,60	18,30	48,90	32,24	6,17	19,13	26,20	12,90	39,10	24,47	5,87	23,99
KNPK (mm)	136	15,20	11,20	26,40	18,76	3,16	16,86	14,30	5,20	19,50	12,19	2,84	23,26
KNGR (mm)	136	18,20	10,00	28,20	18,46	3,90	21,13	13,50	6,60	20,10	12,79	3,33	26,04
KNAB (mm)	136	21,90	13,20	35,10	24,43	4,73	19,35	21,40	8,80	30,20	17,80	4,52	25,38
OBVR (cm)	136	8,80	31,10	39,90	33,57	1,16	3,45	9,00	30,00	39,00	32,58	1,20	3,69
OBKUK (cm)	136	49,80	72,10	121,90	91,39	9,15	10,01	49,70	65,20	114,90	84,70	8,28	9,78
KNSS (mm)	136	27,20	10,90	38,10	22,10	6,39	28,90	26,00	7,20	33,20	16,54	5,59	33,80

TM – telesna masa; TV – telesna visina; OBGR1 – obim grudni (axillae); OBGR2 – obim grudni (mamillae); OBTR1 – obim trbuha (umbilikalno); OBTR2 – obim trbuha (paraumbilikalno); OBNLKON – obim nadlaktice u kontrakciji; OBNLREL – obim nadlaktice u relaks položaju; OBPL – obim podlaktice; OBNK – obim nadkolenice; OBPKL – obim podkolenice; KNT – kožni nabor nadlaktice (triceps); KNPL – kožni nabor podlaktice; KNNK – kožni nabor nadkolenice; KNPK – kožni nabor potkolenice; KNGR – kožni nabor grudni; KNAB – kožni nabor abdomena; OBVR – obim vrata; OBKUK – obim kukova; KNSS – kožni nabor leđa (supskapularni); \bar{x} – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija KV – koeficijent varijacije.

nam ukazuje visok koeficijent varijacije. U inicijalnom stadijumu prosečna telesna masa (TM) iznosila je $65,55 \pm 9,87$ kg, a u finalnom $57,90 \pm 8,95$ kg. Kod svih ispitanika zabeležena je redukcija inicijalne vrednosti telesne mase. Posmatrajući aritmetičke sredine u oba stadijuma, prosečna redukcija telesne mase iznosila je 7,66 kg (11,68%). Evidentno je da su svi parametri volumena redukovani. Najintenzivnija redukcija uočena je kod parametra za obim trbuha (OBTR2), 7,39 cm (9,43%). Najmanja redukcija u apsolutnim vrednostima bila je kod parametra obim nadlaktice u kontrakciji (OBNLKON), 0,97 cm, a u relativnom kod parametra obim vrata (OBVR), 2,93%. Kod kožnih nabora najveće smanjenje, u apsolutnim vrednostima, evidentirano je kod kožnog nabora nadkolenice (KNNK), 7,77 mm, a u relativnom kod parametra kožnog nabora podlaktice (KNPL), 35,68%. Najmanja redukcija u apsolutnim vrednostima zabeležena je kod supskapularnog kožnog nabora (KNSS), 5,56 mm, a u relativnim vrednostima kod kožnog nabora nadkolenice (KNNK), 24,09%.

Deskriptivni statistički parametri, koji definišu stepen uhranjenosti i telesnu kompoziciju na inicijalnom merenju (tabela 2), ukazuju na subuzorak ispitanika koji spadaju u grupu gojaznih juvenilnih osoba¹¹, na osnovu prosečne vrednosti *body mass* indeksa (BMI) $27,30 \pm 1,38$ kg/m², prosečne relativne telesne mase (RTM = $121,17 \pm 7,17\%$), ponderalnog indeksa $26,06 \pm 0,55$. Registrovan je visok procenat masnog tkiva (RMD = $36,03 \pm 3,59\%$) i relativno nizak procenat mišićnog tkiva (mišićni indeks = $1,89 \pm 0,59$ i RMM = $33,17 \pm 3,46\%$).

Nakon sprovedenog tretmana fizičkim vežbanjem i modifikovanom ishranom, na osnovu dobijenih rezultata (tabela 2), možemo reći da navedeni ispitanici više ne spadaju u grupu gojaznih juvenilnih osoba, na osnovu prosečne vrednosti BMI = $23,67 \pm 1,28$ kg/m² i relativne telesne mase ispod 110% (RTM = $104,19 \pm 5,98\%$). Registrovan je i pad vrednosti ponderalnog indeksa, $24,77 \pm 0,51$. Primetan je gubitak masnog tkiva (RMD = $27,23 \pm 3,76\%$) i povećanje procenta mišićnog tkiva (mišićni indeks = $4,58 \pm 1,01$ i RMM = $39,15 \pm 3,73\%$). Evidentirano je značajno inicijalno smanjenje BMI za 13,30%. Ponderalni indeks je umanjen za 4,94% i relativna telesna masa za 14,01%. Apsolutna količina masnog tkiva redukovana je za 7,85 kg (33,06%), a relativna količina masnog tkiva za 24,42%. Evidentirana je statistička značajnost kod parametra relativna mišićna masa, koja se uvećala za 18,02%. Takođe, zabeležena je heterogenost, tj. povećana varijabilnost u parametrima odgovornim za udeo mišićnog i masnog tkiva u ukupnoj telesnoj masi, u oba merenja.

Analizirajući podatke ukupnog broja opservacija, uočava se da su dvosmernim *t*-testom za $p < 0,05$ utvrđene statistički značajne razlike između aritmetičkih sredina inicijalnog i finalnog merenja u svim varijablama, sem u parametrima telesna visina i idealna telesna masa (ITM-Brugsch). Potvrda je dobijena i primenom ANOVA za $p < 0,05$ (tabela 3).

Tabela 3
Statistička analiza (*t*-test i ANOVA), razlika između inicijalnog i finalnog merenja posmatranih varijabli (antropometrijske karakteristike, telesna kompozicija i stepen uhranjenosti) i razlika

Varijable	<i>t</i>	<i>p</i>	F	<i>p</i>
TM (kg)	6,70	0,00	44,89	0,00
TV (cm)	-1,18	0,24	1,39	0,24
OBGR1 (cm)	7,22	0,00	52,11	0,00
OBGR2 (cm)	6,34	0,00	40,23	0,00
OBTR1 (cm)	9,29	0,00	86,25	0,00
OBTR2 (cm)	8,42	0,00	70,82	0,00
OBNLKON (cm)	3,35	0,00	11,21	0,00
OBNLREL (cm)	5,79	0,00	33,48	0,00
OBPL (cm)	7,01	0,00	49,14	0,00
OBNK (cm)	7,17	0,00	51,44	0,00
OBPKL (cm)	6,91	0,00	47,71	0,00
KNT (mm)	14,36	0,00	206,14	0,00
KNPL (mm)	21,55	0,00	464,43	0,00
KNNK (mm)	10,64	0,00	113,16	0,00
KNPK (mm)	18,03	0,00	325,06	0,00
KNGR (mm)	12,88	0,00	165,97	0,00
KNAB (mm)	11,82	0,00	139,81	0,00
OBVR (cm)	6,87	0,00	47,21	0,00
OBKUK (cm)	6,32	0,00	39,99	0,00
KNSS (mm)	7,64	0,00	58,37	0,00
BMI (kg/m ²)	22,49	0,00	505,71	0,00
RTM (%)	21,21	0,00	449,86	0,00
ITM - Brugsch (kg)	-1,18	0,24	1,39	0,24
Ponderalni indeks	19,99	0,00	399,78	0,00
Mišićni indeks	-26,90	0,00	723,77	0,00
M (kg)	-2,32	0,02	5,39	0,02
RMM (%)	-13,71	0,00	188,09	0,00
Telesna površina (m ²)	3,48	0,00	12,11	0,00
D (kg)	14,58	0,00	212,49	0,00
RMD (%)	19,75	0,00	389,91	0,00

TM – telesna masa; TV – telesna visina; OBGR1 – obim grudi (*axillae*); OBGR2 – obim grudi (*mamillae*); OBTR1 (cm) – obim trbuha (umbilikalno); OBTR2 (cm) – obim trbuha (paraumbilikalno); OBNLKON (cm) – obim nadlaktice u kontrakciji; BNLREL (cm) – obim nadlaktice u relaks-položaju; OBPL (cm) – obim podlaktice; OBNK (cm) – obim nadkolenice; OBPKL (cm) – obim podkolenice; KNT (mm) – kožni nabor nadlaktice (triceps); KNPL (mm) – kožni nabor podlaktice; KNNK (mm) – kožni nabor nadkolenice; KNPK (mm) – kožni nabor potkolenice; KNGR (mm) – kožni nabor grudi; KNAB (mm) – kožni nabor abdomena; OBVR (cm) – obim vrata; OBKUK (cm) – obim kukova; KNSS (mm) – kožni nabor leđa (supskapularni); BMI – indeks telesne mase; RTM – relativna telesna masa; ITM – Brugsch – idealna telesna masa prema Brugschu; M – apsolutna masa mišićnog tkiva; RMM – relativna masa mišićnog tkiva; D – apsolutna masa masnog tkiva; RMD – relativna masa masnog tkiva

Tabela 2

Rezultati deskriptivnih statističkih parametara telesne kompozicije i stepena uhranjenosti-inicijalno i finalno merenje

Varijable	N	Inicijalno merenje					Finalno merenje						
		Opseg	Min	Max	\bar{x}	SD	KV %	Opseg	Min	Max	\bar{x}	SD	KV %
BMI (kg/m ²)	136	6,45	24,20	30,65	27,30	1,38	5,05	6,72	21,12	27,83	23,67	1,28	5,42
RTM (%)	136	31,48	107,04	138,52	121,17	7,17	5,92	26,84	91,73	118,56	104,19	5,98	5,74
ITM - Brugsch (kg)	136	36,00	35,40	71,40	54,47	9,79	17,97	36,60	36,90	73,50	55,87	9,86	17,65
Ponderalni indeks	136	2,41	24,85	27,27	26,06	0,55	2,11	2,29	23,56	25,85	24,77	0,51	2,07
Mišićni indeks	136	2,69	1,12	3,81	1,89	0,59	31,37	4,92	2,01	6,92	4,58	1,01	21,96
M (kg)	136	16011,80	14371,04	30382,84	21614,55	3225,60	14,92	14360,14	14950,30	29310,44	22480,99	2920,45	12,99
RMM (%)	136	15,84	26,43	42,27	33,17	3,46	10,42	17,65	31,09	48,73	39,15	3,73	9,52
Telesna površina (m ²)	136	6598,65	12978,22	19576,88	16411,60	1788,43	10,90	6503,57	12499,40	19002,97	15669,02	1730,76	11,05
D (kg)	136	22902,54	14848,20	37750,74	23752,87	4935,35	20,78	19256,82	9502,60	28759,41	15899,10	3888,56	24,46
RMD (%)	136	17,98	26,89	44,87	36,03	3,59	9,95	17,10	19,13	36,22	27,23	3,76	13,82

BMI – indeks telesne mase; RTM – relativna telesna masa; ITM – Brugsch – idealna telesna masa prema Brugschu; M – apsolutna masa mišićnog tkiva; RMM – relativna masa mišićnog tkiva; D – apsolutna masa masnog tkiva; RMD – relativna masa masnog tkiva; \bar{x} – aritmetička sredina; SD – standardna devijacija; KV – koeficijent varijacije

Postupkom MANOVA za $p < 0,05$, utvrđeno je da između ispitanika postoje statistički značajne razlike u prostoru analiziranih antropometrijskih mera i prostoru parametara za određivanje konstitucije i stanja uhranjenosti (tabele 4 i 5).

Tabela 4
Antropometrijske karakteristike – multivarijantna analiza vrijanse (MANOVA Wilks-ov test)

Karakteristike	MANOVA		
	Vrednost	F	p
Uzrast	0,079	15,850	0,000
Pol	0,704	4,980	0,000
Merenje	0,145	70,040	0,000
Uzrast*pol	0,617	2,070	0,000
Uzrast*merenje	0,606	2,160	0,000
Pol*merenje	0,966	0,420	0,987
Uzrast*pol*merenje	0,792	0,960	0,563

Nezavisne varijable ili faktori bili su uzrast, pol i merenje. Rezultati ukazuju na statistički značajne međupolne razlike, razlike između uzrasta i između merenja na skupu zavisnih varijabli. Interakcija uzrasta sa polom i uzrasta sa merenjem bila je, takođe, statistički značajna. Razlike nisu statistički značajne kada je u pitanju interakcija pol-merenje i uzrast-pol-merenje. Kada se posmatraju pojedinačno efekti ne-

Tabela 5
Telesna kompozicija i stepen uhranjenosti – multivarijantna analiza vrijanse (MANOVA Wilks-ov test)

Karakteristike	MANOVA		
	Vrednost	F	p
Uzrast	0,000	310,345	0,000
Pol	0,723	17,43	0,000
Merenje	0,156	67,956	0,000
Uzrast*pol	0,161	10,531	0,000
Uzrast*merenje	0,154	10,899	0,000
Pol*merenje	0,908	1,275	0,201
Uzrast*pol*merenje	0,770	1,142	0,226

zavisnog faktora merenje, na svaku zavisnu varijablu posebno, uočava se da statistički značajne razlike postoje u svim varijablama, osim u varijabli telesna visina i u parametru idealna telesna masa po Brugschu (tabela 6).

Diskusija

U strukturi „novog morbiditeta“ kod ljudi, uopšte, a posebno mlade populacije, gojaznost predstavlja dominantan etiološki faktor morbiditeta i mortaliteta savremenog društva. Mnoge studije pokazuju da se učestalost gojaznosti u evropskim zemljama tokom protekle dve do tri decenije stalno po-

Tabela 6
Značajnosti razlika na zavisnim varijablama

Varijable	Mean Square	F	p
TM (kg)	3985,65	45,09	0,00
TV (cm)	134,26	1,40	0,24
OBGR1 (cm)	1461,05	52,06	0,00
OBGR2 (cm)	1496,95	40,48	0,00
OBTR1 (cm)	3419,37	86,92	0,00
OBTR2 (cm)	3711,85	72,21	0,00
OBNLKON (cm)	63,77	11,22	0,00
OBNLREL (cm)	196,35	33,48	0,00
OBPL (cm)	93,06	52,16	0,00
OBNK (cm)	624,36	53,67	0,00
OBPKL (cm)	105,13	47,62	0,00
KNT (mm)	3586,59	206,04	0,00
KNPL (mm)	2381,26	470,70	0,00
KNNK (mm)	4101,32	113,01	0,00
KNPK (mm)	2933,11	328,43	0,00
KNGR (mm)	2182,61	168,51	0,00
KNAB (mm)	2988,54	140,21	0,00
OBVR (cm)	65,62	47,28	0,00
OBKUK (cm)	3046,49	40,12	0,00
KNSS (mm)	2102,35	58,68	0,00
BMI	883,39	494,89	0,00
RTM (%)	19257,92	446,30	0,00
ITM – Brugsch (kg)	132,20	1,38	0,24
Ponderalni indeks	111,08	394,90	0,00
Mišićni indeks	486,74	709,03	0,00
M (kg)	4,95E+07	5,38	0,02
RMM (%)	2390,17	186,29	0,00
Telesna površina (m ²)	3,71E+07	12,00	0,00
D (kg)	4,15E+09	209,00	0,00
RMD (%)	5209,14	387,33	0,00

TM – telesna masa; TV – telesna visina; OBGR1 – obim grudi (*axillae*); OBGR2 – obim grudi (*mamillae*); OBTR1 – obim trbuha (*umbilikalno*); OBTR2 – obim trbuha (*paraumbilikalno*); OBNLKON – obim nadlaktice u kontrakciji; BNLREL – obim nadlaktice u relaks položaju; OBPL – obim podlaktice; OBNK – obim nadkolenice; OBPKL – obim podkolenice; KNT – kožni nabor nadlaktice (*triceps*); KNPL (mm) – kožni nabor podlaktice; KNNK (mm) – kožni nabor nadkolenice; KNPK – kožni nabor podkolenice; KNGR – kožni nabor grudi; KNAB – kožni nabor abdomena; OBVR – obim vrata; OBKUK – obim kukova; KNSS – kožni nabor leđa (*supskapularni*); BMI – indeks telesne mase, RTM – relativna telesna masa; ITM – Brugsch – idealna telesna masa prema Brugschu; M – apsolutna masa mišićnog tkiva; RMM – relativna masa mišićnog tkiva; D – apsolutna masa masnog tkiva; RMD – relativna masa masnog tkiva

većava¹³⁻¹⁵. Predviđa se da će u Evropi oko 26 miliona (36%) dece školskog uzrasta biti preuhranjeno, a da će od tog broja osam miliona biti gojazno¹⁶. Može se zaključiti da je savremena epidemija gojaznosti u svetu u okviru populacije rezultat promena u društvu, prvenstveno načina ishrane i sedenternog načina života. Gojaznost u detinjstvu je rezultat interakcije endogenih i egzogenih činitelja^{17,18}.

Istraživanje koje smo sprovedeli, pokazuje da je programirano fizičko vežbanje u kombinaciji sa dijetetskim režimom ishrane dovelo do redukcije pre svega ukupne telesne mase, što je i bio osnovni cilj. Iako je kod ispitanika oba pola registrovana redukcija telesne mase, 23 ispitanika i dalje pripadaju grupi gojaznih, ali sa manjom vrednosti BMI, 19 ispitanika smanjilo je vrednost BMI na vrednosti oko granične (od 24,0–24,9 kg/m²), dok su preostala 92 ispitanika ušla u kategoriju normalno uhranjenih (BMI ≤ 24,0 kg/m²). Kalorijska restrikcija bila je usmerena na redukciju telesne mase, ali je obezbeđivala dovoljan unos energije za fiziološku dinamiku rasta i razvoja, kao i programiranu fizičku aktivnost. Po nekim autorima, uz stalni nadzor lekara, kod zdrave dece, postepeno smanjenje od 1 do 2 kg mesečno moguće je sprovesti bez posledica na rast i razvoj. To se može postići smanjenim unosom od 250 do 500 kcal dnevno¹⁹. Ovaj multidisciplinarni program, koji podrazumeva intezivnu fizičku aktivnost, dijetetski režim, stalni nadzor lekara i modifikaciju ponašanja kroz konsultacije sa psihologom i nutricionistom, kao i apsolutnu saradnju roditelja u smislu preporuka ishrane, aktivnosti i nadzora deteta, omogućava veću redukciju telesne mase bez posledica na zdravstveni status, rast i razvoj. Ovo ukazuje na osnovanost daljeg vežbanja i redukovane ishrane kao trajnog režima života u terapijskom smislu, održavanju telesne mase i prevenciji eventualnih recidiva gojaznosti²⁰⁻²⁵.

Uočljiva je redukcija volumenskih antropometrijskih parametara. Od izuzetnog značaja je redukcija obima trbuha (OBTR2), jer abdominalna adipoznost, tj. količina visceralne masti, predstavlja jedan od prediktora metaboličkog sindroma. Dobijeni rezultati u skladu su sa istraživanjima koja ukazuju na značaj aerobne aktivnosti u prevenciji ili lečenju metaboličkog sindroma, gojaznosti i drugih potencijalnih komplikacija²⁶. Najmanja redukcija volumena zabeležena je kod obima nadlaktice u kontrakciji (OBNLKON), što može da se poveže sa kombinacijom gubitka potkožnog masnog tkiva i uvećanjem mišićne mase nadlaktice. Dinamika promena ostalih parametara volumena i kožnih nabora bila je u skladu sa angažovanošću pojedinih delova tela, tj. grupa mišića u samom treningu²⁷.

Pri prelasku sa uobičajene ishrane u stanje gladovanja, smanjuje se raspoloživa glukoza, a glikogen iz jetre se troši da bi se održao nivo glukoze u krvi. Koncentracija insulina u krvi se smanjuje, a koncentracija glukagona povećava. Dolazi do mobilizacije masti u obliku slobodnih masnih kiselina i glicerola. U toku ove tranzitorne faze iz stanja sitosti u stanje gladovanja, endogena produkcija glukoze ne prati njenu potrošnju i oksidaciju. S obzirom na to da se zalihe glikogena troše, nivo glukoze u krvi ima tendenciju pada, dok se masti mobilizuju rastućom brzinom. Nakon nekoliko sati koncentracija slobodnih masnih kiselina i glukoze u krvi se ustaljuju

na nivou stanja bez uzimanja hrane (3,3–3,9 mmol/L). U tom trenutku, pretpostavlja se da u celom organizmu nastupa ravnoteža snabdevanja glukozom i neophodnom potrebom za njenom potrošnjom i oksidacijom, što se postiže povećanjem slobodnih masnih kiselina i ketonskih tela, čime se štedi oksidacija glukoze. Fiziološke dijetetske preporuke koncentracije ketonskih materija u krvi su manje od 0,1 mmol/L (reakcija negativna), odnosno ketonurije čija je koncentracija manja od 0,5 mmol/L (reakcija negativna), kod dobro uhranjenih. Povećane vrednosti govore u prilog ketoza²⁸.

Zbivanja tokom redukcije telesne mase celokupnog uzorka u potpunosti su pratile i promene vrednosti telesne površine, kao i ostali pokazatelji stanja uhranjenosti i telesne kompozicije. Svi parametri stanja uhranjenosti bili su redukovani. Interesantno je da je u ukupnoj količini redukovane mase tela, u većem procentu bila zastupljena redukcija masne komponente tela. Ipak, program za redukciju telesne mase doveo je i do minimalnog uvećanja mišićne mase, što je posledica vežbanja u aerobnoj zoni. I pored velikog smanjenja telesne mase i masne komponente tela, očuvanje i povećanje mišićne mase je moguće postići. Dalji tok vežbanja, u cilju održavanja telesne mase i prevencije recidiva gojaznosti, treba da poticira aerobni i anaerobni rad, kako bi se zaustavila dalja redukcija telesne mase, a vežbanje usmerilo na održanje i uvećanje funkcionalnih sposobnosti i jačanje muskulature tela. Mnoga istraživanja kod nas i u svetu bavila su se antropološkim pokazateljima stanja uhranjenosti i konstitucije, kao i efektima fizičke vežbe i dijetetskog režima na lečenje i prevenciju komplikacija gojaznosti²⁹⁻³¹.

Od izuzetnog značaja je statistička značajnost multivarijantne analize, nezavisnog faktora merenje, što nam govori o značajnom efektu sprovedenog tretmana fizičkim vežbanjem i modifikovanim ishranom. Na bazi ispitivanja prehrambenih i životnih navika dece i adolescenata u Španiji uzrasta od 2 do 24 godine, procenjeno je da gledanje televizije oko dva sata na dan povećava "prehrambeni rizik" (hrana visokoenergetska – grickalice) za 37%, a posebno je uočljiv nedovoljan dnevni unos vitamina i minerala³². Na osnovu ovog, kao i drugih istraživanja³³, smatramo da je i uravnotežena ishrana, kao dodatni faktor, dovela do redukcije juvenilne gojaznosti.

Zaključak

Fizička aktivnost predstavlja sastavni nezamenljivi deo nemedikamentozne terapije gojaznosti. Treba istaći da fizička aktivnost nije postupak koji dovodi do brze redukcije telesne mase, ali u kombinaciji sa dijetetskom ishranom, olakšava postizanje i održavanje postignutog terapijskog efekta. Tretman fizičkim vežbanjem i kontrolisanom ishranom, izazvao je značajne promene u morfološkom statusu, telesnoj kompoziciji, kao i stanju uhranjenosti ispitivanih juvenilnih osoba. I pored velikog smanjenja telesne mase i masne komponente tela, očuvanje i povećanje mišićne komponente je moguće postići. U odsustvu sekundarnih komplikacija, prvi korak u tretmanu gojaznosti je zaustavljanje daljeg napredovanja gojaznosti, redukcija telesne mase i održavanje dostignute telesne mase. Cilj je moguće

postići programiranom fizičkom aktivnošću, adekvatnom kvalitativno-kvantitativno energetske redukcijom, higijensko-dijetetski precizno programiranom ishranom, oču-

vanjem homeostaze uz kontrolisanu dijetu i biohemijsko-fiziološku kontrolu kao i konsultacijama sa dijetetičarom za individualne slučajeve.

L I T E R A T U R A

1. *Vieno A, Santinello M, Martini MC.* Epidemiology of overweight and obesity among Italian early adolescents: relation with physical activity and sedentary behaviour. *Epidemiol Psychiatr Soc* 2005; 14(2): 100–7. (Italian)
2. *Gligorijević S, Milutinović S.* Relevant issues concerning systematic examinations and evaluation of nutritional status in pupils. Current knowledge of medical nutritive prevention and therapy in children. Niš: Medicinski fakultet; 2007. (Serbian)
3. *Kimm SY, Obarzanek E.* Childhood obesity: a new pandemic of the new millennium. *Pediatrics* 2002; 110(5): 1003–7.
4. *Kopelman PG.* Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404(6778): 635–43.
5. *Lobstein T, Baur L, Uauy R; LASO International Obesity TaskForce.* Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev* 2004; 5 Suppl 1: 4–104.
6. *Ilyes, I.* The role of physical training in treatment of obesity in childhood and adolescence. *Hung. Rev. Sports.Med.(Sportorvosi Szemle)* 1992; 33(2): 83–90.
7. *Dietz WH, Robinson TN.* Clinical practice. Overweight children and adolescents. *N Engl J Med* 2005; 352(20): 2100–9.
8. *Barlow SE, Dietz WH.* Obesity evaluation and treatment: Expert Committee recommendations. The Maternal and Child Health Bureau, Health Resources and Services Administration and the Department of Health and Human Services. *Pediatrics* 1998; 102(3): E29.
9. *Epstein LH, Myers MD, Raynor HA, Saelens BE.* Treatment of pediatric obesity. *Pediatrics* 1998; 101(3 Pt 2): 554–70.
10. *Medved, R.* Sportska medicina. 4th ed. Zagreb: Juma; 1980. (Serbian)
11. *Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH.* Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320(7244): 1240–3.
12. *Jakonić D.* Dinamika promena antropoloških i fizioloških parametara u toku kontrolisane redukcije telesne mase kod žena [dissertation]. Novi Sad: School of Medicine; 1993. (Serbian)
13. *International Obesity Task Force with the European Childhood Obesity Group.* Obesity in Europe. Copenhagen: IOTF; 2002. Available from: <http://www.iotf.org/media/euobesity.pdf>. [cited 2005 January 10].
14. *Lobstein TJ, Frelut ML.* Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev* 2003; 4: 195–200.
15. *Wang Y, Lobstein T.* Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1(1): 11–25.
16. *Jackson-Leach R, Lobstein T.* Estimated burden of paediatric obesity and co-morbidities in Europe. Part 1. The increase in the prevalence of child obesity in Europe is itself increasing. *Int J Pediatr Obes* 2006; 1(1): 26–32.
17. *Miller J, Rosenbloom A, Silverstein J.* Childhood obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(9): 4211–8.
18. *Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW.* Health-related quality of life of severely obese children and adolescents. *JAMA* 2003; 289(14): 1813–9.
19. *Steinbeck K.* Childhood obesity. Treatment options. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19(3): 455–69.
20. *Gately PJ, Cooke CB, Barth JH, Benwick BM, Radley D, Hill AJ.* Children's residential weight-loss programs can work: a prospective cohort study of short-term outcomes for overweight and obese children. *Pediatrics* 2005; 116(1): 73–7.
21. *Gately PJ, Cooke CB, Butterly RJ, Mackreth P, Carroll S.* The effects of a children's summer camp programme on weight loss, with a 10 month follow-up. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(11): 1445–52.
22. *Ševkušić J, Mitić D, editors.* Effect of summer programme, "CIGOTICA" on 12 years old children. International Scientific Conference Physical Activity for Everyone; 2010 December 10-11th; Belgrade: University of Belgrade, Faculty of Sport and Physical Education; 2010. P. 124–6. (Serbian)
23. *Lešović S.* Prva iskustva programa Čigotica. *Zlatibor: Medicinski glasnik*; 2010; 15(34): 59–69.
24. *Chen AK, Roberts CK, Barnard RJ.* Effect of a short-term diet and exercise intervention on metabolic syndrome in overweight children. *Metabolism* 2006; 55(7): 871–8.
25. *Larnkjaer A, Hoj AR, Bendtsen KM, Molgaard C, Michaelsen KF.* Weight loss and the effect on stature in children during a residential intervention program. *Obesity (Silver Spring)* 2008; 16(12): 2652–7.
26. *Ferrari CKB.* Metabolic syndrome and obesity: Epidemiology and prevention by physical activity and exercise. *J Exerc Sci Phys Fit* 2008; 6: 87–96.
27. *Abe T, Kojima K, Kearns CF, Yohena H, Fukuda J.* Whole body muscle hypertrophy from resistance training: distribution and total mass. *Br J Sports Med* 2003; 37(6): 543–5.
28. *David W, Martin Jr DW, Mayes AP, Rodwell VW, Granner DK.* Harper's Review of Biochemistry. Los Altos, CA: Lange Medical Publications; 1985.
29. *Obradović B, Milošević Z, Srdić B.* Obesity in of older primary school boys In: *Obradović B, Milošević Z, Srdić B.* Nutritional status and physical activity of children, youth and elderly. Novi Sad: Fakultet sporta i fizickog vaspitanja; 2007. p. 89–95. (Serbian)
30. *Eisenmann JC, Katzmarzyk PT, Perusse L, Tremblay A, Després JP, Bouchard C.* Aerobic fitness, body mass index, and CVD risk factors among adolescents: the Québec family study. *Int J Obes (Lond)* 2005; 29(9): 1077–83.
31. *Christ M, Iannello C, Iannello PG, Grimm W.* Effects of a weight reduction program with and without aerobic exercise in the metabolic syndrome. *Int J Cardiol* 2004; 97(1): 115–22.
32. *Serra-Majem L, Ribas L, Pérez-Rodrigo C, García-Closas R, Peña-Quintana L, Aranceta J.* Determinants of nutrient intake among children and adolescents: results from the enkid study. *Ann Nutr Metab* 2002; 46 Suppl 1: 31–8.
33. *Bukara-Radujković G, Zdravković D.* Physical activity as a significant factor of preventing obesity in children. *Med Pregl* 2009; LXII (3-4): 107–13. (Serbian)

Primljen 11. III 2010.
Prihvaćen 11. XI 2010.



Značaj održavanja oralne higijene za zdravlje usta i zuba

Significance of proper oral hygiene for health condition of mouth and teeth

Agima Ljaljević*, Snežana Matijević†, Nataša Terzić*,
Jasmina Andjelić†, Boban Mugoša*

*Institut za javno zdravlje, Podgorica, Crna Gora;

†Dom zdravlja Tivat, Tivat, Crna Gora

Apstrakt

Uvod/Cilj. Dobra higijena usta i zuba utiče na prevenciju mnogih oboljenja, koja često nijesu vezana samo uz usnu šupljinu. Najčešća oboljenja usta i zuba, kao što su karijes i parodontalne bolesti, posljedica su, između ostalog, i loše oralne higijene i agresivnije napadaju mladu populaciju. Cilj ove studije bio je da se ispita uticaj sociodemografskih karakteristika i higijenskih navika na stanje oralnog zdravlja kod djece uzrasta 11–15 godina. **Metode.** Ova studija presjeka urađena je od maja do septembra 2009. godine u stomatološkim ordinacijama Doma zdravlja Tivat. Istraživanjem su obuhvaćena djeca životne dobi 11–15 godina. Instrument istraživanja bio je upitnik i stomatološki pregled usta i zuba. Pregled je izvršen prema metodologiji i kriterijima Svetske zdravstvene organizacije. Odgovori dobijeni tokom intervjua korelisani su sa podacima kliničkog pregleda. **Rezultati.** Analizirajući dobijene odgovore ustanovljeno je da najviše ispitanika pere zube dva puta dnevno, a stomatologa najčešće posjećuju jednom u šest mjeseci. Istraživanje je pokazalo da je kod 57% ispitanika pregledom uočeno postojanje karioznih mliječnih zuba. Kod više od 63% ispitanika dijagnostikovani su kariozni stalni zubi, kod 14% ispitanika gingivitis, a kod 44,7% ispitanika uočena je ortodonska anomalija. Polovina ispitanika koja rijetko pere zube ima problema sa gingivitisom. Postoji statistički visokoznačajna razlika u pojavi gingivitisa u vezi sa učestalošću pranja zuba. **Zaključak.** Postoji značajna razlika u održavanju higijene usta i zuba prema polu, kao i prema nekim drugim sociodemografskim karakteristikama ispitanika. Studija je pokazala povezanost karijesa i gingivitisa sa učestalošću pranja zuba i frekvencije posjeta stomatologu.

Ključne reči:

stomatologija, preventivna; usta, higijena;
periodontalne bolesti; zubi, karijes; gingivitis; deca.

Abstract

Background/Aim. Proper mouth and teeth hygiene has influence on the prevention of a great number of diseases and very often some of them are not related only to oral cavity. Most frequent diseases of mouth and teeth such as caries and periodontal diseases are caused, among other factors, by poor oral hygiene. They are also more frequent in young population. The aim of this study was to estimate the influence of sociodemographic characteristics and hygienic habit on oral health in children aged 11–15 years. **Methods.** This cross-sectional study was conducted by the dental teams in dentist surgeries in Tivat Health Center between May and September 2009. The sample consisted of patients 11 to 15 years of age. A questionnaire and dental examination of mouth and teeth were used as research instruments. The examinations were conducted in accordance with the World Health Organization methodology and criteria. The data obtained from the interviews were correlated with those obtained from the clinical examinations. **Results.** The results show that the majority of respondents brush their teeth twice a day and visit the dentist once in every six months. The research also shows that 57% respondents have caries of deciduous teeth and over 63% respondents of permanent teeth. Gingivitis was found in 14% and orthodontic anomalies in 44.7% respondents. A half of respondents who brush their teeth rarely have problems with gingivitis. There is a highly statistically significant difference between the occurrence of gingivitis and the frequency of teeth brushing. **Conclusion.** There is a significant difference between mouth and oral hygiene and sex as well as other sociodemographic characteristics of respondents. The study showed the correlation between occurrence of caries and the gingivitis and frequency of teeth brushing and dental visits.

Key words:

preventive dentistry; oral hygiene; periodontal diseases; dental caries; gingivitis; child.

Uvod

Dobra higijena usta i zuba utiče na prevenciju mnogih oboljenja koja često nijesu vezana samo uz usnu šupljinu. Najčešća oboljenja usta i zuba kao što su karijes i parodontalne bolesti posljedica su, između ostalog, i loše oralne higijene¹. Adekvatna higijena usta i zuba čuva zdravlje zuba i cijele usne šupljine, ali i udaljenih organa kao što su srce i krvni sudovi, bubrezi i zglobovi. Dobri efekti pravilne oralne higijene sežu dalje od usta, što potvrđuju mnoga istraživanja².

Očuvanje i unapređenje oralnog zdravlja bitan su predušlov za prevenciju nastanka oboljenja. Ova međusobna veza znači da loše zdravlje usne šupljine utiče na cjelokupni organizam, ali i obratno, određene bolesti i poremećaji utiču na stanje usta i zuba. Pojedine bakterije i posrednici zapaljenja koji se nalaze u inflamiranim međuzubnim tkivima mogu biti uzročnici bolesti različitih organa³.

Dvije najčešće bolesti oralne šupljine, karijes i parodontalne bolesti, posljedica su, među ostalim, loše oralne higijene. Karijes je danas najraširenija bolest naše civilizacije, a značajno je napomenuti da istraživanja pokazuju mogućnost uspješne prevencije oboljenja usne šupljine⁴. Definicija karijesa, koju je dao prof. Loesche² ukazuje na mjere za uspješnu prevenciju ovog oboljenja: „Zubni karijes je hronična, kompleksna bakterijska infekcija, koja rezultira miligramskim gubicima minerala iz zuba koji je zahvaćen infekcijom. Uprkos višefaktorskoj prirodi ove infekcije, glavni uzročnici su bakterije i navike u ishrani, koje omogućuju da se bolest razvije i kao takva prepozna“.

Prevencija karijesa i parodontalnih bolesti podrazumijeva pravilno i redovno pranje zuba i usne šupljine, uz redovne posjete stomatologu, jer zubni kamenac i eventualne bolesti može liječiti samo stomatolog⁵. Na raspolaganju postoje brojna sredstva za održavanje oralne higijene, a dostupna su i sredstva za fluorizaciju. Pravilnom i adekvatnom upotrebom preparata fluora može se smanjiti početno oštećenje (karijesna lezija), što se preporučuje i u tretmanu preosjetljivih zuba. Za održavanje higijene svih zubnih površina mogu se koristiti i pomoćna sredstva kao što su zubni konac, interdentalni konusi, različite rastvori za ispiranje i sl⁶.

Cilj ove studije bio je da ispita uticaj sociodemografskih karakteristika i higijenskih navika na stanje oralnog zdravlja kod djece uzrasta 11–15 godina.

Metode

Ovo istraživanje sprovedeno je kao studija presjeka od maja do septembra 2009. godine u stomatološkim ordinacijama Doma zdravlja Tivat. Istraživanje su sprovodili stomatološki timovi na pacijentima uzrasta od 11 do 15 godina, koji u reformisanom sistemu zdravstva Crne Gore imaju prava na besplatnu stomatološku zdravstvenu zaštitu. Istraživanjem je obuhvaćeno 150 ispitanika koji su tokom ljeta 2009. godine posjetili stomatološku ordinaciju Doma zdravlja Tivat. U ispitivani uzorak ušla su sva djeca navedene starosti iz svih osnovnih škola na teritoriji sa koje stanovništvo svoje zdravstvene potrebe realizuje u Domu zdravlja Tivat.

Kao instrument istraživanja poslužio je stomatološki pregled usta i zuba i upitnik. Upitnik se sastojao od ukupno 16 pitanja, od kojih su 15 bila pitanja zatvorenog tipa, odnosila su se na navike u oblasti oralne higijene, kao i na navike kontrolnih pregleda kod stomatologa. Ovaj dio upitnika ispunjavala je medicinska sestra, koja je radila sa stomatologom u ordinaciji gdje je ispitanik zadovoljavao svoju potrebu iz oblasti oralnog zdravlja, nakon odgovora ispitanika na postavljeno pitanje. Posljednje, 16. pitanje, koje je, takođe, ispunjavala ista medicinska sestra prema nalazu stomatologa, odnosilo se na objektivni nalaz oralnog zdravlja. Ovaj nalaz se odnosio na utvrđeno stanje oralnog zdravlja i obuhvatao ukupan broj prisutnih zuba na pregledu i to, posebno, mliječnih i stalnih, zatim ukupan broj karijesnih zuba i to, posebno mliječnih i stalnih, prisustvo gingivitisa i prisustvo ortodontskih anomalija.

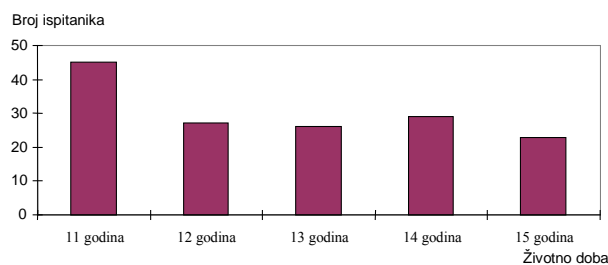
Stomatološki pregled ispitanika poslužio je za dobijanje objektivnih podataka o oralnom zdravlju. Pregled je izvršen prema metodologiji i kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije, a procjena stanja zdravlja usta i zuba vršena je na osnovu sledećih parametara: ukupan broja prisutnih zuba (mliječnih i stalnih); broj zdravih i broj karijesnih zuba izdvojen od ukupnog broja prisutnih zuba; prisustvo gingivitisa i ortodontskih anomalija.

Odgovori dobijeni tokom intervjuja korelisani su sa podacima dobijenim pregledom zdravlja usta i zuba. Pregled zuba je raden uz pomoć stomatološke sonde i stomatološkog ogledala.

Za statističku obradu podataka korišćene su metode deskriptivne statistike i statističke metode za ispitivanje značajnosti razlika putem χ^2 testa za kategorijska obilježja i jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) za ispitivanje uticaja pojedinih faktora na objektivno stanje zdravlja zuba kod djece.

Rezultati

Analizom strukture ispitanika prema polu potvrđeno je da je u istraživanje bio uključen jednak broj ispitanika muškog i ženskog pola. Životno doba ispitanika iznosilo je od 11 do 15 godina, pri čemu je distribucija imala izgled prikazan na slici 1.



Sl. 1 – Struktura ispitanika prema životnom dobu

Više od pola ispitanika (56%) živelo je u gradu, a gotovo svi ispitanici (90,7%) ocenili su svoje materijalno stanje kao osrednje. Da rijetko pere zube izjasnilo se 13% ispitanika.

Ako predstavimo učestalost higijene usta i zuba u odnosu na pol možemo uočiti da poželjnije ponašanje imaju djevojčice (tabela 1), ali ispitivanje nije pokazalo statistički značajnu razliku u učestalosti pranja zuba prema polu ($\chi^2 = 4,01, p > 0,05$).

$p < 0,05$), pri čemu je najviše karioznih zuba bilo u grupi djece koja idu stomatologu kad zub zaboli ($\bar{x} \pm SD: 5,0 \pm 2,6$) i kod one djece koja idu stomatologu samo jednom godišnje ($\bar{x} \pm SD: 4,0 \pm 1,7$). Učestalost posjeta stomatologu

Tabela 1

Učestalost pranja zuba	Pol ispitanika				Ukupno	
	muški		ženski		n	prisutan gingivitis (%)
	n	%	n	%		
Rijetko	12	16,0	8	10,7	20	13,3
Jednom dnevno	19	25,3	14	18,7	33	22,0
Dva puta dnevno	41	54,7	45	60,0	86	57,3
Tri puta	3	4,0	8	10,7	11	7,3
Ukupno	75	100,0	75	100,0	150,0	100,0

Učestalost pranja zuba nije se značajno razlikovala prema uzrastu ispitanika ($\chi^2 = 8,07, p > 0,05$). Od ukupnog broja djece koja zube peru dva puta dnevno trećina njih bila su djeca od 11 godina (33,3%), dok je starije djece, od 15 godina, bilo samo 12,3%.

Istraživanje je pokazalo da postoji visokoznačajna povezanost između školske spreme roditelja i učestalosti pranja zuba. U grupi ispitanika čije majke imaju najviši stepen školske spreme najveći broj učenika imo je najveću frekvenciju pranja zuba tokom dana. Viši stepen školske spreme majke značajno je povezan sa učestalošću pranja zuba djece (kod majki srednje i visoke školske spreme oko 58% djece peru zube dva puta dnevno).

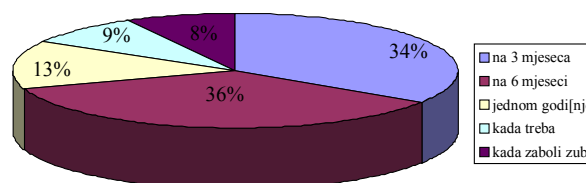
Ispitivanje objektivnih nalaza stanja zuba kod djece u odnosu na učestalost pranja zuba pokazalo je da je značajno veći broj mliječnih karijesnih zuba bio kod djece koja rijetko peru zube ($\bar{x} \pm SD: 4,6 \pm 1,6$), dok je najmanji broj mliječnih karijesnih zuba utvrđen kod djece koja dnevno peru zube najmanje dva puta ($\bar{x} \pm SD: 2,5 \pm 1,5; F = 4,89, df = 2, p < 0,05$). Ispitivanje stalnih karijesnih zuba nije pokazalo značajnu povezanost sa učestalošću pranja zuba ($F = 1,11, df = 2, p > 0,05$).

Što se tiče posjeta stomatologu, najveći broj ispitanika posjećuje stomatologa na šest mjeseci, a zatim slijede ispitanici koji stomatologa posjećuju na svaka tri mjeseca (slika 2).

Istraživanje je pokazalo da je kod 57% ispitanika, pregledom uočeno postojanje karioznih mliječnih zuba. Pri tome, najveći broj ispitanika imao je dva kariozna mliječna zuba (26,3%) (treba imati u vidu da je nalaz karioznih zuba evidentiran kod nešto više od trećine ispitanika) (slika 3).

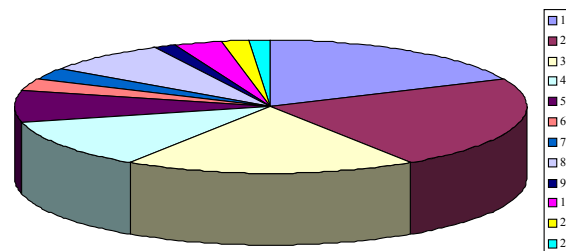
Broj mliječnih karioznih zuba značajno se razlikovao u odnosu na učestalost posjeta stomatologu ($F = 3,13, df = 4,$

nije značajno uticala na razlike u broju stalnih karioznih zuba ($F = 0,61, df = 4, p > 0,05$).



Sl. 2 – Učestalost posjete stomatologu

Kod 95 ispitanika (63%) dijagnostikovani su stalni kariozni zubi i to kod najvećeg broja ispitanika po dva, potom po četiri kariozna stalna zuba, a bilo je ispitanika i sa 28 karioznih zuba (slika 3).



Sl. 3 – Broj karioznih mliječnih zuba kod ispitanika

U slučaju drugih oboljenja usta, kod 14% ispitanika dijagnostikovano je gingivitis, a kod 44,7% ispitanika uočena je ortodonska anomalija.

U tabeli 2 može se uočiti da se gingivitis najčešće javlja kod ispitanika koji su naveli da rijetko peru zube. Polovina

Tabela 2

Učestalost pojave gingivitisa kod ispitanika u odnosu na frekvenciju pranja zuba

Učestalost pranja zuba	Prisutan gingivitis				Ukupno	
	da		ne		n	%
	n	%	n	%		
Rijetko	10	47,6	10	7,8	20	13,3
Jednom dnevno	3	14,3	30	23,3	33	22,0
Dva puta dnevno	7	33,3	79	61,2	86	57,3
Tri puta	1	4,8	10	7,8	11	7,3
Ukupno	21	100	129	100	150	100

$\chi^2 = 20,44; p < 0,05$

ispitanika koja rijetko pere zube ima problema sa gingivitisom. Analizom rezultata utvrđeno je da postoji statistički značajna razlika u pojavi oboljenja kod ispitanika u vezi sa učestalošću pranja zuba.

U tabeli 3 može se uočiti da postoji povezanost posjeta stomatologu sa pojavom gingivitisa, pri čemu postoji statistički značajna razlika u pojavi ispitivanog oboljenja između ispitanika u zavisnosti od učestalosti njihovih posjeta stomatologu.

Istraživanja u svijetu pokazala su da postoji značajna povezanost između oboljenja usta i zuba i redovnog konzumiranja slatkiša. Naime, kod ispitanika kod kojih je identifikovano češće prisustvo gingivitisa, ustanovljeno je i neredovno održavanje higijene usta i zuba, neredovno kontrolisanje ovih organa kod stomatologa; zabilježeno je i češće prisustvo navike konzumiranja slatkiša, a kao rezultat uticaja svih navedenih faktora evidentirana je i pojava oboljenja zuba ⁸.

Tabela 3
Učestalost pojave gingivitisa kod ispitanika u odnosu na frekvenciju posjeta stomatologu

Učestalost posjete stomatologu	Prisutan gingivitis				Ukupno	
	da		ne		n	prisutan gingivitis (%)
	n	%	n	%		
Na tri mjeseca	2	10,5	49	40,8	51	36,7
Na šest mjeseci	4	21,1	44	36,7	48	34,5
Jednom godišnje	6	31,6	12	10,0	18	12,9
Kad god treba	2	10,5	11	9,2	13	9,4
Kad zub boli	5	26,3	4	3,3	9	6,5
Ukupno	19	100,0	120	100,0	139	100,0

$$\chi^2 = 24,5; p < 0,05$$

Diskusija

Pravilna oralna higijena podrazumijeva pranje zuba, uz pravilno četkanje, optimalno ujutro poslije doručka, poslije ručka, poslije konzumiranja slatkiša i naveče prije spavanja. Uz to, potrebno je i ukaljanje dentalnog plaka iz interdentalnih prostora zubnim koncem, uz povremenu upotrebu tečnosti za ispiranje usta. Glavni cilj četkanja zuba je uklanjanje plaka. Pranje zuba na adekvatan način već dugo vremena je jedan od osnovnih elemenata programa usmjerenog ka prevenciji oboljenja usta i zuba. Zdravlje usta i zuba predstavlja značajnu determinantu cjelokupnog zdravlja.

Pacijenti sa uznepredovalom parodontalnom bolešću izloženi su dva puta većem riziku od srčanog udara u odnosu na ljude koji imaju zdravo zubno tkivo. Ako tome još dodamo druge faktore opasnosti, tada se vjerovatnoća komplikacija povećava ².

Podaci pokazuju na to da postoji razlika u stavu djece u vezi sa redovnom kontrolom zdravlja usta i zuba, što je u vezi sa socijalnoobrazovnom strukturom njihovih porodica. Stav da se redovnom preventivnom kontrolom mogu spriječiti oralna oboljenja očigledno nije prisutan kao životna praksa svih porodica iz kojih dolaze ispitivana djeca. Iako su i roditelji i djeca sve više svjesni važnosti oralnog zdravlja za cjelokupnu dobrobit svoje djece, vrlo često se u proces održavanja zdravlja usne šupljine mora uključiti i stomatolog. Kako bi se izbjegli ozbiljnija oštećenja i teže posljedice, stomatologa je najbolje posjećivati preventivno, čak i onda kada je sa zubima sve u redu ⁷. Istraživanje sprovedeno na pacijentima u stomatološkim ambulantomama domova zdravlja pokazalo je da učenici u cjelini nemaju formiranu naviku održavanja oralne higijene. Više od polovine anketiranih učenika izjavili su da svoje zube ne pere svaki dan, a za one učenike koji to ipak čine jesu „razlozi čistoće i zdravlja, ali i razlozi prisile“, jer ih roditelji kontrolišu.

Ova studija pokazala je da je broj karijesnih mliječnih zuba povezan sa učestalošću pranja zuba. Takođe, utvrđeno je da više od polovine ispitanika (57,3%) pere zube bar dva puta, dok 64% njih pere zube dva ili više puta dnevno. Najmanji broj ispitanika pere zube tri puta, dok gotovo svaki peti ispitanik pere zube samo jednom tokom dana.

Učestalost pranja zuba nije se značajno razlikovala prema uzrastu ispitivane djece. Od ukupnog broja djece koja zube peru dva puta dnevno trećina njih su djeca od 11 godina (33,3%), dok to čini samo 12,3% djece od 15 godina.

Pokazano je, nadalje, da postoji visokoznačajna povezanost između školske spremne roditelja i učestalosti pranja zuba. Viši stepen školske spremne majke značajno je povezan sa učestalošću pranja zuba djece (kod majki sa srednjom i visokom školskom spremom oko 58% djece pere zube dva puta dnevno).

Ispitivanje objektivnih nalaza stanja zuba kod djece pokazalo je da je u odnosu na učestalost pranja zuba, značajno veći broj mliječnih karijesnih zuba kod djece koja rijetko peru zube, dok je najmanji broj mliječnih karijesnih zuba kod djece koja peru zube najmanje dva puta dnevno. Ispitivanje stalnih karijesnih zuba nije pokazalo značajnu povezanost u odnosu na učestalost pranja zuba.

Što se tiče posjeta stomatologu, najveći broj ispitanika posjećuje stomatologa na šest mjeseci, a zatim slijede ispitanici koji stomatologa posjećuju svaka tri mjeseca.

U slučaju drugih oboljenja usta, kod 14% ispitanika dijagnostikovano je gingivitis, a kod 44,7% ispitanika uočena je ortodonska anomalija.

Gingivitis se najčešće javlja kod ispitanika koji su naveli da rijetko peru zube, kao i kod ispitanika koji ređe posjećuju stomatologa. Naime, polovina ispitanika koja rijetko pere zube ima problema sa gingivitisom, kao i više od 68% ispitanika koji su naveli da posjećuju stomatologa jednom godišnje, kada zatreba ili kada zaboli zub.

Istraživanja potvrđuju da je prevencija svih oralnih bolesti sigurnija i jeftinija metoda u poređenju sa bilo kojom meto-

dom liječenja⁹. Kao posljedica nedovoljno razvijene svijesti o važnosti oralnog zdravlja za opšte zdravlje pojedinca, a još manje o važnosti sprovođenja oralne higijene, preventivne aktivnosti još nisu u potpunosti razvijene u populaciji. Pored redovnog i adekvatnog održavanja oralne higijene, posjete stomatologu i pravilne ishrane, zdravstvenovaspitni rad sa stanovništvom predstavlja značajnu mjeru očuvanja i unapređenja oralnog zdravlja. Ove aktivnosti imaju za cilj povećanje nivoa znanja o važnosti sprovođenja pravilne oralne higijene za očuvanje oralnog zdravlja i poboljšanje oralnihigijenskih navika. Suštinski cilj sprovođenja zdravstvenovaspitnih programa je smanjenje incidencije, u prvom redu karijesa i parodontalnih bolesti, ali i ostalih bolesti usne šupljine¹⁰.

Karijes indeks prosjek (KIP), koji predstavlja prosječan broj oboljelih zuba po jednom ispitaniku i indeks karijes, ekstrahovan zub, plombiran zub (KEP), indeksi su relevantne mjere očuvanja i unapređenja oralnog zdravlja. Istraživanje pokazuje da je KIP indeks kod djece u Crnoj Gori, uzrasta od 12 godina iznosio 4,4, u 15. godini 8,25, a u 18. godini 10,9. Ovi se podaci značajno razlikuju od podataka u nekim drugim zemljama. U svom istraživanju, Von der Fehr¹¹ pokazao je da je u nordijskim zemljama KEP kod 15-godišnjaka iznosio 3,1 a kod 18-godišnjaka 5,3. Za iste starosne grupe u Češkoj dobijene su vrijednosti KEP od 5,0¹² i 6,2¹³. Zabilježeni pad prevalencije karijesa posljednjih decenija, pripisuje se fluorizaciji vode za piće, primjeni tableta sa fluoridima i lokalnoj aplikaciji fluorida. Primjena fluorida u različitim oblicima i preventivni programi oralnog zdravlja smatraju se odgovornim za inicijalno sniženje prevalencije karijesa. Potvrda ovim činjenicama su i rezultati istraživanja koja su rađena u sjevernoevropskim zemljama – Danskoj, Norveškoj i Švedskoj¹¹. Pozitivna tendencija pada prevalencije karijesa uočena je i u Mađarskoj, gdje su rezultati studije pokazali vrijednost KEP 7,6 kod 18-godišnjaka¹⁴. Pozitivne promjene u oralnom zdravlju u ovoj zemlji javile su se paralelno sa implementacijom preventivnih programa i edukacijom o oralnom zdravlju.

Postojanje povezanosti između posjeta stomatolozima, fluor profilakse, učestalosti pranja zuba, uzrasta kada je početo sa održavanjem oralne higijene sa KIP i KEP vrijednostima potvrđuju i rezultati istraživanja kod adolescenta u istočnoj Bosni, gdje je pokazano da djeca istog uzrasta imaju veliki broj oboljelih i nepopravljenih zuba¹⁵. Studija rađena u Banja Luci 2008. godine 12-godišnjacima pokazuje visoke vrijednosti KIP, (4,89 i 6,74) osobito u ruralnoj populaciji učenika.

Istraživanje je pokazalo da Crna Gora pripada grupi visokorizičnih zemalja u odnosu na udio populacije sa karioznim i ekstrahiranim zubima. Poređenje sa ostalim zemljama pokazuje da se vrijednosti indeksa kojim se označava zastupljenost djece sa karioznim, ekstrahiranim ili plombiranim zubima u istoj populacionoj grupi kreću od najviše 3,24 u Meksiku¹⁶; 2,4 na Filipinima¹⁷; 1,07 u Španiji¹⁸; do najniže vrijednosti od 0,65 u Nikaragvi¹⁹.

Učestalost parodontalnih bolesti u Republici Hrvatskoj vrlo je visoka. Prema jednoj studiji² u starosnoj grupi od 15 do 19 godina izražen je parodontitis kod 30% ispitanika. Rezultati istraživanja u Republici Hrvatskoj, sprovedenog 2003. godine pokazuju da samo 10,57% djece u dobi od 11 do 14 godina pere zube više puta dnevno, 44,05% povremeno, 44,93% rijetko, a 0,44% nikada. Stoga, ne čudi podatak da KEP indeks za analiziranu grupu u Crnoj Gori iznosi 6,7. U većini evropskih zemalja taj je broj ispod tri, dok je u nekim zemljama EU između 0,5 i 1,5.

Zaključak

Postoji značajna razlika u održavanju higijene usta i zuba prema polu, kao i prema nekim drugim socio-demografskim karakteristikama ispitanika. Studija je pokazala povezanost karijesa i gingivitisa sa učestalošću pranja zuba i frekvencije posjeta stomatologu.

L I T E R A T U R A

1. *Selwitz RH, Ismail AI, Pitts NB.* Dental caries. *Lancet* 2007; 369(9555): 51–9.
2. *Loesche WJ.* Periodontal disease as a risk factor for heart disease. *Compendium* 1994; 15(8): 976, 978–82, 985–6 passim; quiz 992.
3. *Fenlon MR, McCartan BE.* Medical status of patients attending a primary care dental practice in Ireland. *J Ir Dent Assoc* 1991; 37(3–4): 75–7.
4. *Trumler A.* Longterm Experience and Results in Prevention. *Acta Stomatol Croat* 2003; 37(3): 293.
5. *Jurić H, Klarić T, Lulić-Dukić O.* Caries Incidence in Children with Regard to their Oral Hygiene Habits and Past Caries Experience. *Acta Stomatol Croat* 2003; 37(3): 340–1. (Croatian)
6. *Chung MH, Kaste LM, Koerber A, Fadavi S, Puvani I.* Dental and medical students' knowledge and opinions of infant oral health. *J Dent Educ* 2006; 70(5): 511–7.
7. *Janjanin M.* Planned health education in the prevention of caries. *Stomatološki glasnik Srbije* 2000; 47(Suppl 1): 25–7. (Serbian)
8. *Künzler W.* Zur Konversion der epidemiologisch en Zucker/Karies-Relation in Europa. *Oralprophylaxe* 2001; 23: 66–9. (German)
9. *Ciglar I, Škaljac G, Šutalo J.* Caries prevention – pathology and the therapy for the hard dental tissues. *Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva* 1994; 12: 231–40. (Serbian)
10. *Petersen PE, Kwan S.* Evaluation of community-based oral health promotion and oral disease prevention--WHO recommendations for improved evidence in public health practice. *Community Dent Health* 2004; 21(4 Suppl): 319–29.
11. *von der Fehr FR.* Caries prevalence in the Nordic countries. *Int Dent J* 1994; 44(4 Suppl 1): 371–8.
12. *Krejsa O, Broukal Z, Mrklas O.* Oral health and treatment need in children and adolescent aged 5, 12, and 15 years in Czech Republic 1998. *Community Dental Health* 2000; 17: 203–4.
13. *Krejsa O, Mrklas L, Broukal Z.* Caries experience of 18-year-old recruits in the Czech Republic in 1995. *Caries Res* 1996; 30: 302.
14. *Szöke J, Petersen PE.* Oral health of 18-year-old adolescents in Hungary. *Fogorov Sz* 2001; 94: 185-90
15. *Stojanović N, Krunic J.* Caries prevalence in adolescents in the eastern Bosnia, the community of the town of Foča. *Stomatološki glasnik Srbije* 2006; 53(4): 229–35. (Serbian)

16. *Villalobos-Rodelo JJ, Medina-Solis CE, Molina-Frechero N, Vallejos-Sánchez AA, Pontigo-Loyola AP, Espinoza-Beltrán JL.* Dental caries in schoolchildren aged 6-12 years in Navolato, Sinaloa, México: experience, prevalence, severity and treatment needs. *Biomedica* 2006; 26(2): 224–33. (Spanish)
17. *Yabao RN, Duante CA, Velandria FV, Lucas M, Kasu A, Nakamori M, et al.* Prevalence of dental caries and sugar consumption among 6-12-y-old schoolchildren in La Trinidad, Benguet, Philippines. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59(12): 1429–38.
18. *Almerich Silla JM, Montiel Company JM.* Oral health survey of the child population in the Valencia Region of Spain (2004). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2006; 11(4): E369–81. (English, Spanish)
19. *Herrera MS, Medina-Solis CE, Maupomé G.* Prevalence of dental caries in 6-12-year-old schoolchildren in Leon, Nicaragua. *Gac Sanit* 2005; 19(4): 302–6. (Spanish)

Primljen 15. III 2010.
Revidiran 20. VIII 2010.
Prihvaćen 13. IX 2010.



Ispitivanje faktora koagulacije u zamrznutoj svežoj plazmi inaktivisanoj primenom riboflavina i ultravioletnog zračenja

Evaluation of coagulation factors in fresh frozen plasma treated with riboflavin and ultraviolet light

Ana Antić*, Zoran Stanojković*, Lana Mačukanović-Golubović†, Marija Jelić‡

*Zavod za transfuziju krvi Niš, Srbija; †Klinički centar Niš, Klinika za hematologiju i imunologiju, Niš, Srbija; ‡Vojna bolnica Niš, Kliničko-biohemijska laboratorija, Niš, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Inaktivacija patogena primenom riboflavina i ultravioletnog (UV) zračenja smanjuje incidenciju transmisije virusa, bakterija i parazita transfuzijom produkata od krvi, ima široku efikasnost u prevenciji epidemije uzrokovane transfuzijom novog štetnog patogena i istovremeno održava zadovoljavajuću kliničku efikasnost inaktivisanih produkata od krvi. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi uticaj procesa inaktivacije patogena primenom riboflavina i UV zračenja na koncentraciju faktora i inhibitora koagulacije u plazmi koja se tretira pre zamrzavanja. **Metode.** Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 30 jedinica plazme, dobijenih procesiranjem cele krvi dobrovoljnih davalaca krvi tokom 6 h od uzimanja, koje su tretirane riboflavinom (35 mL) i UV zračenjem (6,24 J/mL, 265–370 nm) na aparatu Mirasol (Caridian BCT *Biotechnologies*, USA) u prosečnom trajanju od 6 min. Uzorci za ispitivanje faktora i inhibitora koagulacije uzeti su pre (K – kontrolni uzorci) i posle procesa inaktivacije (I – ispitivani uzorci). **Rezultati.** Poređenjem srednjih vrednosti svih posmatranih faktora koagulacije pojedinačno u kontrolnim i ispitivanim uzorcima plazme uočen je statistički značajan pad koncentracije faktora koagulacije u ispitivanoj plazmi ($p < 0,001$), ali se aktivnost faktora koagulacije nalazila u okviru normalnih vrednosti. Najveći pad koncentracije u plazmi nakon procesa inaktivacije pokazali su faktori VI, IX i XI (pad koncentracije od 21,99%, 20,54% i 17,26%, respektivno). Aktivnost inhibitora koagulacije [antitrombina III (AT III) i proteina C (PC)] pokazao je manji pad u odnosu na faktore koagulacije (pad aktivnosti AT III iznosio je 5,96%, a PC 5,89%). **Zaključak.** Plazma dobijena procesiranjem cele krvi tokom 6 h od uzimanja i podvrgnuta inaktivaciji patogena primenom riboflavina i UV zračenja u roku od 6 h od procesiranja, a potom zamrznuta na temperaturi nižoj od -30 °C tokom 24 h pokazala je dobro očuvanu prokoagulantnu i anti-koagulantnu aktivnost.

Cljučne reči:

plazma; zamrzavanje; vitamin b2; ultravioletni zraci; faktor VIII; faktor IX; faktor XI; antitrombin III; protein c.

Abstract

Background/Aim. Pathogen inactivation in blood products using riboflavin and ultraviolet (UV) light represents a proactive approach to blood safety, not only for known infectious agents but also for new ones or not yet recognized as threats to the blood supply. This method inactivates a virus, bacteria, fungus, or protozoan pathogen from the blood product without damaging its function or shelf-life. The aim of the study was to study the influence of photoinactivation using riboflavin on the concentration of coagulation factors and coagulation inhibitors in plasma that was treated before freezing. **Methods.** The examination included 30 units of plasma, separated from whole blood donated by voluntary blood donors around 6 h from the moment of collection. They were treated by riboflavin (35 mL) and UV rays (6.24 J/mL, 265–370 nm) on Mirasol apparatus (Caridian BCT *Biotechnologies*, USA) in approximate duration of 6 min. The samples for examining were taken before (K – control units) and after illumination (I – illuminated units). **Results.** Comparing the middle values of coagulation factors in the control and illuminated units we noticed their statistically significant decrease in illuminated units ($p < 0.001$), but the activity of coagulation ones was still in the reference range. The most sensitive coagulation factors to photoinactivation were FVIII, FIX and FXI (21.99%, 20.54% and 17.26% loss, respectively). Anticoagulant factors were better preserved than coagulation factors. **Conclusion.** Plasma separated from whole blood donation within 6 h, treated with riboflavin and UV light within 6 h from separation and frozen at temperature below -30 °C within 24 h, shows good retention of pro- and anticoagulation activity.

Key words:

plasma; freezing; riboflavin; ultraviolet rays; factor VIII; factor IX, factor XI; antithrombin III; protein c.

Uvod

Zamrznuta sveža plazma, izdvojena iz jedinice cele krvi i zamrznuta u roku od najkasnije 6 h od uzimanja krvi na temperaturi -90 ± 5 °C, a zatim uskladištena (ne duže od tri godine) do terapijske upotrebe na temperaturi od -30 °C ili nižoj, sadrži u sebi sve nestabilne i stabilne činioce sistema koagulacije, fibrinolize i komponente komplementa, uz onkotski efikasne proteine i imunoglobuline. Transfuzija zamrznute sveže plazme indikovana je u terapiji stečenih koagulopatija, posebno kod bolesnika sa deficitom više faktora koagulacije, ili u slučaju deficita faktora koagulacije za koje ne stoje na raspolaganju koncentrovani preparati (npr. faktor V ili faktor XI koagulacije). Zamrznuta sveža plazma, takođe, primenjuje se kod bolesnika sa oštećenom funkcijom jetre ili deficitom vitamina K, kao i pri izvođenju terapijskih izmena plazme kod bolesnika sa trombotskom-trombocitopenijskom purpurom (TTP) ili hemoliznouremijskim sindromom (HUS)^{1,2}.

S obzirom na složenost faktora koji utiču na procesiranje i skladištenje plazme, kao i njen sastav, transfuzija zamrznute sveže plazme može biti udružena sa brojnim neželjenim reakcijama, kao što su akutno oštećenje pluća udruženo sa transfuzijom (*transfusion related acute lung injury* – TRALI)^{3,4} ili transmisija infektivnih agenasa^{5,6}, kao što su virus humane umunodeficijencije (HIV), virus hepatitisa B (HBV), virus hepatitisa C (HCV), virus hepatitisa A (HAV), Epstein-Barrov virus, parvovirus B19, gram-pozitivne i gram-negativne bakterije (*Stylococcus aureus*, *Stylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*), protozoe (*Babesia microti*, *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania donovani*) i prioni (izazivaju Creutzfeldt-Jakobovu bolest)⁷⁻⁹.

Inaktivacija patogena u krvnim komponentama ima ulogu uklanjanja, odnosno inaktivacije svih uzročnika prenosivih bolesti putem krvi. Ona ne zamenjuje testiranje jedinica krvi dobrovoljnih davalaca na markere bolesti prenosivih transfuzijom, ali smanjuje opasnost „fenomena prozor“ i deluje i na agense za koje testiranje trenutno nije dostupno, a mogu se preneti putem krvi^{10,11}. Postupci inaktivacije uzročnika transmisivnih bolesti temelje se na vezivanju raznih supstanci (psoralen, riboflavin, metilensko plavo), kao i delovanju ultravioletnog (UV) i gama zračenja, sprečavajući replikaciju nukleotida DNA i RNA, čime se inhibira proliferacija T-limfocita i uklanja bolest kalema protiv domaćina (*graft-versus-host-disease* – GVHD), suprimira sinteza citokina i otklanja opasnost od pojave posttransfuzionih febrilnih reakcija¹²⁻¹⁴.

Riboflavin (vitamin B2) je prirodno prisutno jedinjenje. Izuzetno je efikasan u inaktivaciji patogena, ako se izloži vidljivoj ili UV zračenju. Riboflavin stvara aktivne forme kiseonika koje oštećuju ćelijsku membranu, čime se sprečava replikacija uzročnika bolesti u svim produktima od krvi^{15,16}. On je planarne konjugovane prstenaste strukture sa lancem šećera koji mu daje hidrosolubilni karakter. Planarni deo molekula umeće se između baza DNA i RNA, a UV zračenje koje aktivira riboflavin oksiduje guanin u nukleinskim kiselinama, sprečavajući replikaciju genoma patogena^{16,17}. Ri-

boflavin i njegovi razgradni produkti su netoksični i normalno prisutni u ljudskom organizmu¹⁸.

Cilj ovog rada bio je da se utvrditi uticaj procesa fotoinaktivacije patogena primenom riboflavina i UV zračenja na koncentraciju faktora i inhibitora koagulacije u plazmi koja se tretira pre zamrzavanja.

Metode

Ispitivanje je obuhvatilo ukupno 30 jedinica plazme, prosečne zapremine 240 ± 20 mL, koje su podvrgnute procesu inaktivacije na aparatu Mirasol (Mirasol™ *Pathogen Reduction Technology System*, Caridian BCT *Biotechnologies*, Lakewood, Colorado, USA). Jedinice plazme dobijene su procesiranjem jedinica krvi dobrovoljnih davalaca krvnih grupa A, B, O i AB (prosečne zapremine 450 mL \pm 10 mL) u roku od 6 h od kolekcije krvi (četvorostruke kese Macopharma CPD/SAGM, Francuska), i to prema krvnim grupama: A = 12, B = 6, O = 10, AB = 2. Zatim su pulirane po dve jedinice plazme iste krvne grupe (15 pulova: A = 6, B = 3, O = 5, AB = 1), svaki pojedinačni pul izmeren je i podeljen na dve jedinice jednake zapremine, od kojih je jedna jedinica bila kontrolna, a druga ispitivana tretirana Mirasol PRT sistemom.

Kontrolnoj jedinici dodato je 35 mL fiziološkog rastvora NaCl u univerzalnoj kesi za krv, i iz nje je uzet uzorak krvi (K – kontrolni uzorak), koji je čuvan na sobnoj temperaturi (22 ± 2 °C) do završetka procesa iluminacije i uzimanja uzorka iz ispitivanih jedinica plazme.

Specifikacije jedinica plazme tretirane Mirasol PRT sistemom podrazumevale su standarde usvojene od proizvođača (Caridian BCT, USA): zapremina produkta 170 – 360 mL, koncentracija trombocita $\leq 2,1 \times 10^6$ ćelija/ μ L, koncentracija rezidualnih eritrocita $\leq 15 \times 10^9$ eritrocita/L, koncentracija rezidualnih leukocita $\leq 1 \times 10^9$ leukocita/L.

Ispitivanoj jedinici plazme dodato je 35 mL 500 μ moL/L rastvora riboflavina u originalnoj kesi za iluminaciju (Mirasol Plasma Illumination/Storage set), kako bi se postigla finalna koncentracija riboflavina 60 μ moL/L. Rastvor riboflavina priključen je na kesu za iluminaciju, koja u sebi sadrži plazmu preko sterilnog priključka (TSCD Terumo), a zatim je istisnut zaostali vazduh iz kese za iluminaciju u praznu kesu u kojoj je bio rastvor riboflavina. Ispitivana jedinica plazme potom je stavljena u Mirasol iluminator prema uputstvu proizvođača i podvrgnuta delovanju UV zračenja ($6,24$ J/mL, 265 – 370 nm), sa linearnim mešanjem (120 cpm), u prosečnom trajanju od 6 min i temperaturom produkta nižom od 37 °C. Nakon završene iluminacije plazma je prebačena u originalnu kesu za čuvanje inaktivisane plazme Mirasol seta i iz nje je uzet uzorak krvi (I – ispitivani uzorak).

Kontrolni i ispitivani uzorci zamrznuti su na temperaturi nižoj od -40 °C u roku od 6 h od završetka separacije. Iz uzoraka plazme koja je naknadno otopljenjena u vodenom kupatilu na 37 °C određena je koncentracija fibrinogena – faktor I (g/L), faktora koagulacije – FII (%), FV(%), FVII (%), FVIII:C (%), FIX (%), FX (%), FXI (%) i FXII (%), koncentracija inhibitora koagulacije – antitrombina III [ATIII

(%) i proteina C [PC (%)] na aparatu ACL 7 000 IL (*Instrumentation Laboratory, USA*).

Analizirani parametri prikazani su tabelarno, srednjim vrednostima i standardnim devijacijama. Poređenje parametara između kontrolne i ispitivane grupe vršeno je Studentovim *t*-testom za nezavisne uzorke. Statistička značajnost određivana je na nivou $p < 0,001$, primenom softverskog paketa SPSS, verzija 18 (SPSS *Software GmbH, Germany*).

Rezultati

Prosečna koncentracija faktora koagulacije u jedinica plazme pre inaktivacije (kontrolni uzorci) iznosila je $92,01 \pm 7,14\%$. Najveću aktivnost u plazmi pokazivali su FXI, FV i FVII (125,63%, 123,67% i 123,20%, respektivno).

Prosečna koncentracija faktora koagulacije u jedinicama plazme posle inaktivacije (ispitivani uzorci) iznosila je $77,72 \pm 6,95\%$. Najveću aktivnost u plazmi pokazivali su FVII, FXI i FXII (110,37%, 103,57% i 102,47% respektivno).

Poređenjem srednjih vrednosti svih posmatranih faktora koagulacije pojedinačno pre i posle inaktivacije plazme (kontrolni i ispitivani uzorci) uočavao se statistički značajan pad koncentracije faktora koagulacije u ispitivanoj plazmi ($p < 0,001$), ali se aktivnost faktora koagulacije nalazila u okviru normalnih vrednosti.

U tabeli 1 prikazana je koncentracija posmatranih faktora i inhibitora koagulacije u kontrolnim i ispitivanim uzorcima, pad koncentracije faktora i inhibitora koagulacije u ispitivanim uzorcima plazme, kao i procentualni gubitak aktivnosti faktora i inhibitora koagulacije u odnosu na aktivnost u kontrolnim uzorcima plazme.

ispitivanim uzorcima u odnosu na aktivnost faktora koagulacije (pad aktivnosti AT III iznosio je 5,96%, a PC 5,89%).

Poređenjem srednjih vrednosti posmatranih inhibitora koagulacije pojedinačno pre i posle inaktivacije plazme (kontrolni i ispitivani uzorci) uočavao se statistički značajni pad koncentracije inhibitora koagulacije u ispitivanoj plazmi, ali se njihova aktivnost nalazila u okviru referentnih vrednosti.

Diskusija

Infektivni činioci prenosivi transfuzijom i borba protiv njih predstavljaju veliki izazov u modernoj transfuzijskoj medicini. Incidencija virusne i bakterijske transmisije transfuzijom jedinica zamrznute sveže plazme danas je u većini evropskih zemalja svedena na minimum – rizik da se prenese uzročnik bolesti putem transfuzije jedinice zamrznute sveže plazme iznosi 1/10 000 000 za HIV, 1/50 000 000 za HCV i 1/1 200 000 za HBV¹⁹.

Inaktivacija patogena u produktima od krvi predstavlja dodatni nivo zaštite, kako od poznatih infektivnih agenasa, tako i od onih koji još uvek nisu prepoznati kao moguća pretnja globalnom snabdevanju krvlju^{3,14}. Danas se koriste različite fizičke i hemijske metode inaktivacije patogena koje zadovoljavaju osnovne propisane kriterijume: redukcija incidencije transmisije virusa, bakterija i parazita transfuzijom produkata od krvi na najmanji mogući nivo, široka efikasnost u smislu prevencije epidemije uzrokovane transfuzijom novog štetnog patogena, laka implementacija u postojeću organizaciju transfuziološke službe, minimalna toksičnost, nepromenjena klinička efikasnost inaktivisanih produkata od krvi, niska cena²⁰⁻²². U ovom ispitivanju korišćena je metoda

Tabela 1
Koncentracije faktora i inhibitora koagulacije u kontrolnoj i ispitivanoj plazmi

Faktori koagulacije	Referentne vrednosti	KU		IU		Razlika		Gubitak aktivnosti (%)		<i>p</i>
		\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
F I (g/l)	1,7–4	3,64	0,37	3,14	0,34	-0,50	0,12	-13,70	2,88	0,001
F II (%)	80–130	111,63	7,13	96,97	9,32	-14,67	5,40	-13,20	4,90	0,001
F V (%)	60–140	123,67	12,30	108,70	11,80	-14,97	4,98	-12,09	3,74	0,001
F VII (%)	50–130	123,20	9,35	110,37	8,77	-12,83	2,70	-10,42	2,09	0,001
F VIII (%)	50–150	99,60	8,36	77,50	5,31	-22,10	5,45	-21,99	4,17	0,001
F IX (%)	65–150	100,20	8,41	78,30	5,97	-21,90	5,65	-20,54	4,02	0,001
F X (%)	70–130	111,13	11,60	96,23	12,71	-14,90	4,98	-6,90	2,20	0,001
F XI (%)	65–150	125,63	8,60	103,57	9,17	-21,67	5,59	-17,26	4,31	0,001
F XII (%)	50–150	121,47	5,30	102,47	6,17	-19,60	3,40	-15,66	2,83	0,001
AT III (%)	70–130	93,63	4,99	87,97	5,17	-5,67	4,66	-5,96	5,13	0,001
PC (%)	70–140	99,37	5,05	93,50	4,57	-5,87	4,57	-5,89	1,36	0,001

KU – uzorak plazme iz kontrolne jedinice (plazma + 35 mL fiziološkog rastvora);
IU – uzorak plazme iz ispitivane jedinice (plazma + 35 mL riboflavina)

Najveći pad koncentracije u plazmi nakon procesa inaktivacije pokazao je FVIII (očuvano 78,01% aktivnosti u odnosu na kontrolne uzorke, odnosno pad koncentracije od 21,99%), a zatim FIX i FXI (pad koncentracije od 20,54% i 17,26%). Pad koncentracije svih ostalih faktora koagulacije bio je manji od 15%.

Analiza dobijenih rezultata pokazala je da je aktivnost inhibitora koagulacije (AT III i PC) daleko više očuvana u

dodavanja riboflavina jedinici plazme nakon separacije cele krvi i naknadno izlaganje produkta UV zračenju sa obe strane. Kao posledica aktivacije riboflavina pod dejstvom UV zraka dolazi do oksidacije guanina u nukleinskim kiselinama i njihovog ireverzibilnog oštećenja, što sprečava dalju replikaciju patogena. Mnogobrojne studije pokazale su da ova metoda efikasno inaktivise intraćelijski i za ćeliju asocirani virus humane imunodeficijencije – HIV (4,46 i 5,93

log₁₀/mL, respektivno), virus zapadnog Nila (5,19 log₁₀/mL), virus parvo B19 (> 6,5 log₁₀/mL), virus vezikularnog stomatitisa (> 5,3 log₁₀/mL), *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus aureus* (5–6 log₁₀/mL), *Escherichia coli* (> 4 log₁₀/mL), *Leishmania donovani infantum* (5–6 log₁₀/mL), a dokazano je i da prevenira infekciju prouzrokovanu bakterijama *Klebsiella pneumoniae* i *Bacillus cereus*^{23–25}.

Većina dosadašnjih studija vezanih za uticaj procesa inaktivacije na koagulacionu aktivnost u plazmi odnosi se na aktivnost faktora VIII (FVIII), s obzirom da je najmanje stabilan od svih proteina u plazmi^{26,27}. S druge strane, ne umanjujući indikacije i kliničku efikasnost zamrznute sveže plazme, koncentracija FVIII u plazmi nije od presudnog značaja, jer je FVIII reaktant akutne faze i njegova koncentracija u plazmi najčešće je normalna ili čak povećana u brojnim slučajevima složenih koagulopatija²⁶.

Različite procedure inaktivacije patogena u plazmi mogu značajno uticati na koncentraciju faktora i inhibitora koagulacije, uz posebno snižavanje aktivnosti FVIII^{13,28}. Ispitivanja vezana za primenu rastvarajućih deterdženata (S/D – solvent detergents), u cilju inaktivacije patogena u plazmi, pokazuju da ova metoda snižava aktivnost FVIII koagulacije na 70% uz prosečan pad koncentracije FVIII od 24%. Puliranje jedinica plazme pre dodavanja S/D može značajno smanjiti pad koncentracije FVIII primenom ove metode²⁹. Druga vrsta ispitivanja vezana su za primenu metilenskog plavog (MB) i ona pokazuju koncentraciju MB-FVIII od 0,7 IU/mL, uz očuvanje 80% aktivnosti FVIII³⁰.

Savremena ispitivanja vezana za uticaj inaktivacije patogena primenom riboflavina i UV zračenja pokazuju da je prosečna koncentracija FVIII nakon procesa inaktivacije 0,7 IU/mL, a da je očuvano 81% aktivnosti FVIII^{20,31,32}.

Ovo ispitivanje dalo je rezultate koji su uporedivi sa rezultatima prikazanim u literaturi (prosečna koncentracija FVIII je 77,50%, očuvano 78% aktivnosti FVIII). Koncentracije FV, FVII i FX u ispitivanoj plazmi pokazale su veće vrednosti od koncentracija FV, FVII i FX koje su saopštene u prethodnim studijama^{33,34} (12%, 15% i 7%, respektivno), dok su koncentracije FXI i fibrinogena u ispitivanoj plazmi manje za 3%, odnosno 8% u odnosu na podatke iz prethodnih ispitivanja. Mogući činioci sniženja aktivnosti faktora koagulacije u inaktiviranoj plazmi još uvek nisu potvrđeni.

Larrea i sar.³² i Hornsey i sar.²⁷ u svojim ispitivanjima pad koncentracije faktora koagulacije objašnjavaju razblaživanjem početne jedinice plazme (dodavanjem 35 mL rastvora riboflavina) i vremenskim udaljenjem od momenta uzimanja jedinice krvi. Najveći pad koncentracije FV i FVIII uslovljen je činjenicom da su ovi faktori najmanje stabilni u plazmi.

Buytaert-Hoefen i sar.³⁴ pokazali su da je aktivnost faktora koagulacije posebno dobro očuvana ako se plazma zamrzne tokom 8 sati od kolekcije krvi (koncentracija faktora VIII veća za 15%, faktora V za 12%, faktora XI za 23%). Bihm³³ vršio je ispitivanje i sa jedinicama plazme koje su bile zamrznute na temperaturi nižoj od -30 °C 52 nedelje, a zatim otopljene i podvrgnute procesu inaktivacije na aparatu Mirasol. Merena koncentracija FVIII (hromogena metoda) bila je 0,9 ± 0,2 IU/mL (referentne vrednosti 0,45–1,68 IU/mL)³³.

Dosadašnja ispitivanja uticaja procesa inaktivacije patogena primenom riboflavina i UV zračenja na koncentraciju inhibitora koagulacije pokazuju održavanje nivoa PC, α-2 antiplazmina, antitrombina III (AT III) i posebno proteina S (PS), čija se koncentracija značajno snižava primenom drugih metoda inaktivacije patogena, te bi primena tako inaktivisane plazme u većem volumenu mogla prouzrokovati razvoj venskog tromboembolizma (posebno naglašeno kod primene S/D)^{26,32}. Prema Larreu i sar.³² aktivnost PC i α-2 antiplazmina pokazuje sniženje od 3% u plazmi inaktiviranoj primenom riboflavina i UV zračenja, dok je prosečna koncentracija PS 0,9 ± 0,1 IU/mL. Ovo ispitivanje pokazalo je, takođe, očuvane koncentracije PC i AT III u ispitivanoj plazmi (pad koncentracije od 5,96% i 5,89%).

Zaključak

Plazma dobijena procesiranjem cele krvi tokom 6 h od uzimanja i podvrgnuta inaktivaciji patogena primenom riboflavina i UV zračenja u roku od 6 h od procesiranja, a potom zamrznuta na temperaturi nižoj od -30 °C tokom 24 h, pokazuje dobro očuvanu prokoagulantnu i antikoagulantnu aktivnost, te se može koristiti u terapiji urođenih i stečenih koagulopatija koje zahtevaju transfuziju zamrznute sveže plazme.

L I T E R A T U R A

- Balint B, Paunović D, Stanojković Z. Hemotherapy for patients with hemostatic disorders. In: Balint B, editor. Transfusiology. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2004. p. 331–8. (Serbian)
- Grgičević D. Transfuzijska medicina u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. p. 412–20.
- Luban NL. Transfusion safety: Where are we today? Ann N Y Acad Sci 2005; 1054: 325–41.
- Alter HJ, Klein HG. The hazards of blood transfusion in historical perspective. Blood 2008; 112(7): 2617–26.
- Wendel S, Levi JE, Biagini S, Candotti D, Allain JP. A probable case of hepatitis B virus transfusion transmission revealed after a 13-month-long window period. Transfusion 2008; 48(8): 1602–8.
- Irshad M, Joshi YK, Sharma Y, Dhar I. Transfusion transmitted virus: A review on its molecular characteristics and role in medicine. World J Gastroenterol 2006; 12(32): 5122–34.
- Snae TE, Neisser-Snae A, Bailey A, Reichl H, Biesert L, Schmidt T, et al. Prion safety of transfusion plasma and plasma-derivatives typically used for prophylactic treatment. Transfus Apher Sci 2008; 39(1): 59–67.
- Council of Europe. Guide to the preparation, use and quality assurance of blood components. 16th ed. France, Strasbourg: European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare; 2011.
- Bryant BJ, Klein HG. Pathogen inactivation: the definitive safeguard for the blood supply. Arch Pathol Lab Med 2007; 131(5): 719–33.

10. *Solheim BG*. Pathogen reduction of blood components. *Transfus Apher Sci* 2008; 39(1): 75–82.
11. *Klein HG, Bryant BJ*. Pathogen-reduction methods: advantages and limits. *Vox Sang* 2009; 4(1): 154–60.
12. *McCullough J*. Pathogen inactivation: a new paradigm for preventing transfusion-transmitted infections. *Am J Clin Pathol* 2007; 128(6): 945–55.
13. *Klein HG, Anderson D, Bernardi MJ, Cable R, Carey W, Hoch JS, et al*. Pathogen inactivation: making decisions about new technologies. Report of a consensus conference. *Transfusion* 2007; 47(12): 2338–47.
14. *Stanojković Z, Antić A, Stojanović M*. Effects of use of riboflavin and ultraviolet light for pathogen inactivation on quality of platelet concentrates. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(6): 489–94. (Serbian)
15. *Goodrich RP, Edrich RA*. The antiviral and antibacterial properties of riboflavin and light: applications to blood safety and transfusion medicine. In: *Silva E, Edwards AM*, editors. Comprehensive series in photochemistry and photobiology, Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry; 2006.
16. *Cui Z, Huang Y, Mo Q, Wang X, Qian K*. Inactivation of lymphocytes in blood products using riboflavin photochemical treatment with visible light. *Photochem Photobiol* 2008; 84(5): 1195–200.
17. *Solheim BG, Seghatchian J*. Update on pathogen reduction technology for therapeutic plasma: an overview. *Transfus Apher Sci* 2006; 35(1): 83–90.
18. *Janetzko K, Hinz K, Marschner S, Goodrich R, Klüter H*. Pathogen reduction technology (Mirasol) treated single-donor platelets resuspended in a mixture of autologous plasma and PAS. *Vox Sang* 2009; 97(3): 234–9.
19. *McCullough J*. Pathogen inactivation of platelets. *Transf Alt Transf Med* 2006; 2: 121–6.
20. *Goodrich RP, Roberts T, Folléa G*. Clinical evaluation of Mirasol PRT treated apheresis platelets in thrombocytopenic patients. *Transfusion* 2008; 48: 20A.
21. *Stanojković Z, Antić A*. Pathogen inactivation in fresh frozen plasma using riboflavin and ultraviolet light: effects on plasma proteins and coagulation factor VII. *Vojnosanit Pregl* 2011; 68(1): 51–6. (Serbian)
22. *Hervig T*. Where will pathogen inactivation have the greatest impact? *Vox Sang* 2007; 2(1): 25–9.
23. *Ruane PH, Edrich R, Gamp D, Keil SD, Leonard RL, Goodrich RP*. Photochemical inactivation of selected viruses and bacteria in platelet concentrates using riboflavin and light. *Transfusion* 2004; 44(6): 877–85.
24. *Marinelli L, Mancini R, Gallo A, Fioravanti D, Matteoci A, Martorana MC, et al*. The effect on the apheresis platelet function of photochemical treatment PCT with UVA light and riboflavin. *Vox Sang* 2009; 96(1): 63–260.
25. *de Cock P, Vaquero M, Garcia R, Marveno R, Fusco GD, Freitas A, et al*. The Mirasol evaluation program: use of Mirasol pathogen reduction technology for platelets in routine clinical practice. *Transfusion* 2008; 48(S2): 165A–6A.
26. *Pronse C*. Properties of pathogen-inactivated plasma components. *Transfus Med Rev* 2009; 23(2): 124–33.
27. *Hornsey VS, Drummond O, Morrison A, McMillan L, MacGregor IR, Pronse CV*. Pathogen reduction of fresh plasma using riboflavin and ultraviolet light: effects on plasma coagulation proteins. *Transfusion* 2009; 49(10): 2167–72.
28. *de Valensart N, Rapaille A, Goossenaets E, Sondag-Thull D*. Study of coagulation function in thawed apheresis plasma for photochemical treatment by amotosalen and UVA. *Vox Sang* 2009; 96(3): 213–8.
29. *Schlenke P, Hervig T, Isola H, Wiesel ML, Kientz D, Pinkoski L, et al*. Photochemical treatment of plasma with amotosalen and UVA light: process validation in three European blood centers. *Transfusion* 2008; 48(4): 697–705.
30. *Garwood M, Cardigan RA, Drummond O, Hornsey VS, Turner CP, Young D, et al*. The effect of methylene blue photoinactivation and methylene blue removal on the quality of fresh-frozen plasma. *Transfusion* 2003; 43(9): 1238–47.
31. *Rosén S, Casoni MC*. Determination of factor VIII activity in plasma and concentrates: comparison between methods. *Am Clin Lab* 2002; 21(3): 32–7.
32. *Larrea L, Calabuig M, Roldán V, Rivera J, Tsai HM, Vicente V, et al*. The influence of riboflavin photochemistry on plasma coagulation factors. *Transfus Apher Sci* 2009; 41(3): 199–204.
33. *Bibm D*. Protein quality of previously frozen plasma treated with the mirasol pathogen inactivation process and stored for two years. *Vox Sang* 2009; 96(Suppl): 375–6.
34. *Buytaert-Hoefen K, Gamp D, Edrich R, Hendrix B, Goodrich R*. Mirasol pathogen treated frozen plasma maintains protein quality. *Transfusion* 2007; 47(3S): SP88.

Primljen 15. III 2010.
Revidiran 21. IV 2010.
Prihvaćen 04. V 2010.



Postoperativne neletalne komplikacije nakon operacije na otvorenom srcu

Postoperative nonlethal complications following open heart surgery

Miodrag Golubović*, Bogoljub Mihajlović*, Pavle Kovačević*,
Nada Čemerlić-Adjić†, Katica Pavlović†, Lazar Velicki*, Stamenko Šušak*

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, *Klinika za kardiovaskularnu hirurgiju,

†Klinika za kardiologiju, Sremska Kamenica, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Postoperativne neletalne komplikacije posle operacije na otvorenom srcu predstavljaju značajan klinički problem. One utiču na dužinu postoperativnog lečenja, zahtevaju veće angažovanje osoblja i znatno povećavaju ukupne troškove lečenja. Cilj rada bio je utvrđivanje učestalosti i vrste postoperativnih komplikacija u čitavoj grupi operisanih bolesnika u odnosu na nivo operativnog rizika, kao i utvrđivanje postojanja korelacije između nivoa operativnog rizika i učestalosti postoperativnih neletalnih komplikacija. **Metode.** Istraživanje je obuhvatilo konsektivnu seriju od 853 bolesnika, 622 (73%) muškaraca i 231 (27%) žena, čija je prosečna starost iznosila $57,2 \pm 9,9$ (16–81) godina. Bolesnici su bili podeljeni u odnosu na vrstu hirurškog zahvata u 3 grupe: koronarna hirurgija – 529 (62%) bolesnika, valvularna hirurgija – 206 (24,2%) bolesnika i kombinovana hirurgija – 118 (13,8%) bolesnika. Za evaluaciju operativnog rizika korišćen je EuroSCORE aditivni model, na osnovu kojeg su bolesnici bili podeljeni u tri grupe: grupa I – operativni rizik 0–2%, grupa II – operativni rizik 3–5% i grupa III – operativni rizik 6% i više. **Rezultati.** Istraživanje je pokazalo da postoji visok stepen korelacije između učestalosti postoperativnih neletalnih komplikacija i očekivanog nivoa operativnog rizika prema EuroSCORE-u ($R = 0,98$). Srednja stopa komplikacija bila je 24% za čitavu grupu, odnosno 21%, 29% i 47% u grupama rizika I, II i III, respektivno. Registrovana je statistički značajna razlika u pogledu učestalosti poremećaja ritma ($p = 0,02$), plućnih ($p = 0,009$) i neuroloških ($p = 0,002$) komplikacija i nivoa očekivanog operativnog rizika prema EuroSCORE. Kod ostalih komplikacija nije zabeležena statistički značajna razlika. **Zaključak.** Postoji visok stepen korelacije između ukupnog broja postoperativnih neletalnih komplikacija i nivoa očekivanog operativnog rizika prema EuroSCORE-u. Učestalost poremećaja ritma, plućnih i neuroloških komplikacija, takođe, značajno raste sa porastom nivoa očekivanog operativnog rizika.

Ključne reči:

hirurgija, torakalna; hirurgija, operativne procedure; postoperativne komplikacije; aritmija; rizik, procena.

Abstract

Background/Aim. Postoperative nonlethal complications after open heart surgery are a serious clinical problem causing a considerable engagement of health workers, an augmented use of drugs, and prolonged operation incapacity leading to prolonged hospital stay and increased expenses. The aim of the study was to establish whether there is any correlation between the level of expected operative risk and postoperative nonlethal complications. **Methods.** A consecutive series of 853 patients subjected to the open heart surgery were investigated, 622 (73%) males and 231 (27%) females. The average age of the patients was 57.2 ± 9.9 (16–81) years. The patients were divided into 3 groups according to the additive EuroSCORE model: groups I, II and III with the expected operative risk of 0%–2%, 2%–5% and over 5%, respectively. The data were collected prospectively and analyzed retrospectively. Statistical methods of correlation and *t*-test were used. **Results.** A high degree of correlation between the operative risk level and frequency of postoperative nonlethal complications ($R = 0.98$) was found. The average rate of complications was 24% for the whole group of 853 patients. It accounted for 21%, 29% and 47% in the groups I, II and III, respectively. According to the expected operative risk level there was a statistically significant difference in respect of heart arrhythmias ($p = 0.02$), neurologic complications ($p = 0.002$), and pulmonary complications ($p = 0.009$). **Conclusion.** Our results show a high degree of correlation between the expected level of operative risk according to the EuroSCORE model and the frequency of postoperative nonlethal complications. There is a statistically significant difference in respect to frequency of heart rhythm disturbances, pulmonary and neurological complications and expected operative mortality.

Key words:

thoracic surgery; surgical procedures, operative; postoperative complications; arrhythmias, cardiac; risk assessment.

Uvod

Najvažniji kriterijumi za ocenu rezultata rada pojedinih kardiokirurških ustanova, kao i svakog pojedinačnog hirurga, su postoperativne neletalne komplikacije i postoperativni mortalitet – 30 dana od datuma operacije¹⁻³. S obzirom na ekstenzivnost hirurškog zahvata kao i činjenicu da je oboljenje srca često udruženo sa drugim organskim ili metaboličkim poremećajima, bolesnici podvrgnuti operaciji na otvorenom srcu izloženi su i povišenom riziku od pojave postoperativnih komplikacija. Postoperativne neletalne komplikacije utiču na dužinu postoperativnog lečenja, zahtevaju veće angažovanje medicinskog osoblja i povećavaju ukupne troškove lečenja⁴⁻⁶.

Sistem korišćenja podataka o postoperativnom mortalitetu i postoperativnim neletalnim komplikacijama za procenu rezultata hirurgije na otvorenom srcu pruža potpunije podatke i omogućava realnije sagledavanje i poređenje rezultata različitih ustanova i pojedinaca, ali ne zadovoljava u potpunosti sve kriterijume objektivnosti. Postalo je očigledno da procena rezultata, sagledavanjem samo stope mortaliteta i učestalosti postoperativnih komplikacija, ima svoje nedostatke, u prvom redu zbog toga što se bolesnici međusobno razlikuju u odnosu na preoperativno stanje, odnosno broj i težinu preoperativnih faktora rizika. Analizom uticaja mnogobrojnih faktora rizika na ishod operativnog lečenja kardiokirurških bolesnika razvijeni su različiti sistemi stratifikacije rizika koji razmatraju relevantne faktore i preoperativno utvrđuju operativni rizik na osnovu broja i težine tih faktora⁷⁻¹². Na osnovu stratifikacije utvrđuje se očekivani rizik – postoperativni mortalitet i upoređuje se sa stvarnim (objektivnim, opserviranim) mortalitetom. Merilo kvaliteta hirurškog rada je razlika između očekivanog i stvarnog mortaliteta. *European System for Cardiac Operative Risk Evaluation* (EuroSCORE) model, najviše primenjivan u Evropi, uzima u obzir 17 relevantnih faktora rizika, 9 vezanih za bolesnika, 4 vezana za stanje srca i 4 vezana za operaciju. U aditivnom modelu EuroSCORE boduju se svi faktori rizika, a ukupna vrednost bodova predstavlja verovatnoću postoperativnog mortaliteta u procentima¹³⁻¹⁶. U našoj ustanovi, ovaj model za predikciju operativnog rizika koristi se od 2001. godine.

Postoperativne neletalne komplikacije uključene su u sistem stratifikacije rizika u kardiokirurgiji, ali metod njihovog merenja, kao osnova za objektivno vrednovanje kardiokirurškog rada, nije dovoljno razvijen. Istraživanja kojima je cilj da uspostave sistem predikcije postoperativnih neletalnih komplikacija na osnovu stratifikacije rizika^{11, 13, 17-19}, tek su u začetku.

Cilj rada bio je da se utvrdi učestalost i vrsta postoperativnih komplikacija u čitavoj grupi operisanih bolesnika, kao i u odnosu na nivoe operativnog rizika, odnosno da se utvrdi da li postoji korelacija između nivoa operativnog rizika i učestalosti postoperativnih neletalnih komplikacija.

Metode

Istraživanje je obuhvatilo konsekutivnu seriju od 853 bolesnika, 622 (73%) muškarca i 231 (27%), žene operisanih u našoj klinici u jednogodišnjem vremenskom periodu. Pro-

sečna starost bolesnika iznosila je $57,2 \pm 9,9$ (16–81) godina. Bolesnici su bili podeljeni u odnosu na vrstu hirurškog zahvata u 3 grupe: koronarna hirurgija – 529 (62%) bolesnika, valvularna hirurgija – 206 (24,2%) bolesnika i kombinovana hirurgija – 118 (13,8%) bolesnika. U studiju nisu bili uključeni bolesnici sa urođenim manama srca i hirurškim zahvatima na ascendentnoj aorti. Za procenu operativnog rizika korišćen je EuroSCORE aditivni model, na osnovu kojeg su bolesnici bili podeljeni u tri grupe: grupa I (operativni rizik 0–2%), grupa II (operativni rizik 3–5%), grupa III (operativni rizik 6% i više).

Kod svakog bolesnika registrovane su postoperativne komplikacije prema klasifikaciji po Parsonnet-u¹⁰. Podaci o nivou operativnog rizika i postoperativnim neletalnim komplikacijama unošeni su prospektivno, a analizirani retrospektivno. Razmatrani su učestalost i vrsta komplikacija za grupu operisanih bolesnika, kao celinu, zatim za podgrupe prema vrsti operativnog zahvata – koronarna, valvularna, kombinovana hirurgija, i prema nivou operativnog rizika po EuroSCORE modelu.

Podaci su prikupljeni po standardnom obrascu i uneti u posebno kreiranu bazu podataka. Statistička obrada podataka vršena je primenom programa SPSS. Korišćene su standardne deskriptivne statističke metode za kvalitativnu i kvantitativnu procenu dobijenih rezultata: apsolutni brojevi, relativni brojevi, aritmetička sredina, standardna devijacija (SD) i opseg vrednosti. Za procenu statističke značajnosti razlika dobijenih rezultata korišćeni su Studentov *t*-test, ANOVA test i χ^2 test.

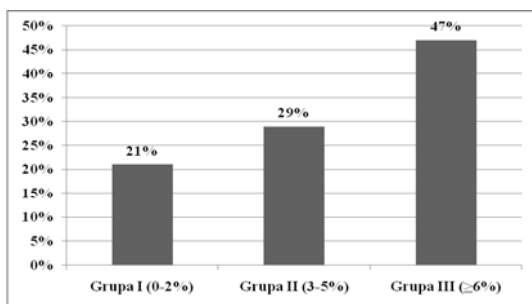
Rezultati

Kod 205 (24%) operisanih bolesnika registrovane su postoperativne neletalne komplikacije. Jednu komplikaciju imalo je 169 (20%) bolesnika, dve komplikacije 30 (3,5%), tri komplikacije imalo je 5 (0,59%), a četiri komplikacije 1 (0,12%) bolesnik. Kod bolesnika kod kojih je rađena izolovana koronarna ili valvularna hirurška intervencija učestalost postoperativnih neletalnih komplikacija bila je podjednaka (26%, odnosno 27%), dok je u grupi bolesnika koji su bili podvrgnuti kombinovanom operativnom zahvatu stopa komplikacija iznosila 47%.

U odnosu na čitavu grupu operisanih učestalost postoperativnih komplikacija bila je sledeća: najviše je bilo poremećaja srčanog ritma (kod 13,5% bolesnika), zatim plućnih komplikacija (kod 6,8%), neuroloških (kod 1,2%), dok su tamponada srca i akutni infarkt miokarda registrovani kod po 0,7% operisanih bolesnika.

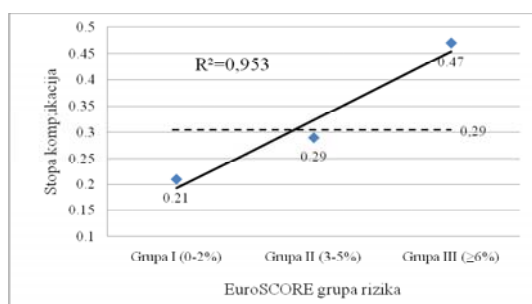
Prema sistemu EuroSCORE, svi bolesnici bili su klasifikovani u 3 rizične grupe. U grupi I, gde je procenat očekivanog operativnog mortaliteta najniži (0–2%), bio je 351 (41%) bolesnik. U grupi II, sa nivoom očekivanog operativnog rizika 3–5%, bilo je 349 (41%) bolesnika. U grupi III, sa nivoom operativnog rizika 6% i više, bilo je 153 (18%) bolesnika.

Učestalost postoperativnih neletalnih komplikacija bila je viša ukoliko je operativni rizik bio viši. U prvoj grupi operativnog rizika učestalost komplikacija iznosila je 21%, u drugoj grupi 29%, a u trećoj 47% (slika 1).



Sl. 1 – Postoperativne neletalne komplikacije prema nivou očekivanog operativnog rizika (EuroSCORE)

Analiza korelacije pokazala je da postoji visok stepen međusobne povezanosti između učestalosti postoperativnih neletalnih komplikacija i očekivanog operativnog rizika bolesnika (slika 2).



Sl. 2 – Korelacija između broja postoperativnih neletalnih komplikacija i nivoa očekivanog operativnog rizika

Kod 115 (13,5%) bolesnika postoperativno su registrovani poremećaji srčanog ritma. Broj bolesnika sa poremećajima srčanog ritma raste sa nivoom operativnog rizika. Razlika u broju bolesnika sa poremećajima srčanog ritma u odnosu na nivo operativnog rizika je statistički značajna. Plućne komplikacije je imalo 58 (6,8%) bolesnika. Učestalost ovih komplikacija povećala se sa nivoom operativnog rizika i ta razlika je statistički značajna. Neurološke komplikacije imalo je 1,2% od ukupnog broja bolesnika, tj. 10 bolesnika. Najviše ih je bilo u trećoj grupi operativnog rizika (3,9%). Razlika u učestalosti ovih komplikacija u odnosu na nivo operativnog rizika bila je statistički značajna (tabela 1).

klinički tok, potrebna su istraživanja usmerena na mogućnost snižavanja njihove učestalosti, odnosno na donošenje kompleksnih stavova o njihovoj prevenciji.

Mali broj autora se do sada bavio problematikom postoperativnih neletalnih komplikacija. Kasimir i sar.²⁰ istraživali su mogućnost predviđanja ishoda operativnog lečenja u kombinovanoj hirurgiji primenom EuroSCORE-a, dok postoperativne neletalne komplikacije nisu detaljno razmatrane. Toumpoulis i sar.²¹ istraživali su da li se EuroSCORE može koristiti za predviđanje produženog lečenja i pojavu specifičnih postoperativnih komplikacija posle kardiohirurške intervencije^{22, 23}. Rezultati tih istraživanja ukazuju na to da je EuroSCORE pogodan za predviđanje samo nekoliko specifičnih postoperativnih komplikacija, kao što su insuficijencija bubrega, endokarditis i respiratorne komplikacije. Ista grupa autora³ potvrdila je mogućnost korišćenja EuroSCORE-a za predviđanje dužine lečenja posle hirurške revaskularizacije miokarda. Pri istraživanju mogućnosti primene EuroSCORE-a za predviđanje specifičnih komplikacija u valvularnoj hirurgiji nađeno je da takva mogućnost postoji u odnosu na insuficijenciju bubrega, moždani udar, gastrointestinalne i respiratorne komplikacije²².

De Maria i sar.²⁴ istraživali su prediktivnu vrednost EuroSCORE-a na dugoročni ishod u kardiohirurgiji i zaključili su da on ima određenu vrednost za predviđanje produženog lečenja u jedinici intenzivne nege posle operacije na otvorenom srcu. Navedena istraživanja pokazuju vrednost EuroSCORE ne samo za predviđanje mortaliteta, nego i za određene specifične komplikacije i dužinu lečenja. Malo je radova koji pružaju odgovor na pitanje o povezanosti očekivanog operativnog rizika i učestalosti postoperativnih neletalnih komplikacija^{6, 11, 18, 25}. Hirose i sar.²⁶ u svom istraživanju pokazuju da je EuroSCORE prediktor ne samo mortaliteta nego i srčane slabosti, bubrežne insuficijencije i pneumonije u postoperativnom periodu. Takođe, postoperativno vreme oporavka bolesnika, koje uključuje vreme intubacije, vreme provedeno u jedinici intenzivne nege i postoperativno bolničko lečenje, pozitivno koreliše sa EuroSCORE-om. I Bockeria i sar.²⁷ ukazuju na korisnost EuroSCORE kao metode za predviđanje postoperativnih komplikacija. Ranija istraživanja u našoj klinici dala su osnov za objektivno poređenje rezultata^{28, 29}.

Rezultati koji su prikazani u ovoj studiji ukazuju na povezanost nivoa operativnog rizika sa stopom postoperativnih

Tabela 1
Učestalost tri najčešće postoperativne neletalne komplikacije u odnosu na nivo operativnog rizika prema evropskom sistemu stratifikacije operativnog rizika (EuroSCORE)

Grupe operativnog rizika	Komplikacije					
	poremećaji ritma		neurološke		plućne	
	broj	%	broj	%	broj	%
Grupa I (0-2%)	32	9,1	2	0,6	18	5,1
Grupa II (3-5%)	52	14,9	2	0,6	21	6
Grupa III (≥6%)	51	20,3	6	3,9	19	12,4
<i>p</i>	0,02		0,009		0,002	

Diskusija

Zbog velikog značaja koji neletalne komplikacije nastale nakon kardiohirurškog zahvata imaju na postoperativni

komplikacija, koja se povećava kod bolesnika sa višim operativnim rizikom. Istraživanje je pokazalo da je učestalost kombinovanih kardiohirurških operacija, postoperativnih neletalnih komplikacija kod kombinovanih kardiohirurških

operacija najviša u drugoj i trećoj grupi operativnog rizika po EuroSCORE-u, a da nema bitnih razlika u odnosu na koronarnu i valvularnu hirurgiju. Sa stanovišta prevencije komplikacija, praktični značaj dobijenih rezultata je u tome što posebnu pažnju treba posvetiti bolesnicima sa povišenim rizikom kojima se planira kombinovana koronarna i valvularna hirurgija.

Statistički značajna razlika utvrđena je kod poremećaja ritma čija učestalost raste sa porastom nivoa operativnog rizika, zatim kod neuroloških i plućnih komplikacija koje su najučestalije u grupi najvišeg operativnog rizika. Kod drugih komplikacija nije postojala statistički značajna razlika u odnosu na nivo operativnog rizika.

Dobijeni rezultati stvaraju osnov za sistematski prilaz smanjivanju učestalosti postoperativnih neletalnih komplikacija u toku preoperativne pripreme i postoperativnog tretmana bolesnika. To zahteva dodatne analize putem kojih bi se došlo do metoda predviđanja postoperativnih neletalnih komplikacija u odnosu na stanje bolesnika pre operacije. Međutim, već samo svrstavanje bolesnika u grupe operativnog rizika, što se vrši rutinski kod svakog bolesnika, omogućava da se u sklopu mera za smanjivanje operativnog rizika uključe i mere za redukciju postoperativnih neletalnih komplikacija.

Rezultati ovog istraživanja otvaraju pitanja sa stanovišta prakse i daljih istraživanja. Mada se ti rezultati ne mogu direktno primeniti kao vodič u praktičnom radu, oni mogu poslužiti kao osnov za izradu određenih stavova u odnosu na preoperativnu pripremu i postoperativni tretman najugrože-

njih grupa bolesnika kod kojih se može očekivati veća učestalost postoperativnih neletalnih komplikacija.

Snižavanje učestalosti postoperativnih neletalnih komplikacija imalo bi pozitivne reperkusije na kvalitet života bolesnika, na skraćivanje dužine postoperativnog tretmana, na niži stepen angažovanja medicinskih radnika, manju potrošnju lekova, kao i na niže troškove, što je u uslovima ograničenih sredstava veoma značajno.

U vezi sa daljim istraživanjima bilo bi značajno da se izradi metodologija predviđanja postoperativnih neletalnih komplikacija, kako bi se moglo vršiti grupisanje bolesnika prema očekivanoj učestalosti postoperativnih neletalnih komplikacija, kao što se to vrši u odnosu na očekivani operativni rizik u pogledu postoperativnog mortaliteta 30 dana od hirurške intervencije.

Zaključak

Postoji visok stepen korelacije između ukupnog broja postoperativnih neletalnih komplikacija i nivoa očekivanog operativnog rizika po EuroSCORE-u. Učestalost poremećaja ritma, plućnih i neuroloških komplikacija, takođe, značajno raste sa porastom nivoa očekivanog operativnog rizika.

Ne postoji statistički značajna razlika u učestalosti postoperativnih neletalnih komplikacija kod bolesnika sa koronarnom i valvularnom hirurgijom. Ta razlika je značajna u poređenju sa bolesnicima kod kojih je primenjena kombinovana hirurška intervencija.

L I T E R A T U R A

1. *Clark RE*. Calculating risk and outcome: The Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(5 Suppl): S2–5.
2. *Geissler HJ, Hötzl P, Marobl S, Kubn-Régnier F, Mehlhorn U, Südkamp M, et al*. Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 17(4): 400–6.
3. *Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Ioannidis JP, Toumpoulis SK, Chamogeorgakis T, Swistel DG, et al*. The importance of independent risk-factors for long-term mortality prediction after cardiac surgery. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(9): 599–607.
4. *Chung DA, Sharples LD, Nashef SA*. A case-control analysis of readmissions to the cardiac surgical intensive care unit. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(2): 282–6.
5. *Mazzoni M, De Maria R, Bortone F, Parolini M, Ceriani R, Solinas C, et al*. Long-term outcome of survivors of prolonged intensive care treatment after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(6): 2080–7.
6. *Messaoudi N, De Cocker J, Stockman BA, Bossaert LL, Rodrigus IE*. Is EuroSCORE useful in the prediction of extended intensive care unit stay after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36(1): 35–9.
7. *Antunes PE, Engenio L, Ferrao de Olivera J, Antunes MJ*. Mortality risk prediction in coronary surgery: a locally developed model outperforms external risk models. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2007; 6(4): 437–41.
8. *Parsonnet V, Dean D, Bernstein AD*. A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease. *Circulation* 1989; 79(6 Pt 2): I3–12.
9. *Parsonnet V*. Risk stratification in cardiac surgery: is it worthwhile? *J Card Surg* 1995; 10(6): 690–8.
10. *Parsonnet V*. Simplified risk stratification system for open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 82(5): 1950.
11. *Stoica SC, Sharples LD, Ahmed I, Roques F, Large SR, Nashef SA*. Preoperative risk prediction and intraoperative events in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(1): 41–6.
12. *Wendt D, Osswald BR, Kayser K, Thielmann M, Tassios P, Massoudy P, et al*. Society of Thoracic Surgeons score is superior to the EuroSCORE determining mortality in high risk patients undergoing isolated aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2009; 88(2): 468–74.
13. *Choong CK, Sergeant P, Nashef SA, Smith JA, Bridgewater B*. The EuroSCORE risk stratification system in the current era: how accurate is it and what should be done if it is inaccurate? *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(1): 59–61.
14. *Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R*. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(1): 9–13.
15. *Nashef SA, Roques F, Hammill BG, Peterson ED, Michel P, Grover FL, et al*. Validation of European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) in North American cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22(1): 101–5.
16. *Roques F, Nashef SA, Michel P, Pinna Pintor P, David M, Baudet E, EuroSCORE Study Group*. Does EuroSCORE work in individual European countries? *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18(1): 27–30.
17. *Baretti R, Knecht JP, Baumann-Baretti B, Hubler S, Krabatsch T, Pannek N, et al*. Risk scores currently used in German heart surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 49(4): 254–5.
18. *Nilsson J, Algotsson L, Hoglund P, Lubrs C, Brandt J*. EuroSCORE predicts intensive care unit stay and costs of open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(5): 1528–34.

19. *Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Katritsis DG, DeRose JJ Jr, Swistel DG.* The impact of preoperative thrombolysis on long-term survival after coronary artery bypass grafting. *Circulation* 2005; 112(9 Suppl): 1351–7.
20. *Kasimir MT, Bialy J, Moidl R, Simon-Kupilik N, Müttlböck M, Hiesmayr M, et al.* EuroSCORE predicts mid-term outcome after combined valve and coronary bypass surgery. *J Heart Valve Dis* 2004; 13(3): 439–43.
21. *Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, DeRose JJ Jr, Swistel DG.* European system for cardiac operative risk evaluation predicts long-term survival in patients with coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25(1): 51–8.
22. *Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE.* Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after heart valve surgery? *J Heart Valve Dis* 2005; 14(2): 243–50.
23. *Toumpoulis IK, Anagnostopoulos CE, Swistel DG, DeRose JJ Jr.* Does EuroSCORE predict length of stay and specific postoperative complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 27(1): 128–33.
24. *De Maria R, Mazzoni M, Parolini M, Gregori D, Bortone F, Arena V, et al.* Predictive value of EuroSCORE on long term outcome in cardiac surgery patients: a single institution study. *Heart* 2005; 91(6): 779–84.
25. *Michel P, Roques F, Nashef SA, EuroSCORE Project Group.* Logistic or additive EuroSCORE for high-risk patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23(5): 684–7.
26. *Hirose H, Inaba H, Noguchi C, Tambara K, Yamamoto T, Yamasaki M, et al.* EuroSCORE predicts postoperative mortality, certain morbidities and recovery time. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9(4): 613–7.
27. *Bockeria LA, Skopin II, Dmitrieva YS.* eComment: Does EuroSCORE predict postoperative complications? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009; 9(4): 617.
28. *Redžek A, Šušak S, Zečević D.* Long term survival and quality of life after myocardial revascularization with respect to age and sex distribution. *Med Pregl* 2007; 60(7–8): 317–21. (Serbian)
29. *Mihajlović B, Nićin S, Čemerlić-Adžić N, Pavlović K, Dodić S, Velicki L, et al.* Trends of risk factors in Coronary surgery. *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138(9–10): 570–6. (Serbian)

Primljen 15. III 2010.
Prihvaćen 19. IV 2010.



Left ventricular noncompaction: clinical-echocardiographic study

Kliničko i ehokardiografsko ispitivanje bolesnika sa nedovoljno formiranim miokardom leve komore

Aleksandra Nikolić^{*†}, Ljiljana Jovović[†], Slobodan Tomić[†], Milan Vuković[†]

^{*}Faculty of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia; [†]Institute for Cardiovascular Disease "Dedinje", Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. Left ventricular noncompaction (LVNC) is a disorder in endomyocardial morphogenesis, seen either isolated (in the absence of other cardiac anomalies) or in association with congenital heart disease and some neuromuscular diseases. Intrauterine arrest of the compaction of myocardial fibers is postulated to be the reason of LVNC. Recognition of this condition is extremely important due to its high mortality and morbidity that lead to progressive heart failure, ventricular arrhythmias and thromboembolic events. The aim of this study was to determine the prevalence and clinical presentation of LVNC among consecutive outpatients according to clinical and echocardiographic findings. **Method.** A total of 3,854 consecutive patients examined at the Institute for Cardiovascular Diseases within a period January 2006 – January 2007 were included in the study. All the patients underwent echocardiographic examination using the same equipment (Vivid 7, GE Medical System). Echocardiographic parameters and clinical presentation in patients with echocardiographic criteria for LVNC were analyzed. **Results.** Analyzing 3,854 consecutive outpatients, using two-dimensional Color Doppler echocardiography from January 2006 to January 2007, 12 patients met the criteria for LVNC. Seven of them were male. The mean age at diagnosis was 45 ± 15 years. Analyzing clinical manifestation of LVNC it was found that seven patients had signs of heart failure, six had arrhythmias with no embolic events. **Conclusion.** Our results suggest that the real prevalence of LVNC may be higher than expected. New studies have to be done to solve this problem.

Key words:

heart defects, congenital; ventricular dysfunction; echocardiography; diagnosis; prevalence.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Nedovoljno formiran miokard leve komore (*left ventricular noncompaction* – LVNC) je poremećaj endomiokardijalne morfogeneze koji se viđa izolovan (u odsustvu drugih srčanih anomalija) ili udružen sa kongenitalnim srčanim oboljenjem i nekim neuromuskularnim bolestima. Smatra se da je intrauterini zastoj u formiranju miokardnih vlakana razlog za LVNC. Zbog visokog mortaliteta i morbiditeta koji vodi ka progresivnoj srčanoj slabosti, ventrikularnim aritmijama i tromboembolijskim događajima, prepoznavanje ovog stanja je veoma važno. Cilj rada bio je da se utvrde prevalencija i klinička prezentacija LVNC kod ehokardiografski pregledanih bolesnika. **Metode.** Ovom prospektivnom studijom obuhvaćeno je 3 854 bolesnika, koji su sukcesivno pregledani u Institutu za kardiovaskularne bolesti „Dedinje” tokom jedne godine (januar 2006–januar 2007). Pregled je vršen dvodimenzionalnim kolor dopler ultrazvučnim aparatom (*Vivid 7, GE Medical system*). Analizirani su ehokardiografski parametri i kliničke karakteristike bolesnika kojima je ehokardiografskim pregledom ustanovljen LVNC. **Rezultati.** Analizom podataka o 3 854 uzastopno pregledana bolesnika od januara 2006. do januara 2007. godine, utvrđeno je da je 12 bolesnika ispunjavalo kriterijume za LVNC. Prosečno životno doba bolesnika bilo je 45 ± 15 godina; sedam bolesnika bilo je muškog pola. Znake srčane slabosti imalo je sedam bolesnika, šest bolesnika je imalo aritmije, a tromboembolijski događaji nisu registrovani. **Zaključak.** Rezultati našeg ispitivanja ukazuju na to da prevalencija LVNC može biti viša od očekivane. Potrebne su nove studije o LVNC koje će rešiti taj problem.

Ključne reči:

srce, kongenitalne mane; disfunkcija leve komore; ehokardiografija; dijagnoza; prevalenca.

Introduction

Noncompaction of the left ventricle (LVNC) was an unclassified cardiac abnormality until the year 2006 when

according to the new Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies it was classified as primary cardiomyopathy with genetic cause leading to an arrest in intrauterine endomyocardial morphogenesis¹⁻³. It is thought

that pathogenesis of this cardiomyopathy is unknown, but two hypotheses have been proposed: congenital and acquired. The first one was performed due to the arrest of an in-uterine compaction of the myocardial fibers in the absence of any other structural heart diseases. The mechanism of the second hypothesis was less convincing than the first one and it was described as based on higher hemodynamics demands in some situations (left ventricular pressure or volume overload), which could change endomyocardium⁴. However, arguments supporting the genetic cause of LVNC frequently include association of LVNC with congenital cardiac abnormalities (mutations in α -dystrobrevin gene and transcription factor NKX2.5), familiar occurrences of this disease, mitochondrial mutations and X-linked inheritance and other genetics disorders (Barth syndrome in neonates)^{1,2}.

Validation of the well-known disorder was the first case of this abnormality, which was described in 1932 in the newborn with aortic atresia and coronary-ventricular fistula⁵. Since then, we were able to find publications where myocardium was described as a "spongy myocardium" in animal and human beings^{6,7}. There are two forms of this abnormality: an isolated and nonisolated where the difference depends on the presence of other cardiac abnormalities⁸. The first case, without any other morphogenetic cardiac abnormality, was described in 1984 in a form of the persistence of isolated myocardial sinusoids⁹.

Noncompaction of the left ventricular myocardium is an uncommon finding and remains frequently overlooked even by experienced echocardiographers. The natural history of LVNC is largely unresolved but includes left ventricular systolic dysfunction and heart failure (in some cases heart transplantation), diverse forms of remodeling, arrhythmias, sudden death, and thromboembolic events. There are studies showing that patients with LVNC would not have poor prognosis if we detected them and started with the treatment earlier^{9,10}.

The aim of this study was to determine the frequency and the clinical presentation of LVNC among consecutive outpatients in the one-year period, according to clinical and echocardiographic findings, and to find out if there are any similarities among them.

Methods

We performed transthoracic echocardiography and other necessary exams to all consecutive outpatients who came to our Institute from January 2006 to January 2007. After initial clinical assessment (detailed medical history using standard questionnaires, physical exam), all the outpatients were classified according to the probability of having coronary artery disease, valvular heart disease, cardiomyopathies or electrophysiological abnormalities. These patients were sent to our echocardiography laboratory for further evaluation of their condition. The echocardiography exam was performed by a Vivid 7, GE Medical System. In this study four physicians (who applied echocardiography routinely in our Institution) were involved. Echocardiographic diagnostic criteria include: the noncompacted endo-

cardial layer, which is thicker than the compacted epicardial layer (ratio of noncompacted/compacted ≥ 2) and consists of: prominent and excessive trabeculations (more than three), and deep recesses filled with blood from the ventricular cavity visualized on color doppler imaging¹⁻⁸. A complete two-dimensional and Doppler echocardiography examination was performed in all patients according to the recommendations of the American Society of Echocardiography⁹. Left ventricular ejection fraction was calculated using the biplane area length method. The left ventricular wall was divided into 17 segments to describe the location of the noncompacted segments: the whole apex was one segment, apical segments (included apical thirds) of the anterior, septal, lateral, inferior walls and basal or middle parts of the anterior, anteroseptal, anterolateral, inferior, inferoseptal, inferolateral walls. Diastolic function was measured in the left ventricular inflow pattern at the tip of the mitral valve leaflets. Diastolic function was graded as follows: normal, abnormal relaxation, pseudonormal or restrictive pattern.

Results

Within a year, from January 2006 to January 2007, we performed 3,854 consecutive outpatient studies by 2D echocardiography. LVNC criteria were determined in 12 patients (0.31%). Seven of them were men. The mean age of the patients at diagnosis was 45 ± 15 years (Table 1). The transthoracic echocardiographic parameters pointed out border line enlargement of the left side cavities and in the half of the patients, ejection fraction were impaired (Table 1).

Table 1
Clinical and LV echocardiographic (ECG) characteristics of 12 patients with left ventricular noncompaction (LVNC)

Clinical and LV ECG characteristics	Values
Age (year), $\bar{x} \pm SD$	45 \pm 15
Men, n (%)	7 (58%)
Angina pectoris/infarction, n (%)	3 (25)
Familial occurrence of LVNC	no presence
Functional class I/II, n (%)	5 (42)
Functional class III/IV, n (%)	7 (58)
EDD (mm), $\bar{x} \pm SD$	56 \pm 6
ESD (mm), $\bar{x} \pm SD$	40 \pm 8
Left atrium (mm), $\bar{x} \pm SD$	40 \pm 16
Mitral regurgitation (mild/severe), n (%)	5 (42)
Ejection fraction normal, n (%)	3 (25)
Impaired ejection fraction (< 30%), n (%)	6 (50)
Impaired relaxation of LV, n (%)	7 (58)
Restrictive pattern of LV, n (%)	2 (28)

EDD – end-diastolic dimension; ESD – end-systolic dimension;
LV – left ventricle

The previous exams were initially performed in other regional hospitals or private cardiology practice. In our study the true diagnosis of this abnormality was determined on the first visit, but only in three patients. On the other hand, there were 75% of those who were with at least one or two previously determined diagnoses, which were not related to LVNC. One of these three patients, which were mentioned previously with the exact initial diagnosis, had symptoms

and it was predominantly palpitation and chest discomfort on effort. We performed a 24-hour Holter monitoring, which showed nonsustained ventricular tachycardia. 2D echocardiographic exam showed normal left cavity dimensions, mitral valve prolapse with moderate to severe mitral regurgitation and normal ejection fraction. The second patient, from the same group, was the oldest patient (69 year old) who had some lung problems probably caused by tuberculosis (not definitely diagnosed) and normal left cavity size with no-compaction segments and impaired systolic function (ejection fraction 40%) (Figure 1A). The third patient did not

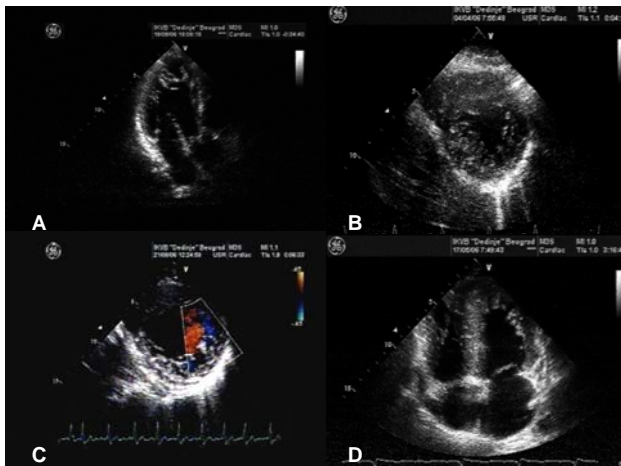


Fig. 1 – A) A 70-year-old patient with normal left ventricle cavity size and impaired ejection fraction: 3-chamber view shows deep recesses in the apical third of posterior wall; B) Routine echocardiography exam in a 37-year-old patient before operative treatment of breast tumor (parasternal short axis view shows hypertrabeculation in basal segments of inferior, posterior and lateral walls of the left ventricle); C) Parasternal short axis view shows meshwork in the middle ventricle segments of inferior, posterior and lateral walls in a 36-year-old patient with mitral valve prolapse, normal systolic function and a nonsustained ventricular tachycardia; D) Four-chamber view clearly shows deep recesses with intertrabecular spaces in the apex and in the lateral wall in a 28-year-old female on whom ablation of atrial fibrillation was performed

have systolic dysfunction or any other heart problems (valve disease, arrhythmias, etc.) except moderate effort on exercise (Figure 1B). In the group of patients who were first misinterpreted, the diagnosis was based on the clinical exams, symptoms, signs of various morphological (structural) abnormalities based on echocardiography exams or electrophysiological disturbances. Accordingly, two patients with

severe mitral valve regurgitation were sent to our Institution to be followed up to the time of operation. The first one of these patients had dilatation of mitral annulus caused by cardiomyopathy of “unknown” cause with impaired systolic function (ejection fraction 30%). The next patient had prolapse of the anterior mitral leaflet with enlarged left ventricle dimensions and still not impaired systolic function (Figure 1C). These two patients had atrial fibrillation at the beginning.

According to the guidelines for valvular heart disease, 3 patients in these two groups (true diagnosis or misdiagnosis) were operated (they were implanted artificial mechanical prosthesis in mitral position). In operated patients, before valve replacement, coronarography was done and found nonsignificant stenosis in coronary arteries. Eleven month after operation, due to cardiac arrest caused by sustained ventricular tachycardia and successful cardiopulmonary resuscitation, cardioverter defibrillators (ICD) were implanted in the first patient. A year and a half after the operation, nonsustained ventricular tachycardia was registered in the second patient and it was decided that after amiodarone loading he would be included in electrophysiological study. The third patient had nonsustained ventricular tachycardia before and after the operation (first true diagnosis group). In the group of the next five patients with the signs of heart failure, (the New York Heart Association NYHA) III or IV, 2 patients felt better thanks to drugs (NYHA II) and 3 patients had some of electrophysiological interventions (2 pacemakers, 1 of them was ICD and 1 ablation), resulting in improvement in functional classes (Figure 1D). One of the last 2 patients had myocardial infarction with occlusion of the right coronary artery and nonsignificant stenosis in other coronary arteries and the second patient had systolic and diastolic dysfunction without symptoms.

Analyzing clinical manifestation of LVNC, it was found that 8 patients had signs of heart failure (67%), 7 (58%) arrhythmias (Table 2), 11 ECG abnormality (91%) with no embolic complication.

The most frequent distribution of noncompaction segments, as already known, were in the apex and in the apical and middle parts of septum, lateral and posterior walls (Figure 2).

We did not find familiar occurrence of LVNC at our patients group, according to their anamnesis, because of frequent refusal of their relatives to allow us to determine the status of their present condition, as well. In only 6 cases, we succeeded to make echocardiography in the first relatives, who agreed to be checked up, and these exams were within normal range.

Table 2
Electrocardiographic (ECG) abnormalities in 12 patients with left ventricular noncompaction

ECG abnormalities	Number of patients
Chronic atrial fibrillation	4
Ventricular tachycardia	3
Left bundle branch block	3
Premature ventricular contraction	3
High grade atrioventricular (AV) block	1

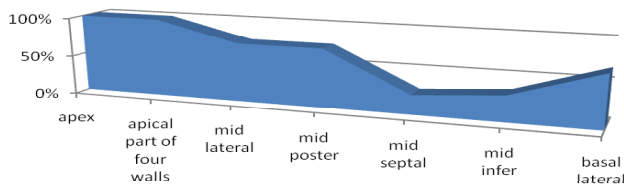


Fig. 2 – Distribution of noncompaction segments of the left ventricular myocardium in our study

Discussion

Although LVNC is a recently recognized congenital cardiomyopathy, there are publications which instruct us to make better diagnosis of this disorder in our daily, routine practice^{11, 12}. The prevalence of LVNC has been reported to be from 0.05% to 0.24% in the largest adult series and 0.14% in the largest pediatric series, but according to our results (0.31%) the real prevalence is thought to be higher^{13, 14}. No data are available on the prevalence of LVNC from autopsy series¹⁵. The real prevalence of LVNC and determination of this value in specific groups (health population, hospital population, patients with cardiomyopathies, etc) is not really known. In population there is a lack of interest for determination of their present health condition during the time when they are without any symptoms. The diagnosis of LVNC could be made with two-dimensional Doppler echocardiography, cardiac magnetic resonance imaging, cardiac computed tomography, left ventricular angiography, after cardiac transplantation or autopsy¹⁶. Echocardiography is the most available technique for diagnosing and following-up of patients with LVNC¹⁷⁻¹⁹. Older echocardiographic machines and still “new” entities would cause a risk in sense of misinterpretations or misdiagnosis. During primary echocardiographic investigations, LVNC was diagnosed in approximately less than 50% of patients¹⁷, though this percentage in our study was much higher (75%). The most frequently misinterpreted were apical or localized hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, endocardial fibroelastosis, endomyocardial fibrosis, restrictive cardiomyopathy, myocarditis, left ventricular masses or thrombus and some other myocardial or pericardial disease. The misinterpretations in our study group included apical hypertrophic cardiomyopathy (n = 1), dilated cardiomyopathies (n = 7) and as the new and distinctive – patients with primary mitral valve pathology (n = 3). The reason we substantially report LVNC when the ventricular dilatation occurs is the low possibility to visualize deep hypertrabeculation in hypertrophied myocardium with poor function.

The false diagnose of LVNC, might include false tendons, aberrant bands, thrombus which are frequently seen or obliterate processes of the left ventricle cavity, intramyocardial hematomas, cardiac metastases and intramyocardial abscesses which are very rare^{12, 14, 16, 17}. We should be aware that an overlap exists between different cardiac abnormalities, which might be mixed up or associated with the LVNC¹².

If we look for available data for prognosis in this group, we will see that the first studies²⁰⁻²² reported high morbidity and mortality rate because physicians did not recognize this pathology and according to that, they made the diagnosis relatively late. The longest follow-up period of patients with LVNC was 24 years and it demonstrated that some patients could have a favorable prognosis¹⁵. If we have to evaluate status of these patients at the time of diagnoses and during following-up period, we would see that there were some contrarities. The latest studies, which included a great number of patients, suggesting that noncompaction alone does not seem to be a risk factor for malignant supraventricular or ventricular arrhythmias. At the beginning, in our group of patients, 58% had a kind of arrhythmias and not all of these patients had systolic dysfunction. We would like to suggest that at the first visit it has to be predominantly evaluation of the patients with arrhythmias or ECG abnormalities (apart from the presence of systolic dysfunction or not) and the patients with valvular heart disease, not just aortic stenosis which has been already published, when patients with mitral insufficiency (caused by mitral valve prolapse) have to be focused on, before occurring of systolic dysfunction or dilatation^{11, 23, 24}. New medical treatment options could change life risk by treating arrhythmias, as well as to lead to the improvements in drugs selection and possibility to have new and accessible procedures that could change both length and quality of life. The pitfalls in the diagnosis of LVNC are still present and it could challenge physicians to put effort in new etiology investigations and on better diagnostics imaging techniques^{11, 12}.

Conclusion

Although many cardiologists have focused on LVNC, there is no genuine data about prevalence of this abnormality. This study points out different initial signs and symptoms and very widely variation of treatment possibilities. New studies in this field are necessary to make this problem easier for understanding and to provide a required information to physicians who perform echocardiography for better diagnostics of this disease in the future, because it is very important to start treating these patients in their oligosymptomatic or asymptomatic period.

REFERENCES

1. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* 2006; 113(14): 1807–16.
2. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working

- Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008; 29(2): 270–6.
3. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation* 1996; 93(5): 841–2.
 4. Stöllberger C, Finsterer J. Left ventricular hypertrabeculation/noncompaction. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17(1): 91–100.
 5. Bellet S, Gouley BA. Congenital heart disease with multiple cardiac anomalies: report of a case showing aortic atresia, fibrous scar in myocardium and embryonal sinusoidal remains. *Am J Med Sci* 1932; 183: 458–65.
 6. Burchell HB. Large vascular sinuses in the myocardium of dog. *Anat Rec* 1939; 23: 732–4.
 7. Jenni R, Oechslin E, Schneider J, Attenhofer Jost C, Kaufmann PA. Echocardiographic and pathoanatomical characteristics of isolated left ventricular non-compaction: a step towards classification as a distinct cardiomyopathy. *Heart* 2001; 86(6): 666–71.
 8. Engberding R, Bender F. Identification of a rare congenital anomaly of the myocardium by two-dimensional echocardiography: persistence of isolated myocardial sinusoids. *Am J Cardiol* 1984; 53(11): 1733–4.
 9. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116(17): 1971–96.
 10. Murphy RT, Thaman R, Blanes JG, Ward D, Sevdalis E, Papra E, et al. Natural history and familial characteristics of isolated left ventricular non-compaction. *Eur Heart J* 2005; 26(2): 187–92.
 11. Nikolić A, Jovović L. Myocardial noncompaction—a rarity or something else. *Vojnosanit Pregl* 2007; 64(3): 211–7. (Serbian)
 12. Stöllberger C, Finsterer J. Pitfalls in the diagnosis of left ventricular hypertrabeculation/non-compaction. *Postgrad Med J* 2006; 82(972): 679–83.
 13. Lofiego C, Biagini E, Ferlito M, Pasquale F, Rocchi G, Perugini E, et al. Paradoxical contributions of non-compacted and compacted segments to global left ventricular dysfunction in isolated left ventricular noncompaction. *Am J Cardiol* 2006; 97(5): 738–41.
 14. Stöllberger C, Finsterer J, Blazek G. Isolated left ventricular abnormal trabeculation: follow-up and association with neuromuscular disorders. *Can J Cardiol* 2001; 17(2): 163–8.
 15. Boyd MT, Seward JB, Tajik AJ, Edwards WD. Frequency and location of prominent left ventricular trabeculations at autopsy in 474 normal human hearts: implications for evaluation of mural thrombi by two-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9(2): 323–6.
 16. Salemi VM, Rochitte CE, Lemos P, Benvenuti LA, Pita CG, Mady C. Long-term survival of a patient with isolated noncompaction of the ventricular myocardium. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19(3): 354.e1–354.e3.
 17. Frischknecht BS, Attenhofer Jost CH, Oechslin EN, Seifert B, Hoigné P, Roos M, et al. Validation of noncompaction criteria in dilated cardiomyopathy, and valvular and hypertensive heart disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18(8): 865–72.
 18. Kelley-Hedgpeth A, Towbin JA, Maron MS. Images in cardiovascular medicine. Overlapping phenotypes: left ventricular non-compaction and hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2009; 119(23): e588–9.
 19. Thuny F, Jacquier A, Jop B, Giorgi R, Gaubert JY, Bartoli JM, et al. Assessment of left ventricular non-compaction in adults: side-by-side comparison of cardiac magnetic resonance imaging with echocardiography. *Arch Cardiovasc Dis* 2010; 103(3): 150–9.
 20. Chin TK, Perloff JK, Williams RG, Jue K, Mohrmann R. Isolated noncompaction of left ventricular myocardium. A study of eight cases. *Circulation* 1990; 82(2): 507–13.
 21. Ritter M, Oechslin E, Sütsch G, Attenhofer C, Schneider J, Jenni R. Isolated noncompaction of the myocardium in adults. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(1): 26–31.
 22. Ichida F, Hamamichi Y, Miyawaki T, Ono Y, Kamiya T, Akagi T, et al. Clinical features of isolated noncompaction of the ventricular myocardium: long-term clinical course, hemodynamic properties, and genetic background. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34(1): 233–40.
 23. Captur G, Nihoyannopoulos P. Left ventricular non-compaction: genetic heterogeneity, diagnosis and clinical course. *Int J Cardiol* 2010; 140(2): 145–53.
 24. George KM, Badhwar V. Sustainable myocardial recovery after mitral reconstruction for left ventricular noncompaction. *Ann Thorac Surg* 2010; 89(4): 1283–4.

Received on March 16, 2010.

Accepted on October 11, 2010.



Allogeneic stem cell transplant for chronic myeloid leukemia as a still promising option in the era of the new target therapy

Alogena transplantacija matičnih ćelija u lečenju hronične granulocitne leukemije kao još uvek prihvatljiv pristup u eri nove ciljne terapije

Dragana Stamatović*, Bela Balint†, Ljiljana Tukić*, Marija Elez*, Olivera Tarabar*, Milena Todorović‡, Biljana Todorčić-Živanović§, Gordana Ostojić†, Željka Tatomirović§, Slobodan Marjanović*, Milomir Malešević*

Military Medical Academy, *Clinic of Hematology, †Institute of Transfuziology, §Institute of Pathology, Belgrade, Serbia; ‡Clinical Center of Serbia, Clinic for Hematology, Belgrade, Serbia

Abstract

Background/Aim. Introducing tyrosine kinase inhibitors (TKIs) has essentially changed curative approach, to be precise, clearly improved treatment efficacy for chronic myeloid leukemia (CML). Thus, the place and usage of allogeneic stem cell transplant (SCT) in CML treatment – as a former "nearly monopolistic" therapeutic manner – is nowadays controversial. The objective of this retrospective study was to evaluate the results obtained in the treatment of CML patients, with a particular attempt to define parameters critical for clinical benefit and superior overall outcome following allogeneic SCT. **Methods.** A total of 32 CML patients (27 in chronic phase and 5 with advanced disease), with female/male ratio 11/21, aged from 9 to 54 (32 in average) years, underwent allogeneic SCTs (1993 to 2009). The initial treatment for 25 patients was interferon alpha (IFN- α) with or without ARA-C, and additional 7 patients with no response to imatinib mesylate (IM). The time from diagnosis to SCT was approximately 12 (range 3–37) months. The patients were categorized according to the risk for the disease, transplant-related mortality (TRM) scoring system, and stem cell (SC) source. The basic conditioning regimen was a combination of busulphan and cyclophosphamide (BuCy-2). Graft-versus-host disease (GvHD) was typically prevented with cyclosporine-A (CsA) and methotrexate (MTX). **Results.** Engraftment was observed in 26

(84.4%) patients, with polymorphonuclear (PMNs) and platelet (Plt) recovery on the 15th (range 10–22) and 19th (range 11–29) posttransplant days, respectively. Acute GvHD (aGvHD) had 13/26 (50%), and chronic GvHD (cGvHD) 10/21 (47.1%) patients. The incidence of overall TRM was 46.8% (15/32), while early death was noticed in 4 (12.5%) patients. A cause of death in 9 (28.1%) patients was cGvHD, in 2 (6.25%) patients infection, and in 3 (9.35%) cases disease-relapse was occurred. Fourteen (43.7%) of the patients are still alive, 9 from the low-risk group for TRM, with long-term survival from 1 to 16 years. Patients who received SCs from peripheral blood (PB) *vs* bone marrow (BM) had significantly faster engraftment ($p < 0.05$), lower oropharyngeal mucositis rate (25% *vs* 70%; $p < 0.05$), but more frequent cGvHD (83.3% *vs* 30.3%; $p < 0.05$). A significantly improved (log-rank = 2.39; $p < 0.01$) overall survival (OS) was obtained in BM-setting. **Conclusion.** The results obtained in this study are in accordance with data from analogous clinical trials. Exactly, in the era of the new target therapy (TKI application), allogeneic SCT can be still a convenient therapeutic approach for well-selected CML-patients, especially for those with initial high-risk disease and lower probability of TRM.

Key words:

leukemia, myelogenous, chronic, bcr-abl positive; stem cells; transplantation, homologous; treatment outcome.

Apstrakt

Uvod/Cilj. Inhibitori tirozin-kinaze (ITK) u osnovi su izmenili pristup lečenja, jasno poboljšavajući efikasnost lečenja hronične granulocitne leukemije (HGL). Mesto i uloga alogene transplantacije matičnih ćelija hematopoeze (TMČH), kao do sada jedine metode mogućeg izlečenja HGL, danas su kontroverzni. Cilj ove retrospektivne studije

bio je procena rezultata dobijenih lečenjem bolesnika sa HGL, sa posebnim osvrtom na parametre od značaja za povoljan klinički ishod i dugotrajno preživljavanje posle alogene TMČH. **Metode.** Kod ukupno 32 bolesnika sa HGL (27 u hroničnoj, a pet u uznapredovaloj fazi bolesti), 11 ženskog i 21 muškog pola, starosti od devet do 54 (prosečno 32) godine, urađena je alogena TMČH od porodičnog davaoca u našem centru, u periodu 1993–2009. Početno lečenje kod 25

bolesnika bio je interferon alfa (IFN- α), a sedam bolesnika je bilo rezistentno na imatinib mesilat (IM). Period od postavljanja dijagnoze do TMČH bio je prosečno 12 (opseg 3–37) meseci. Bolesnici su bili svrstani u grupe prema parametrima rizika bolesti, scoring sistemu za smrtni ishod uzrokovani transplantacijom (*transplant related mortality* – TRM) i izvoru matičnih ćelija hematopoeze (MČH). Osnovni kondicioni režim bio je protokol sa busulfanom i ciklofosfamidom (BuCy-2). Prevencija bolesti kalem protiv domaćina (*graft-versus-host disease* – GvHD) sprovedena je ciklosporinom A (CsA) i metotreksatom (MTX). **Rezultati.** Prihvatanje kalema registrovano je kod 26 (84,4%) bolesnika sa oporavkom polimorfonukleara (PMN) i tromobocita (Tr), 15. (opseg 10–22), odnosno 19. (opseg 11–29) posttransplantacionog dana, respektivno. Akutni GvHD (aGvHD) imalo je 13/26 (50%), a hronični (hGvHD) 10/21 (47,1%) bolesnika. Ukupan TRM bio je 46,8% (15/32), a rana smrtnost je nastupila kod četiri bolesnika (12,5%). Uzrok smrti kod devet (28,1%) bolesnika bio je hGvHD, a kod dva (6,25%) in-

fekcija. Relaps je registrovan kod tri (9,35%) slučaja. Ukupno, živo je 14 (43,75%) bolesnika, devet iz grupe niskog rizika od TRM, sa periodom preživljavanja od 1 do 16 godina. Bolesnici sa izvorom MČH iz periferne krvi (PK), u odnosu na koštanu srž (KS) imali su značajno brže prihvatanje kalema ($p < 0,05$) i manji stepen orofaringealnog mukozitisa (25% vs 70%, $p < 0,05$), a češći hGvHD (83,3% vs 30,3%, $p < 0,05$). Značajno bolje ukupno preživljavanje (*overall survival* – OS) (\log -rang = 2,39, $p < 0,01$) imali su bolesnici sa izvorom MČH iz KS. **Zaključak.** Rezultati ove studije u saglasnosti su sa izveštajima drugih autora. U eri ITK, alogena TMČH još uvek može biti terapijska opcija za određenu grupu bolesnika sa HGL, i to sa inicijalnom bolešću visokog rizika i malom verovatnoćom TRM.

Ključne reči:
leukemija, granulocitna, hronična, bcr-abl pozitivna; matične ćelije; transplatacija, homologna; lečenje, ishod.

Introduction

Chronic myeloid leukemia (CML) is a clonal disease of hematopoietic stem cells (SCs) with specific chromosome translocation [t(9; 22) – i.e. Philadelphia chromosome (Ph)]. It is generally accepted that CML is associated with bcr-abl fusion gene and consecutive abnormal tyrosine kinase activity and malignant transformation of SCs^{1, 2}. The disease starts with chronic phase when myeloid precursors and derived cells are collected in blood and hematopoietic tissue. Transformation into acute leukemia happens after 3 to 4 years usually with a phase of acceleration before^{3, 4}.

Induction treatment of CML with splenectomy and afterwards with busulphan and hydroxiurea represents a good palliative therapy but without important influence on the course of the disease and usual survival is 3 to 5 years. Since 1982, the application of interferon-alpha (IFN- α) has lead to cytogenetic response with the prolongation of chronic phase of the disease in the small cohort of patients and thus, for a long period of time that was a therapy of choice for those potential donor for allogeneic stem cell transplant (SCT)⁵. The first syngeneic SCT in a patient with CML was done back in the 1970s⁶. Twenty years latter, the standard proposal for the treatment of newly diagnosed CML patients younger than 50 years was allogeneic SCT from HLA sibling (family) donor⁷. During two decades of transplant activity in CML numerous progresses were done: precise risk parameters for posttransplant complications and peritransplant mortality were defined⁸; current techniques for HLA typing and complete supportive therapy have arisen numerous transplantations from unrelated donors⁹; reduced-intensity conditioning (RIC) has allowed transplantations for older patient¹⁰; efficacy of different sources of SCs has been defined like the methods for the subsequent minimal residual disease (MRD) after transplant¹¹ and donor-lymphocyte infusion (DLI) has shown success in prevention and treatment of relapses after transplantation¹².

Since 1998, we have been witnessing clinical use of imatinib mesylat (IM), tyrosine kinase inhibitor (TKI), meaning inhibitor of enzyme activity of bcr-abl oncoprotein¹³. Investigations performed from 2000 until nowadays, undoubtedly recommend IM as the first-line therapy for chronic phase of CML with very good tolerance and high-level of long-term clinical, hematological, cytogenetic and even molecular disease remission^{14–17}.

Approved efficacy of the first and second generation of TKIs in the treatment of CML have bought into the focus numerous questions about the place and importance of allogeneic SCT in this particular indication. Is allogeneic SCT at all, and in what patients, indicated as the first line treatment? Is allogeneic SCT an option in the cases of failure to IM, or second generation of TKI and should it be applied in such cases? Does previous treatment with TKI have impact on the results of allogeneic SCT? If we choose allogeneic SCT, which SC source and which conditioning regimen should be used? Therefore, the results obtained in the treatment of our CML patients, as well as the parameters important for clinical benefit and superior overall outcome following allogeneic SCT were retrospectively analyzed.

Methods

We analyzed 32 patients with CML, median age 32 (range 9–54) years, 11 females (F) and 21 males (M), who underwent allogeneic SCT from a HLA sibling donor in our center from 1993 to 2009 (Table 1).

Median time from the diagnosis to the transplant was 12 (range 3–37) months. Induction treatment in 25 patients was IFN- α (with or without ARA-C). In 7 patients, IM was given as initial treatment. At the time of transplantation, 27 patients were in chronic phase of CML, 3 of them in the acceleration phase and 2 had blast transformation. According to the Hasford prognostic scoring system¹⁸, 21 patients had "high" risk and 11 patients "intermediate" risk for the disease. Concerning the European Group for Bone Marrow and Blood Transplan-

Table 1
Clinical characteristics of 32 patients with chronic myeloid leukemia

Parameters	Values
Age, \bar{x} (range), (years)	32 (9–54)
Gender (M/F) (n)	21/11
Phase of the disease (n)	
chronic	27
acceleration/blast transformation	3/2
Previous therapy (n)	
TKI	7
other (IFN- α \pm ARA-C)	25
Hasford score (n)	
high	21
intermediate	11
EBMT score (n)	
low	10
intermediate	16
high	6
Time from diagnosis to transplant, \bar{x} (range) (months)	12 (3–37)
SC source: PB/BM (n)	12/20
Conditioning (n)	
BuCy-2	27
Other (RIC)	5
GvHD prophylaxis (n)	
CsA+MTX	27
Other	5

TKI – tyrosine kinase inhibitor; SC – stem cell;
EBMT – European Group for Bone Marrow and Blood Transplantation;
MTX – Methotrexate; PB – peripheral blood; BM – bone marrow;
BuCy – busulphan and cyclophosphamide;
GvHD – graft versus host disease; CsA – cyclosporine A

tation (EBMT) scoring system for the transplant-related mortality (TRM)⁸, 10 patients were in the "low", 16 in the "intermediate" and 6 in the "high" risk group. In 30 patients the donor was a HLA identical sibling while in two recipient–donor pairs the difference in two HLA loci was present.

The source of SCs was the bone marrow (BM) for 20 patients; cells were collected by multiple aspirations from the iliac bone (up to 15 mL/kg bm). In additional 12 patients, SCs were harvested from peripheral blood (PB) by a Cobe-Spectra (Caridian–BCT, USA) using one procedure of "Large Volume Leukapheresis" after rHuG-CSF (5–12 μ g/kgbm/day, 5 days) mobilization.

Mostly used conditioning (27 patients) was a combination of busulphan and cyclophosphamide (BuCy–2). Five additional patients received RIC. Prophylaxis of the graft-versus-host disease (GvHD) was realized using cyclosporine A (CsA) and methotrexate (MTX)¹⁹. In the posttransplant period, each patient received antimicrobial, antiviral and antifungal prevention, in a combination with intravenous immunoglobulins. All blood products transfused during the supportive treatment of patients were leukodepleted (by filtration) and irradiated.

Engraftment was defined as arising of polymorphonuclear (PMN) count above $0.5 \times 10^9/L$ and platelet (Plt) number above $20 \times 10^9/L$ in three consecutive days. Bone marrow was analyzed on days +14th and +28th and chimerism was estimated from the day +28th by sex chromosome, cytogenetic marker of disease, red blood cells phenotype or by DNA isolation and afterwards in a 3-month period. For the control of MRD we used the PCR method in a 3-month period after the transplant. Grading of acute GvHD (aGvHD)

was up to "consensus" recommendations²⁰ and all patients that lived at least 3 months after the transplant with adequate engraftment were enrolled for the analyses of chronic GvHD (cGvHD). TRM is defined as death after transplantation while relapse was excluded as a potential cause. Early TRM represents death in the first 100 days after SCT.

The existence of some group variables was checked by using the χ^2 test. The Kaplan Meier method was used to analyse overall survival (OS).

Results

All the transplanted patients (n = 32) received optimal number of mononuclear cells (MNCs), on average $3.7 \pm 1.56 \times 10^8/kg$ bm (range: $1.9 \times 10^8/kg$ bm to $12.6 \times 10^8/kg$ bm) MNCs (Table 2).

A successful engraftment was observed in 26 (84.4%) of the patients, with PMN recovery on the 15th (range 10–22) day and Plt recovery on the 19th (range 11–29) day following SCT. Oropharyngeal mucositis grade 3/4 was observed in 17 (53%) patients, aGvHD had 13/26 patients who engrafted (50%), while cGvHD was observed in 10/21 (47.1%) patients who lived at least 3 months after the transplantation. Overall TRM in our cohort of patients was 46.8% (15/32). Extensive form of cGvHD was a cause of death in 9 (28.1%) patients and 2 (6.25%) patients died due to infection. Relapse was registered in 3 (9.35%) patients after 3, 30 and 37 months from the allogeneic SCT. Fourteen (43.75%) patients are still alive (9 patients from the low risk group for TRM) in complete clinical, hematological, cytogenetic and molecular remission, with survival from 1 to 16 years.

Table 2
Results of allogeneic stem cell transplantation (SCT) in 32 patients with chronic myeloid leukemia

Parameters	Values
MNC ($\times 10^8/\text{kg bm}$)	3.7 ± 1.56 (1.9–12.6)
Engraftment/Graft failure [n(%)]	26/6 (84.4%/15.6%)
PMNs $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ (days)	15 (10–22)
Plts $> 20 \times 10^9/\text{L}$ (days)	19 (11–29)
Mucositis [n(%)]	17/32 (53)
aGvHD [n(%)]	13/26 (50)
grade $\frac{3}{4}$ [n(%)]	5/26 (19.2)
cGvHD [n(%)]	10/21 (47.1)
extensive [n(%)]	7/21 (33.3)
TRM [n(%)]	15/32 (46.8)
early death [n(%)]	4/32 (12.5)
cGvHD [n(%)]	9/32 (28.1)
other [n(%)]	2/32 (6.25)
Relapses [n(%)]	3/32 (9.37)
Alive [n(%)]	14/32 (43.75)

MNC – mononuclear cells; PMNs – polymorphonuclears;
 Plt – platelet; aGvAD – graft-versus host disease;
 TRM – transplant related mortality

The MNC yield in peripheral blood (PB) vs bone marrow (BM) setting was significantly higher ($10.2 \pm 7.07 \times 10^8/\text{kg bm}$ vs $2.4 \pm 0.75 \times 10^8/\text{kg bm}$; $p < 0.05$). Consequently, PMN engraftment (12th vs 17th day) and Plt recovery (13th vs 21th day) were significantly ($p < 0.05$) superior in PB setting. The incidence of oropharyngeal mucositis was

lower (25% vs 70%; $p < 0.05$) in the patients treated by PB–SCT. Contrary, the rate of overall cGvHD (83.3% vs 30.3%), as well as the incidence of extensive cGvHD (66.6% vs 20%) was significantly higher ($p < 0.05$) in PB setting. There was no significant difference (BM vs PB: 40.66% vs 54.5%) in the occurrence of aGvHD (Table 3).

Table 3
Results of allogeneic stem cell transplant (SCT) in 32 patients with chronic myeloid leukemia with respect to stem cell source

Parameters	BM	PB	<i>p</i>
MNC $\times 10^8/\text{kg bm}$ [\bar{x} (range) \pm SD]	2.4 (1.6–3.3) ± 0.75	10.2 (8.6–12.7) ± 7.07	< 0.05
Engraftment/graft failure (%)	75/25	91.67/8.33	
PMNs $> 0.5 \times 10^9/\text{L}$ (days)	17	12	< 0.05
Plts $> 20 \times 10^9/\text{L}$ (days)	13	21	< 0.05
Mucositis, n (%)	14/20 (70)	3/12 (25)	< 0.05
aGvHD, n (%)	7/15 (40.66)	6/11 (54.5)	ns
aGvHD, n (%)	5/15 (30.3)	5/6 (83.3)	< 0.05
extensive, n (%)	3/15 (20)	4/6 (66.6)	< 0.05

BM – bone marrow; PB – peripheral blood; MNC – mononuclear cells

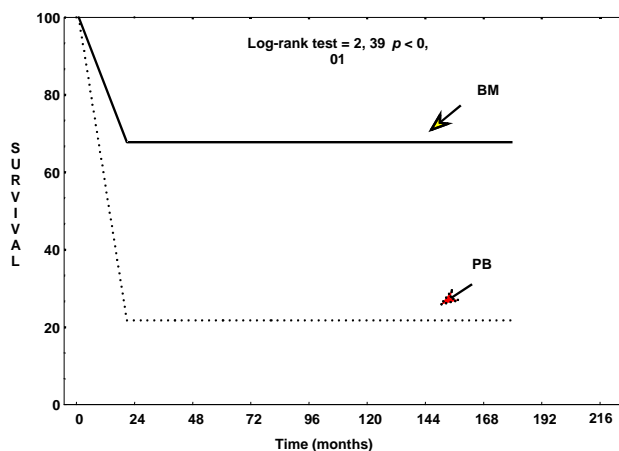


Fig. 1 – Overall survival in 32 patients with chronic myeloid leukemia according to stem cell source
 BM – bone marrow; PB – peripheral blood

Finally, the OS was significantly better in patients treated with BM derived SCs (log-rank test = 2.39; $p < 0.01$) (Figure 1).

Discussion

Numerous clinicians and other investigators have been focused on chronic myeloid leukemia as an entity for many years. Following knowledge about this disease over the past 50 years, therapy approach has been changed. Historical irradiation of spleen, and the subsequent use of busulphan and hydroxiurea, did not influence the course of the disease leading to undoubted progression, but represents an excellent palliative therapy^{21, 22}. Clinical use of IFN- α , for the first time gave a new quality response in the treatment of CML patients by achieving cytogenetic remission with better overall survival^{5, 21}. Thanks to the first experience with IFN- α ,

recommendation for the estimation of cytogenetic response in CML were defined. IFN- α , as monotherapy, or in a combination with other cytoreductive agents, for twenty years have been on first-line therapeutic option for patients with no HLA identical donor for allogeneic SCT^{5,21,22}.

First experiences in SCT were obtained in the 1970s⁶. Until 2000 CML has most frequent been indicated for allogeneic SCT, with constant arising of transplanted patients number every year, with a peak in 1999⁹. In our series, out of 32 patients, in 25 patients allogeneic SCT was done before 2000. Experiences obtained in a 20-year period of performing allogeneic SCT in the treatment of CML allow objective analysis of efficacy of this treatment modality through retrospective studies. Precise prognostic parameters were defined and up to them the EBMT established a scoring system with a strict prediction of TRM⁸. Well-defined parameters for the outcome after allogeneic SCT are: patient age, time from the diagnosis until SCT, phase of the disease, gender combination of recipient and donor and level of HLA compatibility^{8,23}. Concerning the mentioned parameters, three groups of risk are formed: the group of low, intermediate and high risk with probability for lethal outcome after SCT from 15% to 70%. Retrospective analysis by Gratwohl et al.⁹ on behalf of EBMT showed that a 5-year survival in the low-risk group for TRM is 60%–80%, while in the high-risk group, TRM is up to 30%. Furthermore, in the low-risk group for TRM, probability of relapse after a 5-year follow-up is significantly smaller with the majority of patients with a great opportunity for a long-term OS and even being cured^{7,9}. In our series, we performed stratification of the patients up to disease risk parameters (Hasford) and risk for lethal outcome (EBMT) but due to a small cohort of patients, it was impossible to do valid statistical analysis. Out of the whole group (n = 32), 14 (43.75%) patients are still alive with a follow-up period from 1 to 16 years. In the low-risk group up to EBMT scoring system, 9/10 (90%) patients are alive with long-term survival and that correlates with other study groups⁹. Transplant related mortality in our series is 46.8% (15/32). Early TRM occurred in 4 (12.5%) patients with initially advanced disease (acceleration phase in 2 and blast transformation in 2) which is also similar to results from other study groups^{7,9}.

Peripheral blood as a source of SCs is used more often than BM in everyday practice as a result of several advantages^{24–26}. Above other, faster engraftment is observed with much less immediate complications that correlates with mar-

row aplasia²⁴. But, it is clearly showed that cGvHD is significantly more frequent in the cases when PB is a source of SCs²⁴. In our series, even 9 (28.1%) patients – the majority with SCs originated from PB – died with extensive form of cGvHD, which is also observed by other authors. In CML patients, BM is used more often as a source of SCs with the possibility of long-term OS, the same as we found. Relapse was noticed in 3 (9.37%) patients and that also correlates with literature data^{7,9}.

We used mostly myeloablative conditioning up to BuCy-2 regimen, similar to other authors recommending⁹. RIC regimen is used in older patients with comorbid diseases or in the cases of secondary allogeneic SCT²⁷.

Tyrosine kinase inhibitors have made enormous advance in the treatment of CML since 2000. Numerous clinical results emphasize high level of hematological, cytogenetic and even molecular remissions with the possibility of long-term OS^{28–30}. After a 5-year follow-up, IRIS study objected hematological remissions in 98% of patients, whitest 87% of complete cytogenetic remissions with a high level of molecular response and 4% of disease progression with IM therapy²⁸ found. Despite encouraging results achieved with the first, second and other generations of TKIs^{31,32}, current knowledge could not predict the possibility of curing patients with CML that we prepared with allogeneic SCT. Well tolerance of TKIs and high level of responses are basic facts to propose this particular group of medicines as the first-line treatment option for CML patients³³. Despite such advances, in some cases allogeneic SCT is still recommended as the first-line treatment: in children due to its curative potential; in cases of initial advanced phase of disease; in poor-standard countries due to cost of TKI therapy³³.

Former treatment with TKIs does not have a significant impact on the results of allogeneic SCT^{34,35} and that was almost impossible to asses in our small cohort of 7 patients.

Conclusion

Clinical results obtained in our retrospective study are in accordance with data from other clinical trials. Although allogeneic SCT can be associated with posttransplant complications, its application could be still appropriate therapeutic approach for well-selected CML patients, particularly for those with initial high-risk disease and lower probability of TRM.

R E F E R E N C E

1. Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497–501.
2. Fialkow PJ, Jacobson RJ, Papayannopoulou T. Chronic myelocytic leukemia: clonal origin in a stem cell common to the granulocyte, erythrocyte, platelet and monocyte/macrophage. *Am J Med* 1977; 63(1): 125–30.
3. Kantarjian HM, Dixon D, Keating MJ, Talpaç M, Walters RS, McCredie KB, et al. Characteristics of accelerated disease in chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 1988; 61(7): 1441–6.
4. Faderl S, Talpaç M, Estrov Z, O'Brien S, Kurzrock R, Kantarjian HM. The biology of chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341(3): 164–72.
5. Kantarjian HM, Keating MJ, Estey EH, O'Brien S, Pierce S, Beran M, et al. Treatment of advanced stages of Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia with interferon-alpha and low-dose cytarabine. *J Clin Oncol* 1992; 10(5): 772–8.
6. Fejer A, Cheever MA, Thomas ED, Boyd C, Ramberg R, Glucksberg H, et al. Disappearance of Ph1-positive cells in four patients with chronic granulocytic leukemia after chemotherapy, irra-

- diation and marrow transplantation from an identical twin. *N Engl J Med* 1979; 300(7): 333–7.
7. Gale RP, Hehlmann R, Zhang MJ, Hasford J, Goldman JM, Heimpel H, et al. Survival with bone marrow transplantation versus hydroxyurea or interferon for chronic myelogenous leukemia. The German CML Study Group. *Blood* 1998; 91(5): 1810–9.
 8. Gratwohl A, Hermans J, Goldman JM, Areese W, Carreras E, Devergie A, et al. Risk assessment for patients with chronic myeloid leukaemia before allogeneic blood or marrow transplantation. Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet* 1998; 352(9134): 1087–92.
 9. Gratwohl A, Brand R, Apperley J, Crawley C, Ruutu T, Corradini P, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for chronic myeloid leukemia in Europe 2006: transplant activity, long-term data and current results. An analysis by the Chronic Leukemia Working Party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Haematologica* 2006; 91(4): 513–21.
 10. Sloan E, Childs RW, Solomon S, Greene A, Young NS, Barrett AJ. The graft-versus-leukemia effect of nonmyeloablative stem cell allografts may not be sufficient to cure chronic myelogenous leukemia. *Bone Marrow Transplant* 2003; 32(9): 897–901.
 11. Uzunel M, Mattsson J, Brune M, Jobansson JE, Aschan J, Ringden O. Kinetics of minimal residual disease and chimerism in patients with chronic myeloid leukemia after nonmyeloablative conditioning and allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2003; 101(2): 469–72.
 12. Weisser M, Schleuning M, Ledderose G, Rolf B, Schnittger S, Schoch C, et al. Reduced-intensity conditioning using TBI (8 Gy), fludarabine, cyclophosphamide and ATG in elderly CML patients provides excellent results especially when performed in the early course of the disease. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34(12): 1083–8.
 13. Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E, Obno S, Segal GM, Fanning S, et al. Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. *Nat Med* 1996; 2(5): 561–6.
 14. Kantarjian HM, Cortes J, O'Brien S, Giles FJ, Albitar M, Rios MB, et al. Imatinib mesylate (ST1571) therapy for Philadelphia chromosome-positive chronic myelogenous leukemia in blast phase. *Blood* 2002; 99(10): 3547–53.
 15. Sanyers CL, Hochhaus A, Feldman E, Goldman JM, Miller CB, Ottmann OG, et al. Imatinib induces hematologic and cytogenetic responses in patients with chronic myelogenous leukemia in myeloid blast crisis: results of a phase II study. *Blood* 2002; 99(10): 3530–9.
 16. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408–17.
 17. Hochhaus A, Druker B, Sanyers C, Guilhot F, Schiffer CA, Cortes J, et al. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival, and safety with imatinib mesylate therapy in chronic-phase chronic myeloid leukemia after failure of interferon-alpha treatment. *Blood* 2008; 111(3): 1039–43.
 18. Hasford J, Pffirrmann M, Hehlmann R, Allan NC, Baccarani M, Kluin-Nelemans JC, et al. A new prognostic score for survival of patients with chronic myeloid leukemia treated with interferon alfa. Writing Committee for the Collaborative CML Prognostic Factors Project Group. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(11): 850–8.
 19. Storb R, Deeg HJ, Whitehead J, Appelbaum F, Beatty P, Bensinger W, et al. Methotrexate and cyclosporine compared with cyclosporine alone for prophylaxis of acute graft versus host disease after marrow transplantation for leukemia. *N Engl J Med* 1986; 314(12): 729–35.
 20. Przepiorcka D, Weisdorf D, Martin P, Klingemann HG, Beatty P, Hons J, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15(6): 825–8.
 21. Kantarjian HM, Giles FJ, O'Brien S, Giral S, Talpaç M. Therapeutic choices in younger patients with chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 2000; 89(8): 1647–58.
 22. Michor F, Hughes TP, Iwasa Y, Branford S, Shah NP, Sanyers CL, et al. Dynamics of chronic myeloid leukaemia. *Nature* 2005; 435(7046): 1267–70.
 23. Passweg JR, Walker I, Sobocinski KA, Klein JP, Horowitz MM, Giral S. Validation and extension of the EBMT Risk Score for patients with chronic myeloid leukaemia (CML) receiving allogeneic haematopoietic stem cell transplants. *Br J Haematol* 2004; 125(5): 613–20.
 24. Gallardo D, de la Cámara R, Nieto JB, Espigado I, Iriondo A, Jiménez-Velasco A, et al. Is mobilized peripheral blood comparable with bone marrow as a source of hematopoietic stem cells for allogeneic transplantation from HLA-identical sibling donors? A case-control study. *Haematologica* 2009; 94(9): 1282–8.
 25. Balint B. Stem and progenitor cell harvesting, extracorporeal 'graft engineering' and clinical use: Initial expansion vs. current dilemmas. *Clin Appl Immunol* 2006; 5(1): 518–27.
 26. Balint B, Ljubenov M, Stamatović D, Todorović M, Pavlović M, Ostojić G, et al. Stem cell harvesting protocol research in autologous transplantation setting: large volume vs. conventional cytopheresis. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65(7): 545–51.
 27. Crawley C, Sztybel R, Lalancette M, Bacigalupo A, Lange A, Brune M, et al. Outcomes of reduced-intensity transplantation for chronic myeloid leukemia: an analysis of prognostic factors from the Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Blood* 2005; 106(9): 2969–76.
 28. Druker BJ, Guilhot F, O'Brien SG, Gathmann I, Kantarjian H, Gattermann N, et al. Five-year follow-up of patients receiving imatinib for chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2408–17.
 29. Gupta A, Prasad K. Hematological and molecular response evaluation of CML patients on imatinib. *J Assoc Physicians India* 2007; 55: 109–13.
 30. Palandri F, Iacobucci I, Castagnetti F, Testoni N, Poerio A, et al. Front-line treatment of Philadelphia positive chronic myeloid leukemia with imatinib and interferon-alpha: 5-year outcome. *Haematologica* 2008; 93(5): 770–4.
 31. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood* 2008; 111(4): 1834–9.
 32. Guilhot F, Apperley J, Kim DW, Bullorsky EO, Baccarani M, Roboz GJ, et al. Dasatinib induces significant hematologic and cytogenetic responses in patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia in accelerated phase. *Blood* 2007; 109(10): 4143–50.
 33. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood* 2006; 108(6): 1809–20.
 34. Deininger M, Schleuning M, Greinix H, Sayer HG, Fischer T, Martinez J, et al. The effect of prior exposure to imatinib on transplant-related mortality. *Haematologica* 2006; 91(4): 452–9.
 35. Oehler VG, Gooley T, Snyder DS, Johnston L, Lin A, Cummings CC, et al. The effects of imatinib mesylate treatment before allogeneic transplantation for chronic myeloid leukemia. *Blood* 2007; 109(4): 1782–9.

Received on March 20, 2010.

Accepted on March 31, 2010.



Zastupljenost rizičnog ponašanja za HIV/AIDS i druge seksualno prenosive infekcije u vojnoj populaciji Srbije

HIV/AIDS and other sexually transmitted infections among military members of the Armed Forces of Serbia

Željko Jadranin*, Vesna Šuljagić†, Veljko Todorović‡, Miroljub Trkuljić§, Dušan Vučetić§

Vojnomedicinska akademija, *Institut za epidemiologiju, †Odeljenje za prevenciju i kontrolu bolničkih infekcija, §Institut za transfuziologiju, Beograd, Srbija; ‡Uprava za vojno zdravstvo Ministarstva odbrane, Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod/Cilj. Vojna populacija je pod posebnim rizikom od prenošenje seksualno prenosivih infekcija (SPI). Istraživanja su pokazala da su stope SPI u oružanim snagama u doba mira 2–5 puta, a u periodima ratnih sukoba i do 50 puta više nego u civilnoj populaciji. Cilj ovog rada bio je istraživanje zastupljenosti rizičnog ponašanja za prenošenje SPI u našoj vojsci. **Metode.** Podaci o rizičnom ponašanju za ovu deskriptivnu studiju prikupljeni su od 5 617 dobrovoljnih davalaca krvi, pripadnika Vojske Srbije (VS), popunjavanjem epidemiološkog upitnika Svetske zdravstvene organizacije (SZO). Testiranje uzoraka krvi ispitanika vršeno je Institutu za transfuziologiju Vojnomedicinske akademije (VMA) u Beogradu specifičnim imunoenzimskim testovima, kao i PCR (*polimerasa chain reaction*) testovima na HIV, hepatitis B i C i sifilis. Statistička obrada podataka rađena je pomoću programa *Stat for Windows* 93, SAD 1996 godina. Poređenje između varijabli rađeno je pomoću χ^2 testa. **Rezultati.** Kod 36 ispitanika registrovane su infekcije koje spadaju u SPI. Kondom uvek koristi 1 668 (29,70%) ispitanika, gotovo uvek 1 725 (30,72%), samo povremeno 1 238 (22,04%), gotovo nikada 495 (8,81%) i nikada 490 (8,73%). Seksualne odnose sa partnerima za koje su znali da ispoljavaju neki od oblika rizičnog ponašanja potvrdilo je 449 (7,99%) ispitanika, a 22 (0,37%) homoseksualne ili biseksualne odnose. Preko 97% ispitanika negiralo je druge faktore rizika od nastanka SPI. **Zaključak.** Seksualno prenosive infekcije prisutne su kod dobrovoljnih davalaca krvi iz sastava Vojske Srbije. Nisu registrovane HIV-pozitivne osobe među njima. Najzastupljeniji oblik rizičnog ponašanja među ispitanicima bila je nekonzistentna upotreba kondoma. U budućem periodu trebalo bi znatno intenzivnije sprovesti mere prevencije i kontrole seksualno prenosivih infekcija među pripadnicima VS.

Cljučne reči:

vojni kolektiv; venerične bolesti, bakterijske; venerične bolesti, virusne; ponašanje, seksualno; faktori rizika.

Abstract

Background/Aim. Military personnel is a population group at special risk of exposure to sexually transmitted diseases (STD). In peacetime, STD infection rates among service members are generally 2 to 5 times higher than among civilian population. In time of conflict, the differences can be 50 or more times greater. This study describes sexual behavior as a risk factor for STD in the Armed Forces of Serbia. **Methods.** The sample of 5 617 voluntary blood donors from the Armed Forces of Serbia gave blood and filled World Health Organization Questionnaire about sexual behavior within January 2007 – December 2008 period. The mandatory testing of voluntary blood donors was performed in the Institute of Transfusiology Military Medical Academy in Belgrade, by the specific immunoenzyme tests and polymerasa chain reaction tests for HIV, hepatitis B, C and syphilis. Statistical analysis of data was done using *Stat for Windows* 93, USA, 1996. **Results.** We identified 36 soldiers with some form of STDs. This study showed that 1 668 (29.7%) tested soldiers reported always using condoms, 1 725 (30.72%) almost always, 1 238 (20.04%) sometimes, 495 (8.81%) almost never and 490 (8.73%) never. Among the sample, 449 (7.99%) soldiers reported sexual contacts with partners with high risk of sexual behavior, whilst 22 (0.37%) of them reported homosexual and bisexual contacts. **Conclusion.** This study reported STDs found in voluntary blood donors among the service members of the Armed Forces of Serbia, but none of them was identified to be HIV positive. Soldiers with the most frequent risk behavior were reported to be those with inconsistent condom use. In the future, the STD Control and Prevention Program should be more intensively conducted among the members of the Armed Forces of Serbia.

Key words:

military personnel; sexually transmitted diseases, bacterial; sexually transmitted diseases, viral; sexual behavior; risk factors.

Uvod

Seksualno prenosive infekcije (SPI) su infektivne bolesti koje se prvenstveno prenose seksualnim kontaktom. Prema proceni Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1999. godine godišnje širom sveta zabeleži se oko 340 miliona novih slučajeva tzv. 'izlečivih – klasičnih' SPI (sifilis, gonoreja, infekcije hlamidijama, trihomonijaza). Najčešće inficirani su osobe starosti 15–49 godina. U celom svetu SPI i njihove komplikacije spadaju u prvih pet najčešćih razloga posete lekaru¹.

Drugu grupu čine tzv. 'savremene' SPI (HIV/AIDS, hepatitis B i C)². Od 1981. godine, kad je prepoznat kao nova bolest, AIDS je usmrtio više od 25 miliona ljudi, čineći HIV/AIDS epidemiju najrazornijom u pisanoj istoriji čovečanstva. Prema procenama SZO, krajem 2008. godine u svetu je živelo 30–36 miliona ljudi sa HIV-om, od toga dva miliona dece mlađe od 15 godina. Iste godine registrovano je 2,7 miliona novoinficiranih HIV-om, a oko 2 miliona ljudi je umrlo od AIDS-a³.

Jedini rezervoar SPI je čovek, a izvor infekcije su njegove telesne tečnosti: krv, sperma, vaginalni sekret i majčino mleko. Seksualno prenosive infekcije su kontaktne zarazne bolesti, a prenose se direktnim ili indirektnim kontaktom, u zavisnosti od osobina mikroorganizama koji ih izaziva¹.

Razvojem savremenog društva vojna populacija postala je jedan od njegovih najvećih i najznačajnijih sektora. Danas u svetu postoji preko 25 miliona muškaraca i žena u aktivnoj vojnoj službi⁴. Kako zbog brojnosti, tako i specifičnosti ove populacije, prevencija i kontrola različitih bolesti, pre svega zaraznih, u njoj je od ogromnog značaja za društvo u celini⁵.

Vojna populacija je pod posebnim rizikom od izlaganja SPI, uključujući i HIV. U doba mira, stope SPI u oružanim snagama su 2–5 puta veće nego u civilnoj populaciji⁶. U periodima ratnih sukoba, razlike između tih stopa rastu i do 50 puta⁶. Komparativne studije o seksualnom ponašanju sprovedene u Francuskoj, Velikoj Britaniji i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) pokazale su da su profesionalni pripadnici vojne populacije u mnogo većem riziku od HIV infekciju od ekvivalentnih grupa u civilnoj populaciji^{6,7}. Oružane snage u drugim delovima sveta pokazuju iste odlike. Tako, 1995. godine procenjena stopa HIV infekcije u Zimbabveu bila je 3–4 puta veća u vojnoj, nego u civilnoj populaciji^{6,8}. Mobilizacija velikog broja mladih muškaraca u ratu koji, inače, pripadaju visokoriskantnoj grupi, često seksualno zlostavljanje lokalne populacije, kao i slom zdravstvenih i obrazovnih institucija, samo su neki od faktora koji doprinose povećanju stope, kako HIV-a, tako i drugih SPI u regionima ratnih sukoba^{6,9}.

U februaru 2009. godine, širom sveta bilo je raspoređeno 20 različitih mirovnih misija, sa oko 90 605 uniformisanih pripadnika iz više od 100 zemalja sveta¹⁰. Pripadnici mirovnih misija dolaze iz zemalja sa različitim stopama infekcije SPI, pre svega HIV-om, te mogu imati značajan uticaj na širenje pandemije, bilo da sami bivaju inficirani ili infekciju prenose na lokalno stanovništvo¹¹.

Zbog svega navedenog, od istorijskog značaja je Rezolucija 1308 (2000) Saveta bezbednosti Ujedinjenih nacija (SBUN), donesena nakon debate o značaju koji pandemija HIV-a/AIDS-a ima na internacionalnu bezbednost, pogotovo

u regionima ratnih konflikata. U ovom dokumentu naglašava se: „HIV/AIDS pandemija pogoršava stanje nasilja i nestabilnosti koji povećavaju rizik od širenja ove infekcije u uslovima masovnog izbeglištva, života ljudi u nepodobnim uslovima i nedostatku pružanja medicinske nege... Nepostavljanjem prepreka, pandemijsko širenje HIV-a/AIDS-a predstavlja rizik za stabilnost i sigurnost“¹².

U mnogim zemljama postoji svest o tome da spremnost njihovih oružanih snaga može biti kompromitovana HIV-om/AIDS-om. U slučaju da se broj obolelih vojnika značajno poveća, lideri zemalja sa visokom stopom prevalencije infekcije HIV-om, neće biti u stanju da održe borbenu gotovost svojih armija, što predstavlja značajan nacionalno-bezbednosni problem.

Od pojave prvog slučaja HIV-a/AIDS-a na našim prostorima, Vojnomedicinska akademija (VMA) u Beogradu, kao jedna od najuglednijih vojnozdravstvenih institucija, učestvovala je u dijagnostici i terapiji obolelih od ove bolesti, kao i u aktivnostima u vezi sa prevencijom HIV-a/AIDS-a u vojnoj populaciji¹³.

S obzirom na problem HIV-a/AIDS-a, ali i drugih SPI u većini vojski sveta, ovaj rad imao je za cilj da na reprezentativnoj grupi ispitanika utvrdi veličinu ovog problema u Vojsci Srbije (VS), kao i da utvrdi rizično ponašanje koje predstavlja faktore rizika od nastanka SPI, a radi sprovođenja odgovarajućih mera njihove prevencije i kontrole.

Metode

Ova deskriptivna studija sprovedena je u periodu januar 2007 – decembar 2008. godine, u sklopu akcija dobrovoljnog davanja krvi koje je organizovao Institut za transfuziologiju VMA. Ispitano je ukupno 5 617 dobrovoljnih davalaca krvi iz 13 garnizona širom Srbije. Podaci o rizičnom ponašanju prikupljeni su popunjavanjem epidemiološkog upitnika neposredno pre samog davanja krvi. Sa svim ispitanicima, pre toga, obavljen je razgovor tokom kojeg im je objašnjen cilj anketiranja, ukazano na anonimnost anketiranja i nemogućnost zloupotrebe rezultata ankete. Korišćen je epidemiološki upitnik SZO kojim su registrovane varijable u vezi sa ispitanicima (pol, uzrast, mesto stalnog boravka, nivo obrazovanja, zaposlenje, bračno stanje, položaj/rang u VS), faktorima rizika u vezi sa korišćenjem kondoma (ukupna učestalost korišćenja kondoma, učestalost korišćenja kondoma pri svakom od tipova seksualnih odnosa), faktorima rizika u vezi sa seksualnim partnerima (seksualni odnosi sa partnerima koji ispoljavaju rizično ponašanje – seksualnim radnicima/ama; osobama koje koriste intravenske narkotike, osobama sa kojima su imali seksualne odnose pri prvom susretu, kao i pol partnera), i ostalim potencijalnim faktorima rizika (primanje tuđe krvi, ubod na korišćenu medicinsku iglu). Testiranje uzoraka krvi svih ispitanika vršeno je u Institutu za transfuziologiju i Institutu za mikrobiologiju Vojnomedicinske akademije, u sklopu obaveznog testiranja krvi dobrovoljnih davalaca. Uzorci krvi testirani su indirektnim i direktnim metodama. Indirektno dokazivanje radeno je kao preliminarno i potvrdno: svaki uzorak krvi u sklopu preliminarnog testiranja testiran je pojedinačno, osetljivim imunoenzimskim

ELISA testovima na HIV, hepatitis B i C i sifilis. Za dijagnostiku HIV-a/AIDS-a korišćeni su savremeni testovi 4. generacije. Uzorci koji su bili reaktivni u preliminarnom testiranju na HIV, HCV i sifilis testirani su potvrdnim WESTERN-BLOOT testovima. Kod svih uzoraka koji su bili reaktivni u ELISA testovima, sem potvrdnog WESTERN-BLOOT testa, rađen je i kvalitativni PCR. Direktno dokazivanje takođe je rađeno kao preliminarno i potvrdno. Preliminarno, svi uzorci krvi (u *pull-u* po 24 uzorka) testirani su na prisustvo nukleinskih kiselina svakog od virusa uzročnika HIV-a, hepatitisa B i C (kvalitativni PCR – Roche). Rađen je PCR pojedinačno i za svaki uzorak iz *pull-a* od 24 uzorka, ako je *pull* bio pozitivan. Svi prikupljeni podaci unošeni su u personalni računar i formirane datoteke u programu *Microsoft Office Access 2007*. Statistička obrada podataka rađena je pomoću programa *Stat for Windows 93*, *SAD 1996* godina. Rezultati su prikazani kao broj slučajeva pojedinih varijabli. Poređenje između ovih grupa rađeno je pomoću χ^2 testa. Ustanovljena su tri tipa značajnosti: $p < 0,05$, $p < 0,01$ i $p < 0,001$.

Rezultati

Od ukupno 5 617 naših ispitanika njih 99,99% činili su muškarci (četiri ispitanika bila su ženskog pola) starosti od 18 do 53 godine. Prosečna starost ispitanika bila je 23,18 godina; mladih od 25 godina bilo je 4 545 (80,90%). Ispitanici su bili iz svih krajeva Srbije, izuzev sa Kosova i Metohije. Dominirali su ispitanici iz Vojvodine, 2 146 (38,2%).

ali je imao „stalnog partnera“, 3 095 (55,11%). U odnosu na položaj/rang u VS, najveći broj ispitanika, 5 119 (91,13%), činili su vojnici na redovnom odsluženju vojnog roka.

U periodu praćenja, u ispitivanoj populaciji registrovano je ukupno 36 slučajeva infekcija koje spadaju u SPI (640,9/100 000): 19 inficiranih virusom hepatitisa C (338,3/100 000), 16 inficiranih virusom hepatitisa B (284,9/100 000) i 1 inficirani sifilisom (17,8/100 000).

Na pitanje koliko često pri seksualnim odnosima koriste kondom, 1 668 (29,70%) odgovorilo je da kondom koristi uvek, 1 725 (30,72%) gotovo uvek, 1 238 (22,04%) povremeno, 495 (8,81%) gotovo nikada i 490 (8,73%) nikada.

Pri poređenju učestalosti upotrebe kondoma u odnosu na uzrast ispitanika dobijena je statistički visokoznačajna razlika ($\chi^2 = 230,3$; $p < 0,001$). Distribucija učestalosti korišćenja kondoma u odnosu na uzrast ispitanika prikazana je u tabeli 1.

Poređenje učestalosti korišćenja kondoma u odnosu na nivo obrazovanja pokazalo je statistički visokoznačajnu razliku ($\chi^2 = 103,6$; $p < 0,001$) između ispitanika različitog nivoa obrazovanja. Učestalost korišćenja kondoma u odnosu na nivo obrazovanja ispitanika prikazana je u tabeli 2.

Statistički visokoznačajna razlika dobijena je i pri poređenju ispitanika koji se međusobno razlikuju prema svom bračnom stanju ($\chi^2 = 701,7$; $p < 0,001$). U tabeli 3 prikazana je učestalost korišćenja kondoma kod ispitanika različitog bračnog stanja.

I pri poređenju uticaja položaja/ranga anketiranih u VS na učestalost korišćenja kondoma, dobijena je statistički vi-

Tabela 1

Učestalost korišćenja kondoma u odnosu na uzrast ispitanika

Učestalost korišćenja kondoma	Godine života ispitanika				Ukupno (n)
	< 25 n (%)	25–34 n (%)	35–44 n (%)	> 44 n (%)	
Uvek	1 501 (33,03)	155 (16,76)	12 (8,76)	0 (0,00)	1 668
Gotovo uvek	1381 (30,39)	314 (33,95)	27 (19,71)	3 (27,27)	1 725
Povremeno	977 (21,50)	228 (24,65)	31 (22,63)	3 (27,27)	1 239
Gotovo nikad	344 (7,57)	117 (12,65)	32 (23,36)	2 (18,18)	495
Nikad	341 (7,50)	111 (12,00)	35 (25,55)	3 (27,27)	490
Ukupno (n)	4 544	925	137	11	5 617

Tabela 2

Učestalost korišćenja kondoma u odnosu na stečeni nivo obrazovanja

Učestalost korišćenja kondoma	Nivo obrazovanja					Ukupno (n)
	Osnovno n (%)	Srednje n (%)	Više n (%)	Visoko n (%)	Student n (%)	
Uvek	268 (36,56)	1 219 (30,60)	59 (24,48)	46 (13,41)	76 (24,05)	1 668
Gotovo uvek	149 (20,33)	1 244 (31,22)	83 (34,44)	132 (38,48)	117 (37,03)	1 725
Povremeno	164 (22,37)	868 (21,79)	53 (21,99)	73 (21,28)	81 (25,63)	1 239
Gotovo nikad	41 (5,59)	333 (8,36)	28 (11,62)	64 (18,66)	29 (9,18)	495
Nikad	111 (15,14)	320 (8,03)	18 (7,47)	28 (8,16)	13 (4,11)	490
Ukupno (n)	733	3 984	241	343	316	5 617

Prema obrazovanju anketiranih, najzastupljeniji su bili oni sa srednjom stručnom spremom, 3 984 (70,93%), dok je najmanje bilo onih sa višom stručnom spremom, 241 (4,29%). Kada je u pitanju zaposlenost ispitanika, najviše ispitanika bilo je u grupi nezaposlenih, 2 705 (48,17%). U odnosu na trenutno bračno stanje, odnosno postojanje veze sa stalnim partnerom, najveći broj anketiranih nije bio u braku,

sokoznačajna razlika ($\chi^2 = 272,9$; $p < 0,001$). Distribucija učestalosti korišćenja kondoma kod ispitanika različitog ranga/položaja data je u tabeli 4.

Kada je u pitanju učestalost upotrebe kondoma tokom različitih vrsta seksualnih odnosa, 3 277 (58,34%) ispitanika prijavilo je povremeni vaginalni seksualni odnos bez upotrebe kondoma, 3 072 (54,69%) oralni seksualni odnos bez

zaštite, a 1 292 (23,00%) analni seksualni odnos bez korišćenja zaštite.

Na pitanje da li su imali seksualne odnose sa partnerima za koje su znali da se rizično ponašaju, samo 449 (7,99%) ispitanika odgovorilo je potvrdno. Analizom zastupljenosti ovog faktora rizika, uočeno je da ne postoje razlike među grupama ispitanika različite starosti ($\chi^2 = 8,7$; $p = 0,053$), kao ni među pripadnicima grupa različitog položaja/ranga u VS ($\chi^2 = 29,6$; $p = 0,463$). Razlike su ispoljene kod ispitanika koji su se razlikovali u stečenom nivou obrazovanja ($\chi^2 = 15,9$; $p = 0,003$) i u postojanju stalne veze ($\chi^2 = 19,5$; $p < 0,001$) (tabela 5).

U odnosu na pol svojih seksualnih partnera, 5 595 (99,63%) ispitanika izjasnilo se da ima heteroseksualne odnose, 14 je prijavilo samo homoseksualne, a osam biseksualne odnose.

Preko 97% ispitanika negiralo je druge faktore rizika od SPI. Svega 99 (1,76%) anketiranih prijavilo je da je tokom ži-

vota primilo transfuziju krvi, a 15 (0,26%) da su se uboli na iglu prethodno korišćenu za medicinske intervencije.

Diskusija

Iako je za ispitanike u našem istraživanju određen specifičan deo vojne populacije – dobrovoljni davaoci krvi – sastav ispitanika u velikoj meri reprezentuje sastav cele VS. Najveći broj naših ispitanika činili su vojnici na redovnom odsluženju vojnog roka, znači muškarci mlađi od 25 godina, iz svih krajeva Republike Srbije.

U odnosu na popis iz 2002 godine, obrazovna struktura ispitanika slična je kao i u opštoj populaciji¹⁴. Razlike između opšte populacije i ispitanika u našem istraživanju postoje u procentu onih sa osnovnoškolskim (23,80% vs 13,050%) i srednjoškolskim obrazovanjem (70,93% vs

Tabela 3

Učestalost korišćenja kondoma	Bračno stanje			Ukupno (n)
	U braku n (%)	Sa stalnim partnerom n (%)	Bez stalnog partnera n (%)	
Uvek	39 (7,43)	861 (27,82)	768 (38,46)	1 668
Gotovo uvek	87 (16,57)	933 (30,15)	705 (35,30)	1 725
Povremeno	129 (24,57)	776 (25,07)	334 (16,73)	1 239
Gotovo nikad	103 (19,62)	293 (9,47)	99 (4,96)	495
Nikad	167 (31,81)	232 (7,50)	91 (4,56)	490
Ukupno (n)	525	3 095	1 997	5 617

Tabela 4

Učestalost korišćenja kondoma	Položaj/rang u VS				Ukupno (n)
	Vojnik n (%)	Vojnik po ugovoru, n (%)	Podoficir n (%)	Oficir n (%)	
Uvek	1 618 (31,59)	11 (12,50)	27 (9,61)	12 (9,52)	1 668
Gotovo uvek	1 607 (31,37)	22 (25,00)	65 (23,13)	31 (24,60)	1 725
Povremeno	1 114 (21,75)	19 (21,59)	77 (27,40)	29 (23,02)	1 239
Gotovo nikad	403 (7,87)	16 (18,18)	43 (15,30)	33 (26,19)	495
Nikad	380 (7,42)	20 (22,73)	69 (24,56)	21 (16,67)	490
Ukupno (n)	5 122	88	281	126	5 617

Tabela 5

Distribucija ispitanika u odnosu na seksualne odnose sa partnerima koji ispoljavaju rizično ponašanje po nivou stečenog obrazovanja i bračnog stanja

Varijable	Seksualni odnosi sa partnerima koji ispoljavaju rizično ponašanje		Ukupno (n)
	Da [n (%)]	Ne [n (%)]	
Nivo obrazovanja			
osnovno	47 (6,41)	686 (93,59)	733
srednje	308 (7,73)	3 676 (92,27)	3 984
više	27 (11,20)	214 (88,80)	241
visoko	43 (12,54)	300 (87,46)	343
student	24 (7,59)	292 (92,41)	316
Ukupno (n)	449	5 167	5 617
Bračno stanje			
u braku	24 (4,57)	501 (95,43)	525
sa stalnim partnerom	228 (7,37)	2 867 (92,63)	3 095
bez stalnog partnera	197 (9,97)	1 800 (90,03)	1 997
Ukupno (n)	449	5 167	5 617

41,07%). Ova razlika potiče otuda što je struktura stanovništva RS po stečenom obrazovanju na popisu iz 2002. god. obuhvatila osobe starije od 15 godina, pa učenici srednjih škola nisu ušli u procenat onih koji su završili srednju, već su pripali grupi sa završenom osnovnom školom. Kako naši ispitanici nisu bili starosti ispod 18 godina, to je broj sa završenom osnovnom školom manji, a sa završenom srednjom školom veći nego u opštoj populaciji.

U odnosu na trenutno postojanje veze sa stalnim partnerom, najveći broj anketiranih bio je u grupi čiji su pripadnici rekli da nisu u braku, ali imaju stalnog partnera (55,11%), a slede ih oni koji uopšte nemaju stalnu vezu (35,5%). Ovakvi podaci, takođe, očekivani su, jer su naši ispitanici uglavnom mlade osobe koje su tek završile svoje obrazovanje i uglavnom nisu rešile problem zaposlenja. To je u skladu i sa tradicijom na ovim prostorima da se na služenje vojnog roka ide po završetku školovanja, a da se nakon toga traži zaposlenje (28,20% ispitanika u stalnom radnom odnosu) i zasniva porodica (svoga 9,4% ispitanika bilo je u braku).

Rezultati analiza uzoraka krvi ispitanika pokazala su da SPI postoje u vojnoj populaciji. Incidencije izračunate za grupu ispitanika su desetstruko, pa i stotruko veće od onih u opštoj populaciji za 2007. godinu. Razlike su najveće za hepatitis C, 338,3/100 111 vs 1,52/100 000, za hepatitis B, 284,9/100 111 vs 3,36/100 000, a za sifilis 17,8/100 111 vs 0,38/100 000¹⁵. Objašnjenje za ogromne razlike u incidenciji nekih SPI nije u stotruko većim rizicima vojne populacije za prenošenje SPI, već uglavnom u tome što se grupa naših ispitanika značajno razlikuje od opšte populacije. Radi se o seksualno aktivnom delu populacije, koji je zbog toga, ali i zbog drugih faktora rizika (veća učestalost intravenskog korišćenja droge, tetoviranja, pirsinga) najizloženiji svim SPI. Još bolje razliku objašnjava činjenica da smo mi testirali sve dobrovoljne davaoce krvi, a incidencija u opštoj populaciji dobijena je postavljanjem dijagnoze kod već obolelih od tih SPI. Kako većina SPI, pa i hepatitisi i sifilis, uglavnom protiču asimptomatski ili atipično (i do 70% slučajeva)¹, najveći broj ovih infekcija ostaje neprepoznat. Zbog toga, stope incidencije ovih infekcija u opštoj populaciji nerealno su niske.

Među našim ispitanicima nije bilo HIV pozitivnih osoba. Jedan od razloga za to je što se za dobrovoljno davanje krvi i ne prijavljuju oni koji znaju da su inficirani HIV-om, kao i oni koji su svesni svog rizičnog ponašanja. Neki odustaju zato što znaju da ne mogu da budu dobrovoljni davaoci, a drugi su u strahu da bi za njihove eventualno pozitivne rezultate saznali i ostali.

O značaju upotrebe kondoma u prevenciji SPI najbolje govore podaci SZO o iskustvima Tajlanda. Tamošnja vlada 1990. godine započela je promotivnu kampanju „100% Condom Program“ koja je sprovedena četiri godine u 13 vojnih baza. Pad incidencije SPI bio je višestruk, a zaključak da je nekonzistentna upotreba kondoma glavni prediktor nekim SPI¹⁶. Kako je manje od trećine naših ispitanika (29,70%) dalo podatak da kondom koristi uvek, to bi se moglo reći da se skoro 70% ispitanika ponaša rizično, kao ispitanici na Tajlandu.

Slično istraživanje sprovedeno je među pripadnicima Brazilske vojske u periodu 1997–2002. godine. Za razliku od našeg, ono je pokazalo da je procenat onih koji redovno koriste kondom iznosio 49%. Procenat onih koji kondom koriste

uvek sa povremenim partnerima bio je 57,2%, a pri seksualnim odnosima sa seksualnim radnicama 77,9%¹⁷.

U odnosu na uzrast naših ispitanika, kondom najčešće koriste ispitanici mlađi od 25 godina. Uzrok ređe upotrebe kondoma u grupama ispitanika starijih od 35 godina, verovatno je i to što je najveći broj njih u braku (89%).

Poređenje učestalosti korišćenja kondoma pokazalo je statistički visokoznačajnu razliku i između ispitanika različitog nivoa obrazovanja ($p < 0,001$). Ispitanici sa završenom osnovnom školom procentualno najčešće kondom koriste uvek, ali su na prvom mestu i među onima koji ga ne koriste nikad. Uočeno je i da skoro 40% naših ispitanika sa visokim obrazovanjem daje odgovor da kondom ne koristi gotovo nikad, a svega oko 13% ovih ispitanika ga upotrebljava redovno. Naši ispitanici sa visokom školom su grupa sa najrizičnijim ponašanjem, što je takođe u suprotnosti sa pomenutim ispitivanjem sprovedenim među pripadnicima Brazilske vojske, koji kondom koriste najčešće ako su sa višim obrazovanjem, ako imaju više seksualnih partnera i ako su prvo seksualno iskustvo imali pre 14-te godine života¹⁷.

Dobijena je statistički visokoznačajna razlika i pri poređenju uticaja položaja/ranga anketiranih u VS na učestalost korišćenja kondoma. Oficiri značajno ređe koriste kondom od vojnika. Ovo je očekivani rezultat, jer je oko 80% oficira u braku i smatra se da ne stupaju u rizične seksualne odnose.

Kada je u pitanju učestalost upotrebe kondoma, analiza je vršena i u odnosu na različite tipove seksualnih odnosa. U odgovoru na to pitanje, 58,35% ispitanika prijavilo je povremeni vaginalni seksualni odnos bez upotrebe kondoma, 54,79% oralni seksualni odnos bez zaštite i 23,01% analni seksualni odnos bez korišćenja zaštite. Informacije u javnim medijima i kampanje koje se vode, pre svega u cilju prevencije i kontrole HIV-a/AIDS-a, doprinele su saznanju o riziku koje nosi analni seksualni odnos za prenošenje SPI. Verovatno je to jedan od osnovnih razloga što je učestalost korišćenja kondoma najveća pri analnim seksualnim odnosima.

Kada se radi o seksualnim odnosima sa osobama za koje su ispitanici znali da ispoljavaju neki od oblika rizičnog ponašanja, oko 8% ispitanika potvrdilo je da su imali takve partnere. Ovaj oblik rizičnog ponašanja najčešće je zastupljen među onima koji nemaju stalnog partnera i imaju visoku ili višu školu. Slična studija sprovedena na 289 muškaraca, pripadnika Etiopijske vojske, pokazala je da je skoro 1/3 (28,3%) ispitanika u poslednjih 12 meseci imalo seksualne odnose sa osobama koje poznaju kratko, i taj procenat bio je značajno veći među vojnicima nego među oficirima (34,4% vs 12,3%)¹⁸. Istovremeno, studija sprovedena u opštoj populaciji Adis Abebe, pokazuje da su seksualni odnosi sa povremenim partnerima znatno ređi među muškarcima koji nisu u vojnoj službi (28,3% vs 16%)¹⁸.

Seksualne odnose sa pripadnicima istog pola prijavilo je 14 (0,24%), a sa oba pola osam (0,13%) ispitanika. Smatramo da ovi podaci verovatno nisu verodostojni. Zbog diskriminacije i stigmatizacije kojima su homoseksualci i biseksualci izloženi, većina njih, čak ni pri anonimnom anketiranju, nije spremna da prizna svoje seksualno opredeljenje.

Zbog svega navedenog neophodno je nastaviti sa sprovođenjem intenzivnih mera prevencije i kontrole SPI u VS: obrazovati pripadnike VS da prepoznaju rizike od nastanka HIV infekcije i usvoje zdrave stilove života; promovisati

ABC pristupe u bezbednim seksualnim odnosima, što znači: A – apstinecija od seksualnih odnosa sa osobama koje ne poznaju dovoljno, B – biti veran stalnom partneru i C – kondom (*condom*) koristiti uvek i pri svakom tipu seksualnih odnosa; intravenske korisnike droge uputiti da ne koriste zajedničke igle i špricave, i što pre ih uključiti u program lečenja zavisnosti; sprovesti kampanje o štetnosti upotrebe alkohola i drugih psihoaktivnih supstanci; omogućiti svim pripadnicima VS dobrovoljno savetovanje i testiranje na HIV/AIDS i druge SPI.

Zaključak

Seksualno prenosive infekcije, koje se prenose putem krvi i drugih telesnih tečnosti, prisutne su kod naših ispitanika, dobrovoljnih davaoca krvi pripadnika VS. Nisu registrovane HIV-pozitivne osobe među njima. Najzastupljeniji oblik rizičnog ponašanja među ispitanicima je nekonzistentna upotreba kondoma. Kondom se najčešće ne koristi pri vaginalnom seksualnom odnosu, a najrizičnije grupe su osobe mlađe od 25 godina života, kao i one sa višim i visokim stepenom obrazovanja.

L I T E R A T U R A

1. WHO. Health Topics. Sexually transmitted infections. Geneva: World Health Organization. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs110/en/index.html> [accessed at 2010 February 21].
2. Karadaglić Đ, Krstić Lj. Sexually transmitted diseases. Belgrade: Medicinska knjiga; 1995. (Serbian)
3. UNAIDS. 2008 Report on the global AIDS epidemic. Available from: http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp [accessed 2010 February 23].
4. "Military Sector," AIDS Brief for Sectoral Planners and Managers. Hanover, NH: AIDS Brief; 1999. Available from: <http://uniformservices.unaids.org/%5Ccountry%5CGeneral%20Reports%5CGeneral%20Documents%5CArticles%5CAIDS%20Brief%20Military%20Sector.pdf> [accessed 2010 January 28].
5. Šuljagić V. Epidemiological characteristics of HIV/AIDS and their significance for the prevention in a military institution. In: Šuljagić V, editor. Reduce the risk. Belgrade: Štamparija Alfa – Loznica; 2007. p. (Serbian)
6. UNAIDS. UNAIDS point of view. Geneva: UNAIDS; 2002. Available from: http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub05/militarypv_en.pdf [accessed 2010 January 28].
7. Levin LJ, Peterman TA, Renzullo PO, Lasley-Bibbs V, Shu XO, Brundage JF, et al. HIV-1 seroconversion and risk behaviors among young men in the US army. The Seroconversion Risk Factor Study Group. *Am J Public Health* 1995; 85(11): 1500–6.
8. DEPARTMENT OF DEFENSE HIV/AIDS PREVENTION PROGRAM. 2005 Annual Report DoD HIV/AIDS Prevention Program. Available from: <http://www.med.navy.mil/sites/nhrp/dhapp/countryreports/Documents/fouryear/FirstFourYears.pdf> [accessed 2010 January 28].
9. UNAIDS/WHO. 2009 AIDS Epidemic update. Geneva: UNAIDS/WHO. Available from: http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_en.pdf [accessed 2010 February 15].
10. UN Peacekeepers. Facts and Figures. Contributors. Available from: http://www.un.org/Depts/dpko/dpko/contributors/2009/feb09_4.pdf. [accessed 2011 May 15].
11. UNAIDS. On the front line. A review of policies and programmes to address AIDS among peacekeepers and uniformed services. Geneva: UNAIDS; 2010. Available from: http://data.unaids.org/UNA-docs/report_shr_onfrontline_18july05_en.pdf [accessed 2010 February 15].
12. UN Security Council Resolution 1308 (2000) on the Responsibility of the Security Council in the Maintenance of International Peace and Security: HIV/AIDS and International Peace-keeping Operations Available from: data.unaids.org/.../20000717_un_sresolution... [cited 2000 July 17].
13. Šuljagić V, Jentić M, Todorović V, Rajić R, Jadranin Ž. Prevention and control of HIV/AIDS in military population. Belgrade: Military Medical Academy; 2009. (Serbian)
14. RZS Srbije. Statistics. Population. Available from: <http://webrzs.statserb.sr.gov.yu/axd/Zip/Knjiga04.zip> [accessed 2010 February 22].
15. WHO. Data and publications. Regional Office for Europe. Geneva: WHO; 2009. Available from: <http://data.euro.who.int/cisid/?TabID=2355823> [accessed 2010 February 22].
16. Celentano DD, Nelson KE, Lyles CM, Beyrer C, Eiumtrakul S, Go VF, et al. Decreasing incidence of HIV and sexually transmitted diseases in young Thai men: evidence for success of the HIV/AIDS control and prevention program. *AIDS* 1998; 12(5): F29–F36.
17. Szvarcwald CL, de Carvalho MF, Barbosa Júnior A, Barreira D, Braga Speranza FA, de Castilho EA. Temporal trends of HIV-related risk behavior among Brazilian military, Conscripts, 1997–2002. *Clinics* 2005; 60(5): 367–74.
18. Bakhireva LN, Abebe Y, Brodine SK, Kraft HS, Shaffer RA, Boyer CB. Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome knowledge and risk factors in Ethiopian military personnel. *Mil Med* 2004; 169(3): 221–6.

Prilmen 24. III 2010.

Revidiran 30. IV 2010.

Prihvaćen 7. V 2010.



Attitudes and motives of potential sperm donors in Serbia

Stavovi i motivi potencijalnih davalaca sperme u Srbiji

Andjelka Hedrih*, Vladimir Hedrih[†]

*State University in Novi Pazar, Department for Biochemistry and Medicine, Novi Pazar, Serbia; [†]University of Niš, Faculty of Philosophy, Department for Psychology, Niš, Serbia

Abstract

Background/Aim. For curing infertility, sperm donors and their donations are important source of benefits for the society. Attitudes of sperm donors towards different recipient categories and relation with offspring become more important. The aim of our study was to explore sperm donation related attitudes and motives among potential sperm donors in Serbia. **Methods.** The study included 303 participants from Serbia, age from 20 to 40. Measures of personality traits were obtained by using the Big Five Inventory. For measuring attitudes and motivation regarding sperm donation the Attitudes and Motivation of Sperm Donors questionnaire was applied. **Results.** A total of 244 participants stated that they would be willing to be sperm donors. The results showed no statistically significant differences in personality traits between people who claimed that they would be willing to become sperm donors, and those claiming otherwise, but a number of differences in personality traits were found when various attitudes regarding sperm donation process, possible users of donated sperm and relations between the donor and his biological offspring were considered. **Conclusion.** There are no statistically significant differences in personality traits between people who claimed that they would and those that would not be willing to become sperm donors. It is possible that some other factors (e.g. cultural values) influence the decision to become sperm donor, but personality traits play an important role in making decisions regarding sperm donation process, possible receivers of donation and relations between the donor and his biological offspring.

Key words:

tissue donors; semen; attitude; motivation; personality tests; serbia.

Apstrakt

Uvod/Cilj rada. U lečenju infertiliteta donatori sperme igraju veoma važnu ulogu. Sa promovisanjem neanonimnih donora postalo je sve bitnije kakvi su njihovi stavovi o različitim kategorijama primaoca, kao i o odnosu sa potencijalnim potomstvom. Cilj našeg rada bio je da ispitamo stavove i motive za davanje sperme kod potencijalnih donatora sperme iz Srbije. **Metode.** U studiji je učestvovalo 303 ispitanika, starosti od 20 do 40 godina. Osobine ličnosti su merene putem testa *Big Five Inventory* (BFI). Za merenje stavova i motivisanosti za davanje sperme korišćen je poseban upitnik Stavovi i motivacija donatora sperme. **Rezultati.** Od ukupno 303 ispitanika, 244 (80,53%) navelo je da bi bili donatori sperme. Naši rezultati pokazali su da ne postoji statistički značajna razlika u osobinama ispitanika koji navode da bi bili davaoci sperme i onih koje navode da to ne bi bili, ali postoje razlike u osobinama ličnosti onih koji navode da bi bili davaoci sperme kada su u pitanju različite kategorije primaoca, anonimnost i odnos sa potencijalnim potomstvom. **Zaključak.** Većina ispitanika u našem uzorku navela je da bi bili davaoci sperme. Ispitanici se nisu statistički značajno razlikovali po osobinama ličnosti kada je u pitanju volja da se bude ili ne potencijalni davalac sperme. Postojale su razlike u osobinama ličnosti onih koji su naveli da bi bili davaoci sperme s obzirom na stavove prema različitim kategorijama primalaca. Trebalo bi ispitati da li su neki drugi faktori povezani sa odlukom da se bude davalac sperme (npr. kulturne norme).

Ključne reči:

tkivo, davaoci; sperma; stav; motivacija; ličnost, testovi; srbija.

Introduction

In some cultures infertility is still a social stigma (India, Turkey) ^{1,2} influencing social and emotional life of the couples and relatives who are informed about the infertility problem.

In the contest for curing infertility, sperm donors and their donations are important source of benefit for the soci-

ety. Donors' sperm should be of high quality, but apart from that, recipients in some cases tend to find important other traits of the donor, such as color of the eyes, skin, height and weight, but also blood group, education, religion ^{3,4} and caste (in India) ¹.

Donors' rights (regulated by law) towards offspring resulting from their donation, their motives for donating, atti-

tudes about categories of people they want to donate sperm, are of great importance for clinicians, social workers and well-being of the child. There are several types of problems related to sperm donors: recruitment and recruitment strategies, anonymity, attitudes toward different sperm recipient categories and financial compensation. It is important to know that there is no ideal recruitment strategy for sperm donors that could optimise both investment and outcome.

Despite the recruitment strategy used (an open or closed system)⁵, recruitment procedure is multiphase and has a significant drop out rate. The most common reason for rejection is suboptimal semen quality⁶. Thorn et al.⁷ report difficulties in finding sufficient men despite using proactive recruitment strategies such as placing handouts in universities, and posting information on the Internet. The most common strategy, however, is relying on a word-of-mouth strategy. In some countries advertisements about sperm donations are quite normal while in some are forbidden by law (Canada, Serbia). "People will not consider semen donation if they have never heard about the need for this, or have been exposed to negative media coverage, or misunderstand the ramifications of donation."⁸ The role or potential role of a female partner in recruitment has been highlighted in the results of Lalos et al.⁹ An "open system" and "information sharing" approach is successful in Sweden⁹.

In Serbia there are still no legal regulations about sperm donations and assisted reproduction. There is only a law draft about curing infertility with biomedical-assisted fertilization written in 2005. This law draft was extensively criticized in 2009 but was not accepted by the Parliament. As there is no law, there are no sperm banks; there are no legal sperm donors. Sperm inseminations and *in vitro* fertilizations are available only to married couples and with husband's sperm. According to the informations available at the web site of the Ministry of Health of the Republic of Serbia (<http://www.zdravlje.gov.rs>), reproductive cells may only be a gift to the heterosexual couple but without a price (material or nonmaterial); advertising on reproductive cells is forbidden, but it is possible to import them with special permission from the Minister of Health; it is forbidden to use mixture of semen from different men in biomedical-assisted reproduction; sperm donor has no legal and other obligations towards the child conceived as a result of his donation; sperm may be used only from live donors, except in the case where there is a legal testament for sperm donation; it is forbidden to give donation to homosexual couples; it is forbidden to trade or to mediate in trading with reproductive cells and early embryos; the child conceived as a result of anonymous sperm donation has a legal right to ask for the medical data of his / her biological father only for medical reasons, but it has no right to know his name and surname.

Considering the present situation, we found convenient to investigate the attitudes of potential sperm donors in Serbia. As legal regulations are still in the making, having data on attitudes and motives of potential sperm donors, as well as on their psychological properties is important for deciding for and against various possible legal solutions in the area.

Having this in mind, the aim of our study was to survey the sperm donation related attitudes on a sample of potential

sperm donors from Serbia. Also we will explore possible relations between these attitudes and the Big Five personality traits.

The results of this study may provide data for the creation of more effective donor recruitment strategies. Apart from this, the obtained data can also be useful when considering certain future legal solutions in the area of assisted reproduction, and, together with available data from other countries, can provide information on the variance of sperm donation related attitudes across nations.

Methods

Measures of personality traits were obtained by using the Big Five Inventory (BFI)¹⁰. This 44-item inventory provides measures on 5 personality traits: Neuroticism (N), Extraversion (E), Openness (O), Agreeableness (A) and Conscientiousness (C). The authors of the inventory have declared it free to use for noncommercial purposes. The Serbian/Croatian version of the inventory, which was used in this study is the version which was previously used in a number of studies in Serbia¹¹⁻¹⁴. Stojanović¹⁵ conducted a study on a sample of 304 participants from Serbia, which demonstrated convergence of BFI measures to analogues personality trait measures obtained by using NEO Personality Inventory – Revised (NEO PI-R). This study reported Cronbach's alpha reliability coefficient for this measure ranging from 0.771 to 0.857 for four of the inventory measures and the fifth measure's alpha value being 0.641. Unfortunately, BFI alpha coefficients on our sample were lower, ranging from 0.402 to 0.643.

Measures of sperm donation related attitudes were obtained by using the questionnaire that was based on that used by Thorn et al.⁷ and studies in Germany, New Zealand, Australia, UK and Sweden¹⁶⁻¹⁹ but adapted so that it would fit the context in Serbia. The questionnaire consists of 40 questions, of which 15 concern with sperm donation related attitudes and motives, and were thus considered in our analyses.

This questionnaire contains demographic data and a question about whether a person would be interested in becoming a sperm donor, and a number of questions on attitudes about various aspects of the sperm donation process. We divided these questions into 5 groups: motivation – includes questions on the strength of various potential motives for becoming a sperm donor; anonymity – questions asking if the person would let people in his vicinity (partner, family, friends, relatives know that he donated sperm); finances – questions on financial aspects of sperm donation (whether the sperm donation should be paid for, and whether donor expenses should be reimbursed); potential receivers of sperm donation – questions on the categories of people the donor would make a sperm donation to; relations with offspring – questions regarding various aspects of relations with future offspring, born as the result of sperm donation.

The study was conducted on a sample of 303 male participants. Men aged 18–40 were asked to participate in the study. Participation in the survey was voluntary. The ques-

tionnaire was used in the web based and in the paper and pencil form. A total of 27 participants completed the web based version of the questionnaire, while 276 participants completed the paper and pencil form. The survey was conducted in three cities in the Republic of Serbia: Nis, Kragujevac and Belgrade in May–Jun 2009. The researchers visited a number of faculties in these cities and asked people found at the faculty building or in faculty cafeterias to participate in the study. Some were administered a paper and pencil version of the survey, and others were directed to a web page containing the survey. Rejection rate was around 5% (percent of who were asked to participate, but refused).

The mean age of participants was 23.03 years (min 18, max 40, SD 3.74). Of the participants 91.4 % was between 18 and 28 years of age, 250 (82.5%) participants were students, 15 (5%) were employed, 3 (1%) were entrepreneurs, 12 (4%) unemployed, and 22 (7.3%) did not answer this question.

In our sample 9 (3.1%) participants were married, 5 (1.7%) were divorced, 105 (36.7%) were in a long-term relationship, 166 (58%) were single or in a short-term relationship, while 18 examinees did not answer this question.

A total of 59 participants stated that they would not be willing to be a sperm donor, and they were excluded from analyses relating to potential donors. Only participants who answered yes to maybe on the question about willingness to become a sperm donor were considered potential sperm donors.

Having these characteristics in mind we can conclude that the structure of our sample resembles structures of sperm donor population in countries like Great Britain and Denmark.

For descriptive statistical purposes means, standard deviations, frequencies and percentages were used. Spearman correlation coefficients were used to examine relations between various motives and personality traits. Analysis of variance (ANOVA) was used to test for differences in mean personality trait expressions between people with differing attitudes on examined sperm donation related matters. Canonical Discriminant analysis was used to asses to total variance of an examined sperm donation related attitude accounted for by personality traits, on attitudes which were found to be related to personality traits i.e. where ANOVA showed statistically significant differences between means on at least one personality trait. A psychologist conducted the statistical analysis of BFI.

Results

We first considered the descriptive data on potential donors attitudes. The results are presented in the Tables 1–4.

We examined the relations between willingness to become a sperm donor and personality traits, but found no differences in the level of personality trait expression between participants who claimed that they would be willing to become voluntary sperm donors and those who claimed that they would not. Afterwards, we examined the differences in the levels of personality traits expression between people who manifested different attitudes on various aspects of sperm donation. In these analyses participants who claimed that they would not become sperm donors were excluded. These results are presented in Table 5.

Table 1

Motivation for making a sperm donation*

Motive	Mean	SD
Wish to help a childless couple	4.2163	1.05699
Wish to inspect donor's own fertility	3.0785	1.52492
Financial compensation	2.3925	1.50737
curiosity	2.1264	1.34984

*Five-point rating scales were used (1-5), 1 denotes that the motive is the least important, 5 denotes that the motive is of highest importance. All differences between the displayed motive intensity means are statistically significant at the 0.001 level, except the difference between financial compensation and curiosity (*t*-test with bonferonni correction was used for making pairwise comparisons

Table 2

Anonymity and financial compensation related attitudes

Question	Answers (% of participants)			
	Yes	No	Not sure	Do not have a partner / family / relatives
Would you inform your ___ that you made a sperm donation? ▼				
partner	63.6	7.9	13.0	15.4
family	50.0	18.0	32.0	0
closest friends	64.5	13.7	21.9	0
closest relatives	28.1	44.1	26.6	1.2
Financial compensation should be given to sperm donors				
yes				
no	28.9	46.1	25.0	
not				
Travel expenses should be reimbursed	53.3	27.2	19.5	

Table 3

Question	Recipients of the donation					
	people I am acquainted with			% of participants		
Who would you make a donation to?	people I am acquainted with	people I am not acquainted with	both	acquaintance not important		
	5.5	26.5	20.2	47.8		
Which categories would you make a donation to? (% checked)	married couple	heterosexual pair	lesbian pair	widow	single woman	divorced woman
	72.3	32.0	12.9	27.7	40.3	29.0
Would you give consent for your sperm being used by... (% yes)	married couple	heterosexual pair	lesbian pair	single woman	divorced woman	
	90.3	69.9	22.2	61.2	54.1	
If you could choose the recipients, would their education level matter?	yes	no	not sure			
	28.0	50.8	21.3			
Which education level of the recipients would you prefer?	primary education	secondary education	some college	graduate school	unimportant or multiple	
	3.4	10.2	6.1	68.7	11.6	

Table 4

Relationship with offspring	
Question (attitude) / Answer	% of participants
Interest in knowing the outcome of donation	
very interested	21.3
interested	36.2
neutral	26.4
not interested	9.4
completely uninterested	6.7
Wish to remain anonymous	
yes	63.7
no	8.0
not sure	16.7
have not considered	11.6
Wish to meet offspring in the future	
yes	32.7
no	19.7
not sure	26.8
have not considered	20.9
Should parents explain to the child how it was conceived?	
yes	41.1
no	29.2
not sure	29.6
If the child conceived through your donation wishes to meet you when it comes of age, would you agree?	
yes	70.2
no	9.8
not sure	20.0

Table 5
Spearman correlation coefficients between the reported strength of possible motives for donating sperm and personality traits[†]

Question / Attitude	N	E	O	A	C
Wish to help a childless couple	-0.03	0.09	0.14	0.10	0.10
Wish to check own fertility	-0.03	0.11	0.02	-0.08	-0.13
Financial reward	-0.02	0.08	-0.04	-0.16*	-0.02
Curiosity	0.00	0.14*	0.01	-0.18*	-0.11

N – Neuroticism; E – Extraversion; O – Openness; A – Agreeableness; C – Conscientiousness

Five-point rating scales were used (1-5), 1 denotes that the motive is the least important, 5 denotes that the motive is of highest importance. All differences between the displayed motive intensity means are statistically significant at the 0.001 level, except the difference between financial compensation and curiosity (*t*-test with Bonferonni correction was used for making pairwise comparisons)

[†]All correlations higher than 0.14 are statistically significant at least at the 0.05 level. All such correlations are given in bold and marked with*

Relative to the matters of anonymity, i.e. readiness to inform family and friends about the fact that they have made a sperm donation, statistically significant differences were obtained only in A and O personality traits (Table 6).

Participants who reported that they would only donate sperm to people they do not know obtained higher scores on Neuroticism than participants who reported that it is not important whether they know the receivers or not (Table 7).

Table 6
Differences in mean personality traits' level relative to the participants reported willingness to inform their family and friends about making a sperm donation†

Would you inform your _____ that you made a sperm donation? ▼		Openness				Agreeableness			
		M	SD	F	p	M	SD	F	P
Partner	Yes	3.96	0.62			3.64	0.60		
	No	3.64	0.59	2.673	0.072	3.38	0.44	1.401	0.249
	Not sure	3.77	0.55			3.58	0.43		
Family	Yes	4.01	0.60			3.72	0.58		
	No	3.76	0.61	2.946	0.055	3.41	0.61	5.576	0.004*
	Not sure	3.88	0.54			3.55	0.45		
Closest friends	Yes	3.98	0.61			3.64	0.57		
	No	3.77	0.60	2.286	0.104	3.41	0.52	2.102	0.125
	Not sure	3.82	0.50			3.58	0.49		
Closest relatives	Yes	4.03	0.69			3.69	0.54		
	No	3.80	0.55	3.741	0.025*	3.52	0.58	2.598	0.077
	Not sure	3.99	0.51			3.68	0.50		

†Denotes statistically significant differences (post hoc tests using the Bonferonni correction were performed to make pairwise comparisons). In all cases where F was statistically significant, post hoc tests showed statistically significant differences between Yes and No groups.

Relative to the matters of financial compensation for donation, no statistically significant differences in personality traits expression were obtained between groups with various attitudes.

Relative to the matters of potential receivers of donations statistically significant differences in personality traits were obtained to the question asking if the participant would be willing to donate sperm to people he knows and to the questions about potential receivers of the donation. When asked if they would donate sperm to people they know, par-

Relative to the categories of possible receivers of donations statistically significant differences were obtained only in personality traits O and A and these results are presented in Table 8.

Relative to attitudes towards relations with future offspring born as a result of donation no differences in personality traits expression were obtained.

Apart from these results, each of the results showing significant differences in at least one personality trait was submitted to canonical discriminant analysis in order to de-

Table 7
Levels of neuroticism and possible receivers of the sperm donation†

Who would you donate sperm to?	Neuroticism			
	M	SD	F	p
People I know	2.25	0.63		
People I do not know *	2.52	0.72	2.809	0.040
Both to those I know and those I do not know	2.42	0.74		
It is not important whether I know them or not *	2.22	0.64		

†Post hoc tests with Bonferroni correction show a statistically significant difference between groups marked with*

Table 8
Personality traits and potential receivers of sperm donation†

If you became a sperm donor who would you donate it to? ▼		Openness				Agreeableness			
		M	SD	F	p	M	SD	F	p
Married couple	Yes	3.93	0.58			3.65	0.52		
	No	3.83	0.64	1.020	0.314	3.42	0.70	5.738	0.017*
Heterosexual pair regardless of whether they are married	Yes	4.05	0.60			3.57	0.54		
	No	3.83	0.57	7.808	0.006*	3.64	0.56	0.958	0.329
homosexual pair – a pair of lesbians	Yes	3.95	0.61			3.55	0.50		
	No	3.91	0.59	0.175	0.676	3.62	0.56	0.454	0.501
A widow	Yes	4.02	0.55			3.55	0.50		
	No	3.87	0.60	3.450	0.064	3.64	0.58	1.283	0.259
A single woman	Yes	3.97	0.58			3.57	0.53		
	No	3.87	0.60	1.544	0.215	3.65	0.57	1.390	0.240
A divorced woman	Yes	3.97	0.57			3.56	0.48		
	No	3.89	0.60	1.132	0.288	3.64	0.59	0.1261	0.263

†Statistically significant differences are marked with *

termine the total amount of variance that can be accounted for by personality traits. For the question about the receivers of donations relative to the donors acquaintance with them, no statistically significant discriminant functions were obtained. Relative to the question about donating sperm to a married couple, discriminant analyses yielded a discriminant function with a canonical correlation of 0.213 (eigenvalue of 0.048), statistically significant at 0.051. Relative to the question about donating sperm to a married couple, the same analysis yielded a discriminant function with a canonical correlation of 0.233 (eigenvalue of 0.057), statistically significant at 0.022 level.

Discussion

First, we will examine the sperm donation related attitudes of the sample group by group and compare them with the available data from similar studies.

Motivation

The most prevailing motive for making a donation in our sample was a wish to help a childless couple. The mean reported intensity of this motive was significantly higher than the same measure of all other motives. The second most intensive motive was a desire to verify one's own fertility, while the mean intensity of the financial compensation motive was much lower, and in line with the mean reported intensity of the curiosity motive (the difference in mean reported intensities was not statistically significant). These results are in line with the findings of several other studies^{8, 18-20} that reported the wish to help others to be the main reported sperm donation motive. These studies also reported that financial compensation as a motive was not important, as was also confirmed on our sample.

Finances

In our study 28.9% of participants stated that financial compensation should be given to sperm donors, and 53.3% stated that donation related travel expenses should be reimbursed (Table 2). These results are in line with the fact of relatively low importance given to financial compensation as a motive for making a donation. Attitudes towards financial compensation for donation differ from country to country^{7, 9, 16, 21, 22}.

In a 2008 study in Germany, most of sperm donors agreed that donors should receive financial compensation for their donation, but not all favored reimbursement of costs. In France, semen donation is both unpaid and anonymous by law, and only reimbursement of travelling costs is permitted²¹.

Research studies conducted in Australia and New Zealand also reported that the majority of men who donated semen for altruistic reasons rated payment rather unimportant^{16, 22}. In Sweden, Lalos et al.⁹ reported that more than half of sperm donors state that they should be paid for sperm donation and almost twice as many from Umea (81%) compared with Stockholm (43%) thought that providers should be reimbursed and not suffer financially. Although reported motive strengths appear basically similar, these discrepancies

suggest the possibility that pronounced differences in finance related aspects of sperm donation attitudes might exist across nations and regions. It is possible that such differences are also more pronounced at interindividual level.

It appears that somehow, different groups of people are attracted to the act of donation under different recruitment models and donation cultures as influenced by different regulatory frameworks. Compensation donation models appear to attract egotistic donors who are mostly anonymous and whose donation is primarily motivated by financial rewards⁸.

Potential recipients

When sperm donors are anonymous it is not important who the recipients are. The recipients are also anonymous to donors. With revocation of the donor's anonymity, it became important for some donors to know the identity of the recipients. Donors' attitudes towards different recipient categories (to whom they want to donate) are influenced by cultural values, and, possibly, by some personality traits. Donors should have the right to direct their gametes to categories accepted as relevant by the moral and religious communities in their society. Different groups of recipients, such as single women, lesbians, etc. are not usually discussed with the donor and consent is universal²³.

Relative to the questions of potential donation recipients, almost ¾ of participants answered that they would make a donation regardless of acquaintance with recipients. Over half of potential sperm donors consider education of recipients unimportant, but more than 68% would prefer recipients with higher education if forced to make a choice. This suggests that although potential donors from our sample value education *per se*, education and acquaintance with recipients do not seem to be important factors for donor motivation.

Relative to recipients partnership status, more than 70% of participants stated their willingness to make a sperm donation to a married couple, while only 12.9% reported willingness to donate to a lesbian couple (Table 3). As interest for sperm donations for lesbian couples increases²⁴ many private clinics include this option in their offer in spite of legal regulations prohibiting assisted reproduction for lesbian couples or single women. On the other hand, despite being rather small in percentage individuals willing to donate sperm to a lesbian couple exist. This corresponds to the results reported by Thorn et al.⁷ on a German sample.

In one Danish clinic, approximately 50% of sperm donors would accept sperm donation to lesbians in both surveys (in 1992 and 2002). In 2002, approximately one third was positive towards donation to single women although maintaining anonymity is still important for the vast majority of donors²³. In Germany health care coverage of fertility therapies applies only to married heterosexual couples who are legal residents of Germany. The fertility clinic (in which the study was conducted) provided fertility therapies to unmarried heterosexual couples viewed as life partners, who paid out-of-pocket, but restricted access to other prospective clients, such as lesbian couples and singles². Over half sperm donors in Germany are willing to donate for other than het-

erosexual and married couples, thus risking legal responsibility. If sperm donation is used in situations of no legal father (lesbian couple or single women) sperm donors have legal responsibility in Germany. Although, legally, sperm recipients in Germany can only be heterosexual couples, treating women's infertility is not forbidden for single women or homosexual women. In Germany, sperm donors are anonymous and so are the recipients⁷.

Anonymity

Legal sperm donor privacy protection regulations vary from country to country. In some countries, anonymity of the sperm donor is mandatory (Denmark, Israel), in others, anonymous donation is illegal (including Sweden, Norway, the Netherlands, Britain, Switzerland and Australia, or Italy, where it is illegal to use donor sperm). Sperm Cryobank in Denmark cannot export sperm to countries in which anonymous donation is illegal. In Canada law guarantees donor anonymity⁸.

In our sample the majority of potential donors reported willingness to inform their partner (63.6%), family (50%), and closest friends (64.5%) but only a small part reported willingness to inform their closest relatives. Lalos et al.⁹ report that female partner of sperm donors had important role in a decision to be a sperm donor.

Most of sperm donors from Umea and Karolinska (Sweden) 90%, inform their partner about being a sperm donor²¹, 33% inform their birth families¹¹, 27% inform their friends⁸. The younger, new-recruits appeared to be much more open with their existing networks about becoming semen providers, the most obvious discrepancy being that half of Umea semen providers had told members of their birth families but only 14% of the Karolinska semen providers had done likewise¹⁶. Although percentages in these studies differ, they all suggest that the fact that one is a sperm donor is generally regarded as a private matter, but not a thing of secret, and one of enough importance to be communicated to the closest social network members.

In 1995, in one of the first surveys on semen donor attitudes²⁵, 89% of potential donors required confidentiality and guaranteed anonymity. Reproductive politics all around the world had changed since 1997²⁶ but maintaining anonymity is still important for the vast majority of donors in Denmark.²⁵ Changes in anonymity influenced changes in the profile of sperm donors^{6, 7, 21}.

After 2005, when nonanonymous donors were legalised in Britain, they experienced a sharp decline in the number sperm donors, which was partly due to the fact that most of the donors were students, to whom anonymity of the donation was very important⁶. Regulations now are more liberal than before²⁷. Identifiable sperm donors are driven by altruistic motives, but shortage of sperm donors leads to reproductive travelling especially from Sweden to Denmark²⁰.

Relations with offspring

A number of previous studies have reported that most sperm donors are interested in knowing the outcome of their donation^{17, 19, 28}. A detailed analysis of the profiles of men

who register to donate sperm through the Australian Sperm Donor Registry reveals that most donors are open to identity disclosure. However a marked difference is evident between heterosexual and gay/bisexual donors with the latter being significantly more likely to desire contact with children born of their donations²⁹. In our sample, 57.5% of participants have reported interest in the outcome of their donation and 26.4% reported a neutral opinion. On the other hand, 63.7% would like to stay anonymous after knowing the outcome, and only 8% explicitly wish not to stay anonymous after knowing the outcome. In the sample of Daniels et al.¹⁸ a similar percentage of participants reported that anonymity was one of crucial factors in considering whether to become a donor. Mahlstedt and Probasco³⁰ report that 90% of their donors are willing to complete lengthy application forms providing medical and psychosocial information. Ninety-six percent are willing to share this information in a nonidentifying manner with recipient families. Thirty-six percent say that they will be donors if anonymity cannot be guaranteed, and 60% indicate that they will meet or provide identifying information to the child at the age of 18. Seventy-two percent left personal messages to their potential offspring. All these data point to the conclusion that donors generally prefer data that could personally identify them be withheld, but generally do not object to sharing data that could not be used for personal identification.

Relative to paternal disclosure and relations with offspring, 32.7% of participants in our sample stated that they would like to meet future offspring born as a result of their donation, 19.7% that they did not want, and 47.7% were undecided or stated that they did not consider such an option. On the other hand, 70.2% of potential sperm donors in Serbia declare that they would be ready to meet future offspring at the request of the child when it reaches adulthood, and only 9.2% declare that they would not be ready. Comparatively, in a 1997 study¹⁸, sperm donors from the UK reported a lower level of readiness to share personal information and meet future offspring. In 1994, most donors did not seem to feel any close relationship to donor offspring and at least 60% found anonymity to be essential for their further functioning as donors, while 20% of donors are willing to continue donation if the present rules of anonymity are revoked³¹. In a survey from 2006 in Germany, 43% of sperm donors were willing to meet offspring, 22% uncertain and 35% opposed⁷. This could point to certain variability in attitudes across countries, but could also be explained by the fact that the assisted reproduction through the use of sperm donations is still a relatively novel thing in Serbia, hence the large number of undecided participants.

Paternal disclosure and its importance

About 41.1% of potential sperm donors in Serbia think that parents who got child by sperm donation should have to explain to the child the way it was conceived, 29.2% are against and 29.6% are undecided. Our results are similar to the results of a survey in Germany⁷, according to which 37% of donors suggested that parents should disclose the nature of conception to their child, 34% were uncertain and 29% op-

posed, although many surveys confirm that couples, receiving sperm donation still do not think of a donor as a person³²⁻³⁴. Jadva et al.³⁵ report that offspring of single mothers and lesbian couples learn of their donor origins earlier than offspring of heterosexual couples and that age of disclosure is important in determining donor offspring's feelings about their donor conception.

Our results are also in line with the results reporting that almost one-half (48.9%) of potential donors from Western Australia agree that children born as a result of sperm donation should be informed about the manner of their conception, with 42.2% expressing neutral feelings about the issue³⁶. When responses in this study are compared based on demographic features, 61.5% (8/13) of students and 88.9% (8/9) of professionals agree that a child born from sperm donation should be informed about the manner of conception, compared with 14.3% (1/7) of men in the trades and labour industry and 31.3% (5/16) of men in other occupations.

Relations with personality traits

Given the fact that, in spite of considerable individual differences, results of studies in various countries show pronounced similarities, we consider that there are some deeper psychological factors which could account for differences in sperm donation related attitudes. In this study we considered basic personality traits as operationalized by the Big Five model and the BFI. Having reviewed the available literature we found no data about personality traits of sperm donors/potential sperm donors or data about relations between the Big Five personality traits of the donors/potential donors and various sperm donation related attitudes. Although some authors speak about altruistically recruited sperm donors^{8, 18-20} meaning that their main motivation to become sperm donors is to help others and that financial compensation is not important, none report specific psychological profiles of sperm donors.

In our study, several sperm donation related attitudes were found to be related to personality traits. All the obtained relations were weak, but were all in line with theoretical content of personality traits in question, i.e. in places where they could be expected.

Relative to the willingness to inform people around him about the donation, people who are more open to experience are more ready to inform their closest relatives, while people who are prepared to inform their family tend to be somewhat more agreeable than those who are not.

Relative to recipients of donation, participants with higher degree of neuroticism tend to prefer not to be acquainted with recipients of the donation. Also participants who would donate to a married couple tend to be somewhat more agreeable, than those who would not, while those who would donate to a heterosexual couple regardless of marital status tend to be more open to experience.

Conclusion

Our results show that the most important reported motive for making a sperm donation in our sample is a wish to help a childless couple, while financial compensation turned out to be a relatively unimportant source of motivation. The majority of potential donors reported willingness to make a donation to married and heterosexual couples, but in a much lesser percentage to a lesbian couple or a single woman. Certain but not all aspects of anonymity were considered important when considering donorship, as was the case with relationship with offspring conceived through sperm donation. The results are in line with results of certain previous studies in other countries, but they point to certain variability in sperm donation related attitudes across countries. Weak relations between personality traits and some aspects of sperm donation related attitudes were obtained, which were concordant with theoretical content of personality dimensions involved.

Acknowledgement

Authors want to thank to P Thorn, K Daniels and T. Katzorke for permission to use questionnaire that was based on studies carried out in Australia, New Zealand, Sweden and the UK. A part of this research was funded by the Ministry of Education and Science, the Republic of Serbia (Grants No OI179002 and OI174001).

R E F E R E N C E S

1. *Bharadwaj A.* Why adoption is not an option in India: the visibility of infertility, the secrecy of donor insemination, and other cultural complexities. *Soc Sci Med* 2003; 56(9): 1867-80.
2. *Vanderlinden LK.* German genes and Turkish traits: ethnicity, infertility, and reproductive politics in Germany. *Soc Sci Med* 2009; 69(2): 266-73.
3. *Birenbaum-Carmeli D, Carmeli YS, Madjar Y, Weissenberg R.* Hegemony and homogeneity: donor choices of Israeli recipients of donor insemination. *J Mat Cult* 2002; 7: 73-95.
4. *Birenbaum-Carmeli D, Carmeli YS.* Physiognomy, familism and consumerism: preferences among Jewish-Israeli recipients of donor insemination. *Soc Sci Med* 2002; 54(3): 363-76.
5. *Daniels KR, Hall DJ.* Semen donor recruitment strategies-a non-payment based approach. *Hum Reprod* 1997; 12(10): 2330-5.
6. *Paul S, Harbottle S, Stewart JA.* Recruitment of sperm donors: the Newcastle-upon-Tyne experience 1994-2003. *Hum Reprod* 2006; 21(1): 150-8.
7. *Thorn P, Katzorke T, Daniels K.* Semen donors in Germany: a study exploring motivations and attitudes. *Hum Reprod* 2008; 23(11): 2415-20.
8. *Yee S.* 'Gift without a price tag': altruism in anonymous semen donation. *Hum Reprod* 2009; 24(1): 3-13.
9. *Lalos A, Daniels K, Gottlieb C, Lalos O.* Recruitment and motivation of semen providers in Sweden. *Hum Reprod* 2003; 18(1): 212-6.
10. *John OP, Srivastava S.* The Big Five Trait Taxonomy: History, Measurement and Theoretical Perspectives. In: *Pervin LA, John OP*, editors. *Handbook of personality: Theory and Research*. 2nd ed.. New York: Guilford; 1999. p. 102-38.

11. *Mitrović D, Smederevac S.* Relations between aggressive behavior and personality dimension of 'Big Five Inventory'. *Pedagoška stvarnost* 2005; 51(5-6): 456-71.
12. *Smederevac S, Antić T.* The personality traits of observers and the acquaintanceship as factors of assessment of others. *Psihologija* 2003; 36(2): 183-98.
13. *Smederevac S, Mitrović D.* Problems of the defining the dimensions of the Gray's reinforcement sensitivity theory. *Psihologija* 2005; 38(3): 311-26.
14. *Čolović P, Mitrović D, Smederevac S.* Evaluation of Big Five model in Serbian culture by FIBI questionnaire. *Psihologija* 2005; 38(1): 55-76.
15. *Stojanović K.* Convergent and discriminative validity of three inventory of personality: NEO PI-R, BFI LEXI-70 [thesis]. Niš: Faculty of Philosophy 2009. (Serbian)
16. *Daniels KR.* Semen donors: their motivations and attitudes to their offspring. *J Reprod Infant Psychol* 1989; 7(2): 121-7.
17. *Daniels KR, Lewis GM.* Donor insemination: the gifting and selling of semen. *Soc Sci Med* 1996; 42(11): 1521-36.
18. *Daniels RK, Lewis MG, Curson R.* Information sharing in semen donation: the views of donors. *Soc Sci Med* 1997; 44(5): 673-80.
19. *Daniels K, Lalos A, Gottlieb C, Lalos O.* Semen providers and their three families. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2005; 26(1): 15-22.
20. *Ekerhovd E, Fauruskov A, Werner C.* Swedish sperm donors are driven by altruism, but shortage of sperm donors leads to reproductive travelling. *Ups J Med Sci* 2008; 113(3): 305-13.
21. *Lansac J, Le Lannou D.* Reproductive health care policies around the world: sperm donation and practice of AID in France. *J Assist Reprod Genet* 1994; 11(5): 231-6.
22. *Purdie A, Peek J, Adair V, Graham F, Fisher R.* Attitudes of parents of young children to semen donation: implications for donor recruitment. *Hum Reprod* 1994; 9(7): 1355-8.
23. *Ernst E, Ingerslev HJ, Schou O, Stoltenberg M.* Attitudes among sperm donors in 1992 and 2002: a Danish questionnaire survey. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 86(3): 327-33.
24. *Baetens P, Brewaeys A.* Lesbian couples requesting donor insemination: an update of the knowledge with regard to lesbian mother families. *Hum Reprod Update* 2001; 7(5): 512-9.
25. *Lui C, Weaver SM, Robinson J, Debono M, Nieland M, Killick SR, et al.* A survey of semen donor attitudes. *Hum Reprod* 1995; 10(1): 234-8.
26. *Tanos V, Schenker JG.* Reproductive health care policies around the world. Is human cloning justified? *J Assist Reprod Genet* 1998; 15(1): 1-9.
27. *Daniels K, Blyth E, Crawshaw M, Curson R.* Short Communication: Previous semen donors and their views regarding the sharing of information with offspring. *Hum Reprod* 2005; 20(6): 1670-5.
28. *Daniels KR, Thorn T.* Sharing information with donor insemination offspring. A child-conception versus a family-building approach. *Hum Reprod* 2001; 16(9): 1792-6.
29. *Ripper M.* Australian sperm donors: public image and private motives of gay, bi-sexual and heterosexual donors. *Health Soc Rev* 2008; 17(3): 313-25.
30. *Mahlstedt PP, Probasco KA.* Sperm donors: their attitudes toward providing medical and psychosocial information for recipient couples and donor offspring. *Fertil Steril* 1991; 56(4): 747-53.
31. *Pedersen B, Nielsen AF, Lauritsen JG.* Psychosocial aspects of donor insemination. Sperm donors-their motivations and attitudes to artificial insemination. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1994; 73(9): 701-5.
32. *Grace VM, Daniels KR, Gillett W.* The donor, the father, and the imaginary constitution of the family: parents' constructions in the case of donor insemination. *Soc Sci Med* 2008; 66(2): 301-14.
33. *Gottlieb C, Lalos O, Lindblad F.* Disclosure of donor insemination to the child: the impact of Swedish legislation on couples' attitudes. *Hum Reprod* 2000; 15(9): 2052-6.
34. *Daniels K, Gillett W, Grace V.* Parental information sharing with donor insemination conceived offspring: a follow-up study. *Hum Reprod* 2009; 24(5): 1099-105.
35. *Jadva V, Freeman T, Kramer W, Golombok S.* The experiences of adolescents and adults conceived by sperm donation: comparisons by age of disclosure and family type. *Hum Reprod* 2009; 24(8): 1909-19.
36. *Godman KM, Sanders K, Rosenberg M, Burton P.* Potential sperm donors', recipients' and their partners' opinions towards the release of identifying information in Western Australia. *Hum Reprod* 2006; 21(11): 3022-6.

Received on Jun 21, 2010.

Revised on December 1, 2010.

Accepted on December 24, 2010.



Novi aspekti patofiziologije sepse kod kritično obolelih

New aspects of sepsis pathophysiology in critically ill

Dragan Djordjević*, Maja Šurbatović*, Djordje Ugrinović†, Sonja Radaković‡, Jasna Jevdjić†, Nikola Filipović*, Predrag Romić*, Duško Jovanović*

Vojnomedicinska akademija, *Klinika za anesteziologiju i intenzivnu terapiju, †Institut za higijenu, Beograd, Srbija; ‡Medicinski fakultet, Univerzitet u Kragujevcu, Kragujevac, Srbija

Ključne reči:

sepsa; šok; kritična stanja; patologija; fiziologija; imunski faktori; prognoza.

Key words:

sepsis; shock; critical illness; pathology; physiology; immunologic factors; prognosis.

Uvod

Još od doba Hipokrata koji je 400. godine pne prvi opisao sepsu, imunopatofiziologija ovog kompleksnog oboljenja ostaje kontroverzna tema koja je predmet mnogih istraživanja. I autori ovog opšteg pregleda posvetili su se u poslednjoj dekadi ovoj intrigantnoj oblasti i to sa različitim aspektima. Naime, proučavali smo disfunkciju različitih organa u sepsi (miokarda i pluća), kao i sindrom multiple organske disfunkcije (MODS), zatim imunsku kaskadu sepse i ulogu pro- i antiinflamatornih citokina, odnos infekcije i inflamacije, acidobazni status bolesnika sa sepsom i genski polimorfizam kod različitih medijatora i receptora od značaja za težinu i ishod sepse¹⁻²³. Svojim istraživanjima u proteklih 10 godina obuhvatili smo veoma veliki broj bolesnika sa traumom i ratnom povredom koje su se veoma često komplikovale sekundarnom sepsom, kao i sepsom druge etiologije a, takođe, ispitivali smo i skorove sepse kod različitih bolesnika.

Od čega umiru bolesnici sa sepsom?

Nova istraživanja iz ove oblasti dovela su do nekih neočekivanih otkrića, kao na primer da postoji diskrepancija između histološkog nalaza i stepena organske disfunkcije kod bolesnika koji su umrli od sepse. Čelijska smrt u srcu, bubrezima, jetri i plućima bila je veoma malo izražena i nije bila u korelaciji sa klinički veoma izraženom disfunkcijom ovih organa. Takva disfunkcija organa kod bolesnika sa sepsom može se objasniti „hibernacijom“ ćelija kao mehanizmom organske disfunkcije. Sepsa aktivira odbrambene mehanizme koji dovode do toga da se procesi u ćeliji svedu na bazični nivo održavanja.

Nijedno istraživanje obdukovanih bolesnika koji su umrli od sepse ne objašnjava zašto su oni umrli. U nekim slučajevima, bolesnik sa sepsom može umreti od refrakternog šoka, ali ovo je izuzetak. Iako bolesnici sa sepsom imaju izraženu disfunkciju miokarda, minutni volumen srca obično se održava dilatacijom srca i tahikardijom. Iako se akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) često razvija kod bolesnika sa sepsom, oni retko umiru od hipoksemije ili hiperkarbije. Bubrežna insuficijencija je česta, ali sama po sebi nije fatalna zbog mogućnosti dijalize. Disfunkcija jetre retko progredira do hepatičke encefalopatije. Stoga se može reći da se tačan uzrok smrti bolesnika sa sepsom još uvek ne zna^{24, 25}.

Odgovor organizma na patogene agense uključuje ukraštanje signala između mnogih imunskih ćelija, kao što su makrofage, dendritične ćelije i CD4 T-limfociti. Makrofage i dendritične ćelije aktiviraju se ingestijom bakterija i stimulacijom preko citokina (npr. interferon IFN- γ) koje luče CD4 T-limfociti. Alternativno, CD4 T-limfociti koji imaju antiinflamatorni profil (tip 2 helper T-ćelija – Th2) proizvode interleukin (IL)-10 koji suprimira aktivnost makrofaga. CD4 T-ćelije aktiviraju se stimulacijom od strane makrofaga i dendritičnih ćelija. Na primer, makrofage i dendritične ćelije luče IL-12, koji aktivira CD4 T-ćelije koje onda proizvode proinflamatorne citokine (tip 1 helper T-ćelije – Th1). U zavisnosti od brojnih faktora (tip mikroorganizma i mesto insulta), makrofage i dendritične ćelije odgovoriće indukcijom ili pro- ili antiinflamatornih citokina, ili će redukovati sintezu citokina (anergija). Makrofage ili dendritične ćelije, koje su prethodno ingestijom u sebe unele nekrotične ćelije, indukujuće proinflamatorni profil citokina (Th1). Ingestija apoptotičnih ćelija može indukovati ili antiinflamatorni profil citokina (Th2) ili anergiju. Ovo je jedno od novijih objašnjenja

zbog čega kod nekih bolesnika sa traumom i/ili sepsom indukovanim MODS dominira proinflamatorni, a kod drugih antiinflamatorni imunski odgovor.

Do sada se smatralo da se sepsa javlja onda kada mikrobnii produkti aktiviraju *Toll-like* receptore (TLR) na makrofagama, stimulišući tako sistemsku inflamaciju. Etiologija sepse sada se potpuno preokreće novim modelom koji predstavlja veliki izazov dosadašnjem kanonizovanom modelu sepse²⁶. Lipopolisaharid (LPS), endotoksin gram-negativnih bakterija, uopšte se ne može detektovati kod većine bolesnika sa sepsom, a i kada se detektuje njegov nivo ne predviđa ni težinu ni ishod oboljenja, ni kod ljudi ni kod životinja. Takođe se postavlja pitanje da li peptidoglikan ili lipoteihoična kiselina gram-pozitivnih bakterija indukuju sepsu. Peptidoglikan može aktivirati inflamatorni odgovor u humanim ćelijama *in vitro* i može indukovati sepsu kod pacova, ali je količina peptidoglikana neophodna za ovu indukciju velika (10 mg/kg). Dalje, peptidoglikan može delovati preko aktivacije komplementa, a ne direktno preko TLR. Još je manja verovatnoća da lipoteihoična kiselina može prouzrokovati sepsu. Iako je veoma prečišćena lipoteihoična kiselina „trigger“ za oslobađanje tumor nekrosis faktora (TNF)- α iz izolovanih humanih monocita, ovaj proces može se skoro potpuno inhibirati proteinima u krvi. Kada se kod miševa primeni doza od 50 mg/kg nema nikakvih znakova sindroma sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS). Suština novog modela sepse je da endogene supstance, umesto LPS-a ili drugih molekula udruženih sa patogenom bakterijom (*pathogen-associated molecular patterns* – PAMP), mogu aktivirati TLR. Molekuli PAMP su podgrupa molekula udruženih sa oštećenjem tkiva (*damage-associated molecular patterns* – DAMP). I PAMP i DAMP medijatori nazivaju se alarminima – endogenim molekulima koji signaliziraju oštećenje tkiva i ćelija²⁷. Aktivacija TLR ovim endogenim agonistima objasnila bi kako se sepsa javlja kod Gram-pozitivnih i gljivičnih infekcija ali i kod gram-negativnih infekcija kada je malo LPS-a prisutno ili ga uopšte nema. Novi model sepse sugerishe da TLR-4, a verovatno i drugi TLR, nije spreman da reaguje sa PAMP molekulom kao što je LPS. Da bi se to desilo, TLR-4 mora da se oslobodi od svoje konstitutivne supresije. Insult (infekcija, trauma) pospešuje inflamaciju, koja aktivira jednu ili više proteaza. Aktivacija proteaza oslobađa TLR-4 od konstitutivne inhibicije, a, takode, oslobađa endogene agoniste od ovog receptora. Kada se jednom oslobodi, TLR reaguje sa svojim endogenim i/ili egzogenim aktivatorima, amplifikuje inflamaciju i inicira sepsu. Na osnovu novih istraživanja moglo bi se zaključiti da se većina infekcija ne komplikuje sepsom zbog toga što je signalni put TLR-4 suprimiran. Dakle, sepsa može biti, i često jeste, prouzrokovana endogenim supstancama. Lipopolisaharid je više marker nego triger sepse. Kaskade i produkti za koje se zna da prouzrokuju sistemske manifestacije sepse takode mogu inicirati sepsu: koagulaciona kaskada, kaskada komplementa (obuhvatajući proteaze i anafilatoksin), proteaze koje oslobađaju fagociti (npr. elastaza), proteaze koje se oslobađaju iz tkiva i/ili endotela (npr. metaloproteinaze) i citokini (TNF, interleukini). Ukratko, ne samo mikrobnii produkti, nego i endogeni molekuli mogu aktivirati TLR. Receptor za endotoksin,

TLR-4, je konstitutivno suprimiran i prvi korak u sepsi bio bi oslobađanje TLR-4 od supresije. Ova otkrića sugerishe da endotoksin nije uvek inicijator sepse i objašnjavaju zašto su svi dosadašnji terapijski pokušaji usmereni protiv endotoksina neuspeli. Međutim, drugi terapijski pristup koji uključuje proces „detoksikacije“ endotoksina malim ili molekulom srednje veličine koji se vezuje za endotoksin i neutralishe ga – možda obećava. Klasično jedinjenje za postizanje ovog cilja u laboratorijskim uslovima je antibiotik polimiksin B. Način na koji bi se on mogao koristiti u kliničkim uslovima vezan je za proces hemofiltracije tokom koje bi se koristile specijalne kolone sa polimiksinom B. Povoljni rezultati postignuti su korišćenjem hemoperfuzionih kolona sa polimiksinom B, koje su u Japanu odobrene kao adjuvantno sredstvo u lečenju sepse i septičkog šoka. Jedno multicentrično kontrolisano istraživanje u kome su 64 bolesnika sa teškom sepsom i septičkim šokom podvrgnuti hirurškim intervencijama, zbog intraabdominalnih infekcija, bili randomizovani tako da su primali ili standardnu terapiju ili su bili lečeni hemoperfuzijom (24 i 48 sati postoperativno) uz korišćenje kolona koje vezuju endotoksin, pokazalo je da postoji statistički značajna razlika u preživljavanju²⁸. Ove obećavajuće rezultate potvrdila je i metaanaliza korišćenja ovih specijalnih kolona u lečenju sepse²⁹.

Najvažnija nova terapijska meta je TLR-4. Antagonista TLR-4, TAK-242, je mali molekul visokospecifičan za ovaj receptor, koji ne blokira nijedan drugi TLR. Na dozozavisan način TAK-242 blokira oslobađanje citokina iz makrofaga stimulisanih LPS-om i interferonom- γ . U istraživanjima na animalnom modelu, kada su miševima ubrizgavane letalne doze endotoksina, a TAK-242 primenjivan pre ili posle davanja LPS-a, dobijeni su veoma dobri rezultati, tj. dramatično se povećalo preživljavanje. Izgledalo je da je ovaj molekul netoksičan, da nije skup i da veoma obećava³⁰. Međutim, uprkos pozitivnim prekliničkim rezultatima, faze 2 i 3 kliničkog ispitivanja na bolesnicima sa teškom sepsom razočarale su. Multicentrično istraživanje sprovedeno u 93 jedinice intenzivne terapije na ukupno 274 bolesnika pokazalo je da TAK-242 nije suprimirao oslobađanje interleukina (IL)-6 čiji je nivo trebao da se vrati na bazične vrednosti, a, takode, nije smanjio mortalitet nakon 28 dana, pa je faza 3 kliničkog ispitivanja prekinuta³¹. Zbog toga je 2009. godine prekinuta proizvodnja ovog molekula, iako neki istraživači i dalje misle da bi on možda bio koristan kod lakših formi sepse ili u ranoj fazi ovog oboljenja.

Što se TLR-4 kao terapijske mete tiče, nije se odustalo od novih pokušaja, pa je najnoviji lek u fokusu kliničkog istraživanja eritoran. Eritoran je modifikovana forma lipida A. Vezuje se za TLR i tako prevenira vezivanje lipida A ili LPS-a. Eritoran nije agonista i ne aktivira signalne TLR puteve, on je klasični kompetitivni antagonist za TLR-4. Ove godine objavljeni su podaci faze 2 kliničkog ispitivanja eritorana kod bolesnika sa teškom sepsom³². Bolesnici su dobijali eritoran u dozi od 45 mg ili od 105 mg tokom 6 dana. Rezultati su pokazali trend smanjenja mortaliteta u odnosu na placebo, naročito sa dozom od 105 mg. Analiza prospektivno definisanih podgrupa pokazala je da eritoran ispoljava veće efekte među teže obolelim, ali rezultati nisu dostigli statistič-

ku značajnost. Takođe, postoji trend poboljšanog preživljavanja kod bolesnika koji su u šoku u odnosu na one koji nisu, kao i kod onih sa gram-pozitivnom infekcijom u odnosu na gram-negativnu. Još uvek se čekaju rezultati faze 3 kliničkog ispitivanja eritorana, koja obuhvata 2000 bolesnika u skoro 160 centara širom sveta.

Protein visoke mobilnosti grupe B1 – HMGB1

Najnovija istraživanja pokazuju da su za inicijaciju imunoinflamatornog odgovora u sepsi i/ili traumi od presudnog značaja TLR-4 koji mogu aktivirati različiti ligandi. U ovom slučaju najvažniji je nuklearni protein (*high-mobility group box* – HMGB) 1. On ima svojstva proinflamatornog citokina. Povezivanje TLR-4 i HMGB1 je ključni događaj u inicijaciji imunskog odgovora na insult³³⁻³⁵.

HMGB1 je protein aktivan u transkripciji gena i vezuje se za DNK³⁶. Ovaj medijator proizvode makrofage kasnije tokom sepse (nakon 24-32 sata) kada su izložene inflamatornom stimulusu kao što je LPS. HMGB1 aktivira monocite, nakon čega oni proizvode proinflamatorne medijatore i hemokine. HMGB1 funkcioniše kao kasni medijator LPS-om indukovane toksičnosti. Vezuje se za endotelne ćelije i pokreće intracelularni signalni put preko kinaza (JNK, ERK1/2 i p38MAPK), što dovodi do translokacije transkripcionih faktora (NF- κ B i SP-1). Kao odgovor na tu stimulaciju na površini endotelnih ćelija dolazi do povećane ekspresije athezivnih molekula (VCAM-1, ICAM-1) i produkcije TNF- α i hemokina. U enterocitima, HMGB1 povećava aktivnost intrinzičke azot-oksida sintetaze (iNOS), što rezultuje povećanjem produkcije NO i permeabilnosti creva sa posledičnom povećanom translokacijom bakterija kroz crevnu barijeru^{37, 38}.

Etil-piruvat može inhibirati produkciju HMGB1 od strane makrofaga, najverovatnije inhibicijom intracelularnog signalnog puta preko p38MAPK i NF- κ B. Na animalnim modelima sepse utvrđeno je veće preživljavanje kada se etil-piruvat primeni 24 časa nakon nastanka sepse³⁹. Jedno istraživanje pokazuje da lečenje etil-pirivatom u animalnom modelu akutnog nekrotizirajućeg pankreatitisa ublažava oštećenje udaljenih organa⁴⁰. Takvi rezultati izdvajaju HMGB1 kao terapijsku metu u sepsi i MODS-u koja obećava, a etil-piruvat neki autori nazivaju „Svetim Gralom“ terapije sepse⁴¹⁻⁴⁸.

Četrdesetogodišnja istorija kliničkih ispitivanja antiinflamatornih strategija za lečenje sepse mogla bi se nazvati „grobjem“ za farmaceutske kompanije, pošto skoro nijedna od ovih strategija nije rezultovala značajnim poboljšanjem preživljavanja bolesnika. Često obećavajući inicijalni rezultati malih nekontrolisanih kliničkih studija faze I i II nisu mogli biti potvrđeni u većim randomiziranim kliničkim ispitivanjima. Neki od ovih neuspeha mogu se objasniti korišćenjem neadekvatnog animalnog modela i pogrešnim pretpostavkama vezanim za animalni model. Najbolji primeri za to su neuspehi anti-TNF- α i anti-LPS intervencija kod bolesnika sa sepsom. Nadu daju novija klinička istraživanja faze III koja su pokazala da se derivat fragmenta anti-TNF- α poliklonskog antitela (CytoFabTM) veže 100 puta jače za TNF- α

od ranije ispitivanih antitela i tako ga uspešno neutrališe⁴⁹. Zaključci bazirani na animalnom modelu ne mogu se primeniti na sepsu kod ljudi zbog pogrešne pretpostavke da je LPS glavni inicijator sepse i da je prisutan u velikim količinama u serumu tokom sepse. Sada se istraživači slažu da injekcija LPS-a u animalnom modelu može da služi kao model endotoksičnog šoka, ali ne i sepse. Animalni modeli sepse još uvek su previše heterogeni prema tipu i trajanju insulta, kao i prema suportivnoj terapiji da bi se smatrali reprezentativnim za sepsu kod ljudi, pa je zbog toga neophodna njihova bolja standardizacija⁵⁰.

Promena energetskeg metabolizma ćelija i disfunkcija epitelne barijere

Sindrom multiple organske disfunkcije veoma je kompleksan entitet i stoga je predmet stalnih istraživanja koja su poslednjih godina rasvetlila nove elemente njegove patogeneze.

Kod kritično obolelih, bez obzira na prirodu primarnog insulta (infekcija, trauma i dr) često se razvija klinička slika i biohemijski znaci MODS-a, iako organi čija je funkcija poremećena često nisu direktno oštećeni primarnim insultom. Ova disfunkcija tradicionalno se pripisivala efektu inflamatornih medijatora koji indukuju promene u cirkulaciji koje dovode do tkivne hipoksije i oštećenja ćelija. Međutim, tada bi disfunkcija bila ireverzibilna, naročito kod organa kao što su jetra i bubrež čije ćelije imaju mali regenerativni kapacitet. Ipak, fulminantna hepatička disfunkcija je veoma retka, preživeli sa tzv. akutnom tubularnom nekrozom veoma retko zahtevaju dugotrajnu potporu bubrežnoj funkciji, a ukupno preživljavanje je približno 50–60%. Naročito je fascinantna činjenica da organi i u najtežoj disfunkciji histološki često izgledaju normalno, sa minimalnom ili potpuno odsutnom apoptozom ili nekrozom, čak i kod bolesnika sa letalnim ishodom bolesti.

Sve ovo upućuje na poremećaj koji je u principu funkcionalan, a ne strukturan i potencijalno je reverzibilan. Što je sepsa teža, to je veći pad potrošnje kiseonika u tkivima, ali postoji porast pritiska kiseonika u tkivima (PO₂). Paradoksalno, tkivni PO₂ raste u sepsi, a tkivna potrošnja kiseonika (VO₂) raste u ranoj fazi, a zatim pada. To bi značilo da problem nije u dopremanju nego u redukovanom korišćenju kiseonika u ćeliji. Preko 90% ukupnog dopremljenog kiseonika koristi se u mitohondrijama da bi se stvorio adenozintrifosfat (ATP). Preko 95% ATP-a stvaraju mitohondrije, što bi upućivalo na zaključak da problem leži u mitohondrijama. Dakle, postoji mala tkivna potrošnja kiseonika, a istovremno i visok tkivni pritisak kiseonika. Kiseonik je dostupan, ali se ne koristi u mitohondrijama. Tkivna koncentracija ATP-a predstavlja bilans između lokalne ponude i potražnje. Istraživanja su pokazala da su kod preživelih bolesnika sa sepsom koncentracije ATP-a u tkivima bile očuvane.

Istraživanja pokazuju da kod kritično obolelih postoji bifazni inflamatorni, imunski, hormonski i metabolički odgovor. Akutna faza karakteriše se naglim porastom sekrecije tzv. hormona stresa, što je udruženo sa povećanjem mitohondrijske i metaboličke aktivnosti. Pojačano lučenje adre-

nokortikotropnog hormona – ACTH i kortizola, kateholamina, vazopresina, glukagona i hormona rasta pomaže da se održi efikasna cirkulacija i tkivna oksigenacija. Povećava se stvaranje mitohondrijskog i ne-mitohondrijskog ATP-a – energetskog supstrata. Potrošnja kiseonika u tkivima je u početku povećana, kao i intracelularni metabolizam (čak za 200%). Takođe, javlja se rezistencija na insulin, kada normalne koncentracije insulina ostvaruju slab biološki efekat. U kasnoj fazi, koja kod kritično obolelih može nastati nakon nekoliko sati ili dana, hormonski profil drastično se menja: koncentracije vazopresina su niske, adrenalni odgovor na prisustvo ACTH je smanjen, često uprkos prisutnoj hiperkortizolemiji. Mogući uzročni faktori su dejstvo citokina i azot oksida (NO) na nivou hipotalamusa, pituitarne žlezde i disfunkcionalnih organa. U kasne endokrine promene spada i uticaj kortizola na metabolizam tireoidnih hormona. Kortizol ovaj metabolizam modulira delom indukujući formiranje metabolički inaktivnog, reverznog T3, a delom supresijom sekrecije tireostimulirajućeg hormona.

Respiratorni lanac u mitohondrijama koristi elektrone oslobođene oksidacijom supstrata – produkata razgradnje makronutrimenata unetih hranom, a slobodnu energiju zarobljava procesom forforilacije adenzin-difosfata (ADP). U konačnoj reakciji ovog metaboličkog puta, u kome se kiseonik metaboliše do vode, koristi se preko 90% od ukupne potrošnje kiseonika u organizmu. ATP se stvara uglavnom procesom oksidativne fosforilacije, iako se manje količine stvaraju i glikolizom. Dostupnost ATP-a može se smatrati limitirajućim faktorom intenziteta ćelijskog metabolizma.

U laboratorijskim modelima intenzitet mitohondrijske respiracije često je povećan u ranoj fazi MODS-a, ali onda konzistentno pada u slučaju prolongirane inflamacije (12–16 sati). Danas se smatra da su promene mitohondrijske funkcije jedan od ključnih procesa koji vodi u MODS. Smanjenje proizvodnje energije može delom biti izazvano delovanjem citokina, a takođe i azot oksida, koji se sintetiše u velikim količinama kod bolesnika sa sepsom i ima veoma izražen inhibični efekat na mitohondrijske respiratorne enzime.

Manje se zna o efektima hormona na mitohondrijsku funkciju kod kritično obolelih. Mitohondrije poseduju receptore za glukokortikoide i za tireoidne hormone. Tireoidni status ključni je modulator mitohondrijske funkcije i koreliše sa brzinom potrošnje kiseonika, maksimalnom sintezom mitohondrijskog ATP-a i sa aktivnošću respiratornih enzima. Velike količine tireoidnih hormona povećavaju maksimalnu brzinu sinteze ATP-a, ali smanjuju njenu efikasnost. Efekti kortikosteroida zavise od dužine izlaganja mitohondrija ovim hormonima. U animalnom modelu, akutni stres povećava aktivnost kompleksa IV (citohrom oksidaza), dok hronični intermitentni stres indukuje hiperkortizolemiju i smanjenu funkcionalnost mitohondrija.

Direktna inhibicija funkcije mitohondrija azotnim i kiseoničkim slobodnim radikalima zajedno sa sniženom hormonskom stimulacijom i sniženom pozitivnom povratnom spregom zbog smanjenih metaboličkih potreba dovodi do smanjenja proizvodnje energije. Smanjenje količine ATP-a dalje negativno utiče na metaboličke puteve.

Istraživanja na animalnim modelima pokazala su da potrošnja kiseonika, surogat za stvaranje ATP-a u mitohondrijama, pada sa povećanjem težine sepse^{51, 52}.

Metabolička insuficijencija

Šok se trenutno definiše kao stanje neadekvatne perfuzije i oksigenacije tkiva. Ovu definiciju treba proširiti tako da obuhvata i/ili „ćelijsku nesposobnost da koristi kiseonik“, pošto je postalo očigledno da je MODS u osnovi teške sepse, a da i drugi teški kardiorespiratorni poremećaji direktno obuhvataju ćelijsku respiraciju. Metabolička insuficijencija predstavlja nesposobnost ćelije da vrši normalne procese kao što su sinteza proteina, reparacija DNK i održavanje aktivnosti membranskih pumpi. Kada je ova insuficijencija teška i raširena, funkcija organa je kompromitovana. Metabolička insuficijencija ponekad može biti vezana za izraženu smrt ćelija kao kod ireverzibilnog oštećenja mozga posle prolongiranog srčanog zastoja ili kod infarkta miokarda posle koronarne tromboze. Međutim, u većini šoknih stanja, insult nije toliko jak i ne nastaje toliko naglo da odmah kompromituje vijabilnost ćelija i tako prouzrokuje nekrozu ili apoptozu. Uprkos tome, insultom zahvaćeni organi, iako normalnog izgleda, postaju disfunkcionalni, dakle ne mogu da održe prihvatljiv nivo homeostaze, kako funkcionalno, tako ni biohemijski. Primer za to su anurija i azotemija kod akutne bubrežne insuficijencije. Mehanizam oštećenja dovodi do disfunkcije organa u odsustvu smrti ćelija. Takođe, postoji velika verovatnoća funkcionalnog oporavka, što se vidi kod većine preživelih kritično obolelih, čak i kod organa sa malim regenerativnim kapacitetom. Metabolički kolaps bi se mogao opisati kao rezultat neadekvatnog snabdevanja energijom koja je potrebna za različite procese u ćeliji. Pošto se preko 95% ATP-a, primarne energetske 'monete' organizma, obezbeđuje mitohondrijskom respiracijom, mehanizmi patoloških procesa koji zahvataju ove organele mogu objasniti razvoj disfunkcije organa nakon jakog sistemskog inflamatornog insulta.

Sepsa predstavlja niz paradoksa od kojih su mnogi nepravilno tumačeni, pa su i primenjene terapijske mere bile neadekvatne. Tokom 1980-tih, kod bolesnika sa sepsom uočena je povećana saturacija kiseonikom mešane venske krvi (SvO₂) i istovremena laktacidoza, što je dovelo do koncepta izmenjene zavisnosti od snabdevanja kiseonikom. Tada je veoma agresivno promovisana terapijska strategija pospešivanja cirkulacije nadoknadom tečnostima i primenom visokih doza inotropnih agenasa da bi se postigli 'supranormalni' nivoi dopremanja i potrošnje kiseonika. Ova strategija pokazala se uspešnom kod visokorizičnih hirurških bolesnika, ali ishod je bio loš kada se primenjivala na kritično obolele sa ustanovljenom disfunkcijom organa.

Danas se smatra da je sepsom indukovana laktacidoza vezana za povećanu aktivnost natrijumskih pumpi u mišićima, a ne za predominaciju anaerobnog metabolizma usled neadekvatne perfuzije tkiva. Kod bolesnika sa sepsom postoji povećan tkivni pritisak kiseonika u crevima, epitelu bešike i u skeletnim mišićima. Ovde postoji velika razlika u odnosu na druga stanja šoka indukovana hemoragijom, hipotenzijom i/ili niskom saturacijom kiseonikom.

ksemijom ili srčanom insuficijencijom kod kojih je tkivni pritisak kiseonika smanjen. Pošto ova varijabla predstavlja bilans između lokalnog snabdevanja i potrošnje kiseonika, povećane vrednosti u sepsi ukazuju na to da se patološki proces odnosi na abnormalno iskorišćenje kiseonika od strane ćelija, a ne na mikrovaskularno „šantovanje“, pa tako dolazi do povećane saturacije mešane venske krvi kiseonikom. Kod preživelih uočeno je sniženje tkivnog PO_2 do normalnih vrednosti, što ukazuje na to da ćelija poseduje inherentni kapacitet za ponovno uspostavljanje normalne metaboličke aktivnosti u povoljnim okolnostima. Postoje i drugi rezultati koji podržavaju ovu teoriju 'citopatske dizoksije'. Na primer, sepsa se obično smatra hipermetaboličkim stanjem zbog toga što su bolesnici često febrilni i imaju veliki minutni volumen cirkulacije. Međutim, rezultati istraživanja obično pokazuju sasvim suprotno stanje i kod dece i kod odraslih. Jedno od tih istraživanja pokazalo je da je teža sepsa bila udružena sa progresivnim smanjenjem potrošnje kiseonika, tako da su bolesnici u septičkom šoku imali isti nivo potrošnje energije u mirovanju kao i zdravi ljudi, iako je zabeleženo povećanje potrošnje energije u mirovanju tokom oporavka od sepe.

Mitohondrijska aktivnost kontroliše se brojnim spoljnim faktorima kao što su nivo ATP-a, lokalni PO_2 i prisustvo reaktivnih kiseoničkih metabolita. Brojni hormoni (tiroidni hormoni, leptin, kateholamini i kortikosteroidi) svoja dejstva delom ispoljavaju i preko uticaja na mitohondrijsku respiraciju. Azot-oksidi i njegov metabolit peroksinitrit snažni su blokatori transportnog lanca elektrona, a to dejstvo je različito trajanja, u zavisnosti od sintetisanih količina. Sepsa je klasičan primer stanja u kome se sistemski stvaraju velike količine NO. Brojne studije potvrdile su inhibitorni efekat NO na mitohondrije i kod i u animalnim modelima. Osim inhibicije respiratornog lanca, u studijama je, takođe, opisano i fizičko oštećenje mitohondrija koje u različitim organima može biti različito intenziteta, zavisno od težine sepe.

Da bi normalno funkcionisale, ćelijama je neophodno adekvatno snabdevanje kiseonikom i supstratom u cilju normalnog odvijanja aerobne respiracije. Kod kritično obolelih, snabdevanje je limitirano usled smanjenja minutnog volumena srca, koncentracije hemoglobina ili saturacije arterijske krvi kiseonikom. Kontinuirano funkcionisanje ćelije u takvim stanjima (u odsustvu dovoljno energije za metabolizam) dovešće do toga da se zalihe ATP-a istope. Kada se prede kritični prag niskih vrednosti ATP-a, aktiviraju se mehanizmi ćelijske smrti. U sepsi, u kojoj se oštećenje mitohondrija razvija tokom više sati, nivoi ATP-a u veoma teškim slučajevima se snižavaju, ali nikada do tačke koja neminovno vodi u smrt ćelije. Naprotiv, u sepsi često postoje normalni nivoi ATP-a uprkos istovremenom ultrastrukturnom i biohemijskom oštećenju i posledičnoj disfunkciji mitohondrija. Glikolitička (anaerobna) respiracija može da nadoknadi manjak aerobne produkcije ATP-a, ali samo do određenog stepena i u relativno kratkom vremenskom periodu. Sniženje potrošnje kiseonika i povećanje tkivnog PO_2 , sa istovremenom mitohondrijskom disfunkcijom i održavanjem nivoa ATP-a ukazuje na smanjenje brzine generisanja i utilizacije ATP-a tokom prolongirane sepe. Ova 'energetska insuficijencija' redukuje ćelijsku metaboličku aktivnost što dovodi do stanja

poremećene funkcije koje se manifestuje kao disfunkcija organa. Međutim, možda bi bilo bolje to stanje smatrati adaptivnim 'programiranim' metaboličkim kolapsom u cilju omogućavanja dugotrajnog preživljavanja u uslovima kada je organizam suočen sa teškim i prolongiranim insultom. Ova adaptacija analogna je hibernaciji kod životinja, kao i promenama u ljudskom srcu tokom prolongirane ishemije. Prema ovoj teoriji, oporavak od disfunkcije organa bio bi ekvivalentan buđenju ćelije iz ovog uspavanog stanja. Ako je energetska insuficijencija primarni uzrok metaboličkog kolapsa, za oporavak je fundamentalna reparacija ili regeneracija mitohondrija. Ovaj proces poznat je kao mitohondrijalna biogeneza. Interesantno je da antibiotici koji deluju preko inhibicije sinteze proteina utiču na biogenezu. To nije iznenađujuće kada se uzme u obzir evolutivni odnos između bakterija i mitohondrija.

Ovaj koncept metaboličke insuficijencije otvara novi značajan terapijski koridor u kome bi se mogli preduzeti brojni koraci prevencije disfunkcije mitohondrija ranim merama reanimacije, da bi se potpuno izbegla ili svela na minimum tkivna hipoksija i to: pojačavanjem odbrambenih mehanizama mitohondrija (npr. glutation, magnezijum superoksid dizmutaza – Mg SOD); ili modifikovanjem (povećavanjem dostupnosti) supstrata sa kompleksom insulin/glukoza, hipertoničkim rastvorom laktata ili koenzimom Q_{10} . U već uspostavljenoj disfunkciji organa, tehnike za stimulisane regeneracije mitohondrija (povećanje ekspresije faktora biogeneze, npr. leptina) mogle bi ubrzati oporavak.

Još uvek ne postoji rutinsko praćenje za procenu funkcije mitohondrija i metaboličke insuficijencije *in vivo*. Pošto hiperlaktatemija u sepsi nije povezana sa tkivnom hipoksijom, ne može se koristiti kao marker metaboličke insuficijencije. Monitoring potrošnje kiseonika može se izvesti na nivou celog organizma, ali merenje utilizacije kiseonika na nivou individualnog organa mnogo je invazivnije. Redoks status mitohondrijalnih respiratornih enzima može se procenjivati neinvazivno u različitim tkivima. Molekularni kiseonik (dioksigen, O_2) veoma je snažan oksidativni agens. Dva snažna redukciona agensa, redukovani oblik nikotinamid adenin dinukleotida (NADH) i redukovani oblik flavin adenin dinukleotida (FAD) proizvode se u ćeliji tokom glikolize i ciklusa limunske kiseline. Ova dva redukovana agensa oksiduju se kiseonikom u mitohondrijama, a energija oslobođena tokom ovog procesa koristi se za sintezu ATP-a. Iako se apsolutne vrednosti ne mogu utvrditi, bitno je da se mogu pratiti njihove promene. Za procenu redoks stanja kompleksa I, prvog enzima u lancu transporta elektrona koji je najviše izmenjen u sepsi, može se koristiti NADH fluoroskopija, a redoks status citohrom oksidaze (enzima koji troši kiseonik na kraju respiratornog lanca) može se neinvazivno meriti spektroskopijom u opsegu bliskom infracrvenom spektru (*near-infrared spectroscopy* – NIRS), čime se određuje oksidativni status jedinjenja koja apsorbuju svetlost, a samim tim i lokalni tkivni protok krvi i korišćenje kiseonika na ćelijskom nivou. Tri relevantna jedinjenja menjaju svoj apsorpcioni spektar kada su oksigenisana: hemoglobin, mioglobin i citohrom aa_3 ⁵³. U uzorcima tkiva mogla bi se proceniti mitohondrijska biohemijska funkcija i potrošnja kiseonika *ex vivo*. Međutim, do-

stupnost tkiva za uzimanje uzoraka kod bolesnika sa sepsom ograničena je samo na mišićno i masno tkivo, kao i ćelije krvi, s tim da eritrociti ne sadrže mitohondrije i funkcionišu potpuno anaerobno, glikolitički, dok neutrofili takođe proizvode veći deo ATP-a glikolizom i troše veću količinu kiseonika za svoj fagocitni respiratorni prasak.

Kombinacija teške inflamacije i sekundarnih promena u endokrinom profilu smanjuje proizvodnju energije, intenzitet metabolizma i odvijanje normalnih ćelijskih procesa, što dovodi do MODS-a. Ova očigledna disfunkcija organa mogla bi biti potencijalno protektivni reaktivni mehanizam, zbog toga što bi redukovani ćelijski metabolizam mogao povećati šanse za preživljavanje ćelija, a time i organa, u uslovima kada su suočeni sa teškim insultom. Glavni okidač za disfunkciju organa predstavlja smanjenje mitohondrijske aktivnosti i intenziteta oksidativne fosforilacije, što dovodi do sniženog ćelijskog metabolizma. Ovaj efekat na mitohondrije mogao bi biti posledica promena hormonskog statusa i sinteze inflamatornih medijatora u akutnoj fazi MODS-a⁵⁴.

Citopatska hipoksija

Kada se dopremanje O₂ smanji zbog niskog PO₂ u arterijskoj krvi, anemije i/ili hipoperfuzije, ćelije vrše ekstrakciju proporcionalno većeg dela dostupnog O₂ da bi očuvale aerobnu sintezu ATP-a. Kao posledica toga, vrednost tkivnog PO₂ se smanjuje. Nasuprot tome, kada je sinteza ATP-a snižena zbog unutrašnjeg poremećaja ćelijske respiracije, ćelije ekstrahuju manje O₂ od onog koji je dostupan. Posledica toga je promena u ekstrakciji O₂ uz porast vrednosti tkivnog PO₂. Kada bi tkivna hipoperfuzija bila osnovni faktor ćelijske disfunkcije u sepsi, septičkom šoku ili endotoksemiji, tada bi trebalo da postoje abnormalno niske vrednosti tkivnog PO₂. Ali, ako je osnovni faktor poremećena utilizacija O₂ u ćelijama, onda bi vrednosti tkivnog PO₂ bile normalne ili veće od normalnih. I zaista, istraživanja su pokazala da se tkivni PO₂ povećava u sepsi u odnosu na normalne vrednosti. To znači da je sniženje iskorišćenja O₂ u ćeliji (citopatska hipoksija) ključni faktor u nastanku disfunkcije organa u sepsi, a ne hipoperfuzija odnosno poremećaj makro- i mikrocirkulacije (iako je i ona prisutna u sepsi), kao što se mislilo protekle decenije. Takođe, utvrđen je vremenski sled javljanja citopatske hipoksije. Citopatska hipoksija nije prisutna na početku sepse, ali se razvija u toku nekoliko sati. Ovim se mogu objasniti pozitivni rezultati dobijeni primenom rane usmerene hemodinamske potpore, kao i negativni rezultati kada je to primenjeno kod bolesnika u kasnijoj fazi sepse.

Razvoj citopatske hipoksije u patološkim stanjima može se objasniti različitim, ali kompatibilnim mehanizmima. Ovi mehanizmi obuhvataju smanjenu isporuku piruvata u mitohondrijski ciklus trikarbonskih kiselina – TCA (Krebsov ciklus), inhibiciju ključnih mitohondrijskih enzima koji su uključeni ili u TCA ciklus ili u elektronski transportni lanac i aktivaciju enzima poli(ADP-ribozo) polimeraza-1 (PARP-1).

Idući od spoljne površine unutrašnje membrane nalaze se enzimi sa najnegativnijim redoks potencijalom (NAD dehidrogenaza), a na suprotnom kraju citohrom c-oksidaža i aktivisani kiseonik sa najvišim pozitivnim redoks potencijala-

lom. Ciklus limunske kiseline, Krebsov ciklus ili ciklus trikarbonskih kiselina predstavljaju niz reakcija u mitohondrijama putem kojih se acetil ostaci oksidativno razgrađuju do CO₂ i vode. Acetil ostaci su u obliku acetil CoA (aktivnog acetata) – estra koenzima A. Osnovna uloga ovog ciklusa je što predstavlja konačan zajednički metabolički put za okončanje oksidacije ugljenih hidrata, masti i proteina pošto se glukoza, masne kiseline i brojne aminokiseline metabolišu u acetil CoA. U Krebsovom ciklusu dolazi do oksidacije acetil CoA. Oksidacija navedenih supstrata odvija se u respiratornom lancu mitohondrija dehidrogenacijom (oduzimanjem vodonika), zatim dolazi do prenosa vodonika i elektrona do aktivisanog kiseonika, da bi se sintetisala voda kao konačni metabolički produkt. Ceo ovaj proces od izuzetnog je značaja jer oslobađa veliku količinu energije u iskoristljivom obliku kao što je ATP.

Krajnji produkt glikolize je pirogroždana kiselina, trikarbonska alfa keto kiselina. Ona se može ili redukovati do mlečne kiseline ili ući u Krebsov ciklus i konačno biti oksidovana do CO₂ i vode. Piruvat dehidrogenaza (PDH) katalizuje reakciju kojom se piruvat, u prisustvu NAD⁺ i koenzima A, konvertuje u acetil-CoA. Inaktivacija PDH limitira fluks substrata kroz TCA ciklus, pa dolazi do ekscesivnog nakupljanja piruvata u ćelijama, što vodi do povećanog stvaranja laktata. Stoga, hiperlaktatemija u sepsi nije dokaz smanjene isporuke O₂, kao što se ranije mislilo, nego kombinovanih efekata inhibicije PDH i ubrzanog transporta glukoze u ćeliju.

U sepsi postoji povećana aktivnost inducibilne azotoksid sintetaze (iNOS) i povećana sinteza pluripotentnog signalnog i efektnog molekula NO. U fiziološki relevantnim koncentracijama (~ 1 μM) NO brzo, ali reverzibilno, inhibira enzimsku aktivnost citohroma, terminalnog kompleksa u mitohondrijskom elektronskom transportnom lancu. NO-posredovana inhibicija potrošnje O₂ od strane mitohondrija je rezultat kompeticije dva gasa (O₂ i NO) za isto mesto vezivanja na enzimskom kompleksu. Prema tome, inhibitorni efekat NO na citohrom oksidažu izraženiji je kada je PO₂ relativno nizak. Sve ovo smanjuje ćelijsku respiraciju.

Mnogo je opasnije kada NO brzo reaguje sa O₂⁻ i formira peroksinitrit (ONOO⁻) koji je veoma snažan oksidativni i nitrozirajući agens. Kada je citohrom inhibiran dejstvom NO, mitohondrije proizvode veće količine O₂⁻. Kalcijum zavisna izoforma NOS prisutna je u mitohondrijama. Mitohondrije kao organele sposobne su tako da proizvode i NO i O₂⁻, i, pod odgovarajućim uslovima, velike količine peroksinitrita koji inhibira mitohondrijalne enzime i respiraciju. Singer i sar.¹ su u svom istraživanju pošli od toga da, iako dolazi do redistribucije mikrovaskularnog protoka, dokazan je povećan tkivni pritisak kiseonika kod bolesnika sa sepsom, što sugerše da je problem u iskorišćavanju kiseonika u ćelijama (tkivna dizoksija), a ne u samoj isporuci kiseonika. Mitohondrijska oksidativna fosforilacija odgovorna je za preko 90% ukupne potrošnje kiseonika u organizmu i stvaranja ATP-a. Respiratorni lanac u mitohondrijama obuhvata već pomenuta četiri enzimska kompleksa. Ovi enzimski kompleksi, naročito NADH-ubikvinon oksidoreduktaza (kompleks I) i citohrom c-oksidaža (kompleks IV), mogu biti inhibirani kiseoničkim i azotnim reaktivnim metabolitima. Obe vrste reakti-

vnih metabolita pojačano se stvaraju u sepsi, a takođe se stvaraju i u mitohondrijama.

Biopsija skeletnih mišića izvedena je kod 28 bolesnika sa sepsom u prva 24 sata od prijema u Jedinicu intenzivne terapije, a kontrolnu grupu predstavljalo je devet bolesnika podvrgnutih elektivnoj artroplastici kuka. U uzorcima je analizirano sledeće: aktivnost kompleksa respiratornog lanca mitohondrija, koncentracija ATP-a, koncentracija redukovanog glutationa (intracelularni antioksidant) i odnos koncentracija nitrata/nitrita (marker sinteze NO). Rezultati su pokazali da je koncentracija ATP-a bila značajno niža kod bolesnika sa sepsom koji su umrli, nego kod preživelih i kod bolesnika kontrolne grupe. Što je aktivnost kompleksa I bila niža, to je klinička slika sepse bila teža, sinteza NO veća, a koncentracija antioksidanta – redukovanog glutationa, manja. Respiratorni lanac, pored četiri kompleksa, sadrži i specijalizovane nosače elektrona. Prelazak elektrona sa kompleksa na kompleks niz respiratorni lanac stvara gradijent protona kroz unutrašnju membranu mitohondrija koji je dovoljan da aktivira ATP sintetazu (kompleks V) koja katalizuje fosforilaciju ADP-a u ATP. NO je pokazao veće inhibitorne efekte na kompleks I nego na kompleks IV. Inhibicija kompleksa I snizila je sposobnost mitohondrija da stvaraju ATP za 30%. Autori su zaključili da je ovaj bioenergetski kolaps važan patogenetski mehanizam u MODS-u indukovanom sepsom⁵⁵. Dodatna analiza funkcije mitohondrija elektronskom paramagnetnom rezonancom (EPR) kod ovih bolesnika potvrdila je već postojeće nalaze⁵⁶. Najnovije istraživanje iz ove oblasti pokazalo je da je kod kritično obolelih preživljavanje povezano sa biogeneozom mitohondrija i antioksidantnim odbrambenim odgovorom. Ovo pomaže očuvanju funkcionalnosti i energetskog statusa ćelije. Kod onih bolesnika koji nisu preživeli dokazana je povećana sklonost ka oštećenju mitohondrija i energetskoj insuficijenciji ćelije što veoma umanjuje sposobnost oporavka normalne ćelijske funkcije⁵⁷.

PARP-1 je nuklearni enzim koji se može aktivirati pod uticajem reaktivnih kiseoničkih metabolita (uključujući i ONOO-) u stanjima akutne inflamacije. Ovaj enzim je uključen u metabolizam NAD^+/NADH . Kada se aktivira PARP-1, smanjuje se količina NADH u ćeliji. Pošto je on glavni redukcion ekvivalent oksidativne fosforilacije, aktivacija PARP-1 može dovesti do velikog oštećenja sposobnosti ćelije da koristi O_2 za sintezu ATP, odnosno može dovesti do citopatske hipoksije. Primena selektivnih PARP-1 inhibitora u terapijske svrhe bila bi veoma značajna u lečenju sepse. Istraživanja su pokazala da aktivacija PARP-a dovodi do smrti ćelija tipa nekroze zbog toga što u ćelijama postoji energetski kolaps. Proinflamatorini citokini dovode do aktivacije polimorfonukleara i indukcije iNOS; sledeća karika u lancu kojim PARP vodi u nekrozu je stvaranje slobodnih radikala koji oštećuju jednolančanu DNK čime se aktivira PARP. Zbog toga farmakološka inhibicija PARP-a rezultuje pomakom od nekroze ka apoptozi ili čak ka normalizaciji ćelijske funkcije, što je utvrđeno metodom protočne citometrije na timocitima izloženim dejstvu peroksinitrita. Pomak ka smrti ćelija tipa apoptoze (a ne nekroze), u odsustvu funkcionalnog PARP-a smatra se korisnim zbog toga što nekrotične ćelije

(za razliku od apoptotičnih) oslobađaju svoj sadržaj u ekstracelularni prostor i time pojačavaju inflamatorni proces.

Na animalnim modelima pokazano je da je potrošnja kiseonika u nekim tkivima poremećena kada se ubrizga endotoksin, LPS. Slične promene u brzini potrošnje kiseonika uočene su kada su humani enterociti inkubirani *in vitro* sa citomiksom, koktelom citokina koji sadrži TNF- α , IL-1 β i IFN- γ . Do smanjenja brzine potrošnje O_2 nije došlo zbog promene u isporuci kiseonika (npr. zbog smanjene mikrovaskularne perfuzije), već zbog stečenog poremećaja ćelijske respiracije, fenomena nazvanog citopatska hipoksija. Kod ovih imunostimuliranih ćelija potrošnja kiseonika smanjila se za više od 50%. Ovaj fenomen potpuno je reverzibilan: kada je citokinski koktel uklonjen, a ćelije inkubirane u normalnom medijumu, ponovo je uspostavljena normalna brzina potrošnje O_2 . Citokinima indukovano smanjenje potrošnje O_2 nije bilo prouzrokovano smrću ćelija nego subletalnim procesom koji je oštetiio normalnu ćelijsku respiraciju. Inhibicija PARP-a ublažava gubitak funkcije intestinalne barijere u MODS-u⁵⁸.

Dakle, citopatska hipoksija dovodi do disfunkcije organa uprkos adekvatnoj oksigenaciji tkiva. Do disfunkcije organa dolazi zbog energetskog kolapsa i mitohondrijske disfunkcije. U animalnom modelu endotoksičnog šoka registrovan je povećani pritisak kiseonika u tkivima kod endotoksičnih životinja u odnosu na kontrolne. Takođe, utvrđeno je da kod umerene endotoksemije postoji acidoza i blagi porast pritiska kiseonika u tkivima, a kod teške endotoksemije još teža acidoza i još veći porast pritiska kiseonika u tkivima. Iako postoji mikrovaskularna disfunkcija, ona ne doprinosi deficitu tkivne oksigenacije. Naprotiv, nivo kiseonika u tkivima je supranormalan kod bolesnika sa sepsom. Jedno od objašnjenja je da tkivo ne iskorišćava kiseonik na normalan način. Kod umrlih od sepse postoji mitohondrijska disfunkcija, a količina ATP-a u tkivima manja je od normalne. Citokinski koktel i hipoksija značajno povećavaju količinu ATP u tkivima. Neočekivano, pokazalo se da imunostimulisana ćelija sa citopatskom hipoksijom ima dva puta veću brzinu metabolizma ATP-a od normalne ćelije. Ova povećana brzina metabolizma ATP-a održava se zahvaljujući značajnom porastu brzine glikolize. Kada se u obe ćelije blokira sinteza proteina i nukleinskih kiselina (za šta se troši ATP), intenzitet metabolizma ATP-a se smanjuje. Normalizacija intenziteta metabolizma ATP-a jednaka je u obe ćelije, što znači da se metabolizam ATP-a i sinteza nukleinskih kiselina i proteina brže odvijaju u imunostimulisanim ćelijama. U tim ćelijama aktiviraju se geni za faktor 1 (*hypoxia-inducible factor* – HIF-1) indukovano hipoksijom, ključni transkripcioni faktor koji je odgovoran za akutnu adaptaciju ćelije na hipoksične uslove. Istovremeno, kodiraju se proteini značajni za proces glikolize. Kod sepse postoji pomak ka anaerobnom stvaranju ATP-a. Imunostimulisane ćelije ponašaju se kao da su hipoksične i prelaze na anaerobni metabolizam glukoze gde je krajnji proizvod laktat⁵⁹.

Ćelija se permanentno suočava sa dva problema: sa jedne strane je izlaganje visokoj koncentraciji kiseonika, što nosi rizik od peroksidacije, a sa druge strane su vrlo niske koncentracije ATP-a i rizik od metaboličkog kolapsa. Postoje

tri osnovna načina da se postigne neophodni kompromis: regulacija protoka elektrona kroz respiratorni lanac; regulacija sinteze ATP-a (pošto ATP ne može da se skladišti u ćeliji, osnovna determinanta brzine potrošnje kiseonika je potrošnja ATP-a) i regulacija različitih procesa pri kojima se troši ATP. Postoje dva važna ćelijska senzora koji kontinuirano moduliraju sistem: redoks status/sinteza kiseoničkih slobodnih radikala i mitohondrijski membranski potencijal. Za održavanje homeostaze neophodno je da vrednosti produkcije slobodnih kiseoničkih radikala, redoks status, fosfatni potencijal i mitohondrijski membranski potencijal budu unutar veoma uskih granica⁶⁰⁻⁶⁴.

Disfunkcija epitelne barijere

Bolesnici umiru od sepse i MODS-a, ali njihove ćelije ne umiru. Postavljena je hipoteza disfunkcije epitelne mem-

Pošto mnogi organi koji su disfunkcionalni u MODS-u (pluća, jetra, bubrezi, creva) zavise od pravilnog funkcionisanja epitelne komponente, disfunkcija epitelnih ćelija je važna u patogenezi ovog sindroma. Pravilno funkcionisanje epitela ne zavisi samo od čvrstih spojnica nego i od adekvatne ekspresije, lokalizacije i aktivnosti mnogih drugih ćelijskih konstituenata (npr. membranskih pumpi, proteina citoskeleta, receptora na površini ćelije). Polarizacija epitela, vektorski transport i funkcija barijere, međutim, zavise od funkcije čvrstih spojnica. Neki ključni molekularni procesi (izmenjena ekspresija Na⁺K⁺-ATP-aze, oštećeni proteini čvrste spojnice) su zajednički faktori koji doprinose ćelijskoj disfunkciji u različitim tkivima u MODS-u.

Normalna funkcija pluća, bubrega, jetre i creva zavisi od stvaranja i održavanja različitih kompartmenta. U tabeli 1 prikazane su fiziološke i kliničke posledice epitelne disfunkcije čvrste spojnice.

Tabela 1

Fiziološke i kliničke posledice epitelne disfunkcije čvrste spojnice (TJ) kod multiple organske disfunkcije

Zahvaćeni organ	Kompartimenti	Fiziološke posledice TJ disfunkcije	Kliničke posledice TJ disfunkcije
Pluća	Krv/vazduh	Punjenje alveola tečnošću	Edem pluća, oštećena razmena gasova, arterijska hipoksemija
Bubreg	Bubrežni intersticijum/tečnost u tubulima	Vraćanje tubularne tečnosti u intersticijum	Azotemija
Jetra	Krv/žuč	Vraćanje žuči u krv	Intrahepatična holestatska žutica
Creva	Lumen/intersticijum lamine proprie	Paracelularna propustljivost za produkte mikroba (DNK, flagelin, LPS)	Endotoksemija, perzistentna aktivacija sistemske inflamacije

brane u MODS-u jer su svi organi koji su u disfunkciji epitelni (pluća, jetra, bubrezi, creva). Epitelne ćelije su polarizovane, imaju vektorski transcelularni transport, selektivno su permeabilne. Održavaju različite kompartimente, npr. urinarni prostor, bilijarni prostor, jer su to specijalizovane ćelije koje između sebe formiraju čvrste spojnice (*tight junction* – TJ) u apikalnom delu. Funkcija barijere čvrstih spojnica neophodna je da bi se održali koncentracioni gradijenti koji postoje između dva kompartimenta definisana epitelom. U nekim organima, naročito crevima i plućima, funkcija barijere je važna zbog prevencije sistemske kontaminacije mikrobima i toksinima koji su prisutni u spoljnom okruženju. Na molekularnom nivou ova čvrsta spojnica sastoji se od najmanje devet različitih perifernih membranskih proteina i najmanje tri različita integralna membranska proteina. U periferne membranske proteine spadaju, npr. proteini slični gvanilatkinazi: ZO-1, ZO-2 i ZO-3; u integralne membranske proteine spada okludin i velika klasa proteina nazvanih kladini. I okludin i kladini sadrže četiri transmembranska domena za koje se smatra da su tačke kontakta između dve ćelije unutar čvrste spojnice. ZO-1 je u interakciji sa citoplazmatskim 'repovima' okludina i kladina, kao i sa ZO-2 i ZO-3, a oni su u interakciji sa različitim proteinima koji vezuju aktin i tako se čvrsta spojnica vezuje za citoskelet. ZO-1 se lokalizuje u plazmatskoj membrani pre okludina i smatra se da ima centralnu ulogu u zreloj čvrstoj spojnicu.

Permeabilnost jednoslojnog epitela u kulturi tkiva povećava se kada se ćelije inkubiraju sa koktelom različitih proinflamatornih citokina u toku 24 do 48 časova⁶⁵. Jedan od mehanizama ove povećane permeabilnosti je spontano oslobađanje NO. Ako se na intestinalne epitelne ćelije u kulturi tkiva deluje citokinima kao što su TNF- α , IFN- γ i IL-1 β , doći će do povećane ekspresije iNOS i povećanog stvaranja NO i sledstvenog stvaranja peroksinitrita. Smatra se da je peroksinitrit odgovoran za štetne efekte NO na funkciju intestinalne barijere. Na supcelularnom nivou ova povećana permeabilnost je povezana sa promenom ekspresije i lokalizacije ključnih proteina čvrste spojnice. Kada se citokini uklone, ove promene proteina povlače se u toku 24 sata.

Azot-oksidi može menjati ekspresiju i lokalizaciju različitih proteina čvrste spojnice moduliranjem aktivnosti membranske pumpe, Na⁺K⁺-ATP-aze. Intraćelijska koncentracija natrijuma i volumen ćelija povećavaju se posle izlaganja proinflamatornim citokinima, što znači da je smanjena ekspresija i aktivnost Na⁺K⁺-ATP-aze. Izmenjeni su i proteini čvrste spojnice (npr. okludin) i dolazi do hiperpermeabilnosti epitela.

Kada se *in vivo* koriste male količine LPS-a, odnosno subletalne doze, ne dolazi do promena u krvnom pritisku i hemodinamici u modelu sistemske inflamatorne odgovora. Kada se LPS-om deluje na epitel, na primer ileuma, dolazi do povećanja njegove permeabilnosti kod miševa koje

počinje šest sati nakon indukcije endotoksemije, a najizraženije je posle 18 sati. Ako se dodaju blokatori iNOS, taj efekat se prevenira. Isto to važi i za jetru, odnosno za hepatobilijarnu barijeru: povećane koncentracije bilirubina u serumu povezane su sa endotoksemijom koja izaziva oštećenje bilijarne barijere (prelazak žuči iz kanala u plazmu). Bolji marker disfunkcije jetre, od koncentracije bilirubina u serumu, predstavlja koncentracija žučnih kiselina koja se povećava 10 puta u endotoksemiji. Isti šablon postoji i u plućima, povećana permeabilnost alveolokapilarne membrane kod endotoksemije dokazana je imunohistohemijski, primenom fluorescentnog markera nakon 12 sati. LPS smanjuje ekspresiju nekoliko proteina čvrste spojnice (ZO-1, okcludin)⁶⁶.

Drugi način na koji epitel doprinosi disfunkciji organa je lučenjem citokina^{67,68}. *Lamina propria* i mukoza creva sadrže veliki broj imunskih ćelija: T- i B- limfocite, plazma ćelije, makrofage, mastocite i neutrofile. U stanju inflamacije sve ove ćelije mogu lučiti različite citokine. Imunostimulirane epitelne ćelije (enterociti) aktivno luče proinflamatorni citokin HMGB1 isključivo u apikalnom delu kada su izložene 24-satnom dejstvu koktela proinflamatornih citokina, bez obzira na to da li je stimulirana apikalna ili bazolateralna strana ćelije. Lučenje je najveće nakon 48 časova. To ne nastaje zbog nekroze, pošto ćelija ostaje vijabilna. Sekretacija HMGB1 odvija se putem formiranja egzozoma u citosolu enterocita. Nakon imunostimulacije te vezikule se oslobađaju iz ćelije i dovode do autokrine amplifikacije epitelne disfunkcije. Ako se daju antitela na HMGB1 onda se povećanje permeabilnosti snizi za 50%⁶⁹.

Dakle, epitelne ćelije čine površinu creva, pluća, bubrega i jetre i formiraju granice između kompartmenta u organizmu. Formiranjem barijere između različitih sredina, epitelne ćelije imaju brojne važne uloge u regulisanju fizioloških procesa: sprečavaju opadanje koncentracionih gradijenata između kompartmenata koje odvajaju, takođe sprečavaju prodiranje endogenih bakterija, mikrobnih produkata i bioaktivnih supstanci iz lumena creva i pluća delujući kao ograda koja sprečava translokaciju ovih produkata u sistemska cirkulaciju ili limfu. Epitelne ćelije imaju ključnu ulogu u nadzoru nad mikrobima i u komunikaciji sa imunskim ćelijama preko citokina i hemokina. Epitelne ćelije u crevima regulišu apsorpciju i sekreciju tečnosti, elektrolita i nutrijenata⁷⁰⁻⁷². Iz

svega ovoga proističe da disfunkcija epitela igra ključnu ulogu u patogenezi MODS-a na sledeći način:

proinflamatorni citokini → indukcija iNOS → produkcija NO → inhibicija Na⁺K⁺-ATPaze → izmenjena ekspresija i/ili supcelularna lokalizacija TJ proteina → povećana permeabilnost

Kod kritično obolelih sa sepsom i MODS-om utvrđena je povećana apoptoza crevnog epitela, što koreliše sa povećanim mortalitetom. Prevencija intestinalne apoptoze *in vitro* ne utiče ni na translokaciju bakterija, ni na koncentracije citokina u sistemska cirkulaciji, smanjenje intestinalne apoptoze povećava preživljavanje i kod neinfektivne inflamacije. Plućni epitel takođe je podložan apoptozi kod bolesnika sa akutnim respiratornim distres sindromom kao jednom od manifestacija MODS-a⁷³.

Danas su principi intenzivne terapije u suštini suportivni. Ipak mnoge intervencije kod kritično obolelih, kao što su sedacija, imunonutricija, mehanička ventilacija, višestruke transfuzije krvi, primena inotropa i endokrina suplementacija, povezane su sa lošim ishodom. Bolje razumevanje vremenske i reaktivne sekvence hormonskih, metaboličkih inflamatornih i imunskih promena tokom akutne i kasne faze teške bolesti stvorilo bi logičniju bazu za terapijsku intervenciju koja bi se onda mogla individualno prilagodavati svakom bolesniku. Momenat primene i intenzitet svake intervencije su ključni, amplifikacija primarno protektivnog odgovora na početku bolesti je korisna, ali može biti štetna ako se primeni kasnije. Na primer, pokušaji da se stimuliše metabolizam (glukoza-insulin ili tireoidni hormoni) mogu biti adekvatni kao deo ranog lečenja, ali mogu biti potencijalno opasni ako je organizam ušao u fazu definitivno uspostavljenog MODS-a, u kojoj su ćelije redukovale svoj intracelularni metabolizam da bi popravile šanse za preživljavanje⁷⁴.

Zaključak

Multipla organska disfunkcija može se smatrati adaptivnim, endokrino posredovanim metaboličkim odgovorom na masivnu sistemska inflamaciju čiji su ključni patogenetski mehanizmi citopatska hipoksija i disfunkcija endotelne barijere, što je jedna od najnovijih teorija.

L I T E R A T U R A

1. Šurbatović M, Filipović N, Jevđić J. Infection, the syndrome of systemic inflammatory response, sepsis, septic shock, the syndrome of multiple organic dysfunction. *Anestezija, reanimacija, transfuzija* 2000; 28(1-2): 111-2. (Serbian)
2. Šurbatović M, Jevđić J, Filipović N. Application of the score of sepsis in 30 patients with sepsis of various severity. *Anestezija, reanimacija, transfuzija* 2000; 28(1-2): 113-7. (Serbian)
3. Šurbatović M, Krgović M. Myocard dysfunction in sepsis. *Anestezija, reanimacija, transfuzija* 2001; 29(1-2): 19-23.
4. Šurbatović M, Filipović N, Protić S, Jovanović K. Is the concentration of tumor necrosis factor - alpha (TNF alpha) more reliable than SAPS II score for the prediction of mortality risk in severe sepsis. *Anestezija, reanimacija, transfuzija* 2001; 29(1-2): 25-8. (Serbian)
5. Šurbatović M, Jovanović K, Kataranovski M, Vojvodić D, Filipović N. Significance of pro- and anti-inflammatory cytokine for the development of the syndrome of multiple organic dysfunction in trauma and sepsis. *Anaesth Iug* 2002; 18(3-4): 92-103. (Serbian)
6. Šurbatović M, Jovanović K, Vojvodić D, Filipović N, Babić D. Proinflammatory cytokine in polytraumatized patients with sepsis caused by various bacteria and the correlation between clinical image severity and outcome and the type of bacterial cause. *Anestezija i intenzivna terapija* 2003; 26: 109-20. (Serbian)

7. Šurbatović M, Jovanović K, Vojvodić D. Correlation between tumor necrosis factor- α and the severity and outcome of sepsis. *Anestezija i intenzivna terapija* 2003; 26: 31–49. (Serbian)
8. Šurbatović M, Jovanović K, Vojvodić D, Filipović N, Babić D. Importance of determination of proinflammatory cytokines in the blood of polytraumatized patients with sepsis. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(2): 137–43. (Serbian)
9. Šurbatović M, Jovanović K, Filipović N, Radaković S. Significance of interleukin 8 (IL)-8 as a predictor of clinical image severity and the outcome of multiple organ dysfunction syndrome in sepsis and/or asepsis. *Anestezija i intenzivna terapija* 2005; 28(1): 7–17. (Serbian)
10. Šurbatović M, Jovanović K, Radaković S, Filipović N. Pathophysiological aspects of severe acute pancreatitis-associated lung injury. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(1–2):76–81. (Serbian)
11. Šurbatović M, Radaković S, Jovanović K, Romić P. New strategies in multiple organ dysfunction syndrome therapy for sepsis. *Srp Arh Celok Lek* 2005; 133(7–8):379–83. (Serbian)
12. Jevđić J, Šurbatović M, Filipović N, Radaković S. Characteristics of immune response in urosepsis. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(6): 601–3 (Serbian)
13. Šurbatović M, Filipović N, Radaković S. Sepsis, is there anything new? *Anestezija i intenzivna terapija* 2006; 56(Suppl. 2): 35–7.
14. Šurbatović M, Filipović N, Slavković Z, Radaković S. Infection and inflammation in sepsis. *Vojnosanit Pregl* 2006; 63(2):163–8
15. Šurbatović M, Filipović N, Radaković S, Stanković N, Slavković Z. Immune cytokine response in combat casualties: blast or explosive trauma with or without secondary sepsis. *Mil Med* 2007; 172(2): 190–5.
16. Šurbatović M, Jentić M, Filipović N, Radaković S. Imuno-inflamatorna kaskada sepse. *Anestezija reanimacija transfuzija* 2007; 35(1–2): 114–7. (Serbian)
17. Šurbatović M, Jentić M, Filipović N, Radaković S. Could sepsis mediators be a therapeutic target? *Anestezija reanimacija transfuzija* 2007; 35(1–2):107–10. (Serbian)
18. Šurbatović M, Đorđević D. Pathophysiology of severe acute pancreatitis as a systemic disease. *Anestezija i intenzivna terapija* 2008; (Suppl):113–7
19. Jevđić J, Šurbatović M, Drakulić-Miletić S, Vukićević V. Application of new therapy strategies in treating sepsis and septic shock in the Intensive treatment unit, Clinical center Kragujevac. *Srp Arh Celok Lek* 2008; 136(5–6): 248–52. (Serbian)
20. Šurbatović M, Radaković S, Jentić M, Filipović N, Romić P, Popović N, et al. Predictive value of serum bicarbonate, arterial base deficit/excess and SAPS III score in critically ill patients. *Gen Physiol Biophys* 2009; 28 Spec No: 271–6.
21. Vučeljić M, Šurbatović M, Vujanović S. S-100 β protein in patients with severe sepsis. *J Med Biochem* 2009; 28(1): 46–9. (Serbian)
22. Šurbatović M, Jentić M, Filipović N, Radaković S, Marković M. Sepsis mediator interactions. *Anestezija reanimacija transfuzija* 2009; 37(1–2):74–7. (Serbian)
23. Šurbatović M, Grujić K, Cikota B, Jentić M, Filipović N, Romić P, et al. Polymorphisms of genes encoding tumor necrosis factor- α , interleukin-10, cluster of differentiation-14 and interleukin-1ra in critically ill patients. *J Crit Care* 2010; 25(3): 542.e1–8.
24. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003; 348(2): 138–50.
25. Hotchkiss RS, Chang KC, Grayson MH, Tinsley KW, Dunne BS, Davis CG, et al. Adoptive transfer of apoptotic splenocytes worsens survival, whereas adoptive transfer of necrotic splenocytes improves survival in sepsis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(11): 6724–9.
26. Brunn GJ, Platt JL. The etiology of sepsis: turned inside out. *Trends Mol Med* 2006; 12(1): 10–6.
27. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007; 81(1): 1–5.
28. Cruz DN, Antonelli M, Fumagalli R, Foltran F, Brienza N, Donati A, et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301(23): 2445–52.
29. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, de Cal M, Polanco N, Corradi V, et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized fiber column in sepsis: a systematic review. *Crit Care* 2007; 11(2): R47.
30. Kawamoto T, Ii M, Kitazaki T, Izawa Y, Kimura H. TAK-242 selectively suppresses Toll-like receptor 4-signaling mediated by the intracellular domain. *Eur J Pharmacol* 2008; 584(1): 40–8
31. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Vincent JL, Angus DC, Akkaya N, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38(8):1685–94.
32. Tidswell M, Tillis W, Larosa SP, Lynn M, Wittek AE, Kao R, et al. Phase 2 trial of eritoran tetrasodium (E5564), a toll-like receptor 4 antagonist, in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38(1): 72–83.
33. Bianchi ME. HMGB1 loves company. *J Leukoc Biol* 2009; 86(3): 573–6.
34. Hreggvidsdóttir HS, Ostberg T, Wahamaa H, Schierbeck H, Areberger AC, Klevenvall L, et al.: The alarmin HMGB1 acts in synergy with endogenous and exogenous danger signals to promote inflammation. *J Leukoc Biol* 2009; 86(3):655–62.
35. Yang H, Hreggvidsdóttir HS, Palmblad K, Wang H, Oebani M, Li J, et al. A critical cysteine is required for HMGB1 binding to Toll-like receptor 4 and activation of macrophage cytokine release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107(26): 11942–7.
36. Robert SM, Sjödin H, Fink MP, Aneja RK. Preconditioning with High Mobility Group Box 1 (HMGB1) induces lipoteichoic acid (LTA) tolerance. *J Immunother* 2010; 33(7): 663–71.
37. Levy RM, Mollen KP, Prince JM, Kaczorowski DJ, Vallabhaneni R, Liu S, et al. Systemic inflammation and remote organ injury following trauma require HMGB1. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 293(4): R1538–44.
38. Yu M, Wang H, Ding A, Golenbock DT, Latz E, Czura CJ, et al. HMGB1 signals through toll-like receptor (TLR) 4 and TLR2. *Shock* 2006; 26(2): 174–9.
39. Ulloa L, Oebani M, Yang H, Tanovic M, Halperin D, Yang R, et al. Ethyl pyruvate prevents lethality in mice with established lethal sepsis and systemic inflammation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99(19): 12351–6.
40. Yang R, Uchiyama T, Alber SM, Han X, Watkins SK, Delude RL, et al. Ethyl pyruvate ameliorates distant organ injury in a murine model of acute necrotizing pancreatitis. *Crit Care Med* 2004; 32(7): 1453–9.
41. Yang H, Tracey KJ. High mobility group box 1 (HMGB1). *Crit Care Med* 2005; 33(12 Suppl): S472–4.
42. Fink MP. Ethyl pyruvate: a novel anti-inflammatory agent. *J Intern Med* 2007; 61(4): 349–62.
43. Fink MP. Ethyl pyruvate. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21(2): 160–7.
44. Yang R, Shanfl AL, Killeen ME, Fink MP. Ethyl pyruvate ameliorates liver injury secondary to severe acute pancreatitis. *J Surg Res* 2009; 153(2): 302–9.
45. Cruz RJ Jr, Harada T, Sasatomi E, Fink MP. Effects of ethyl pyruvate and other α -keto carboxylic acid derivatives in a rat model of multivisceral ischemia and reperfusion. *J Surg Res* 2011; 165(1): 151–7.
46. Kao KK, Fink MP. The biochemical basis for the anti-inflammatory and cytoprotective actions of ethyl pyruvate and related compounds. *Biochem Pharmacol* 2010; 80(2): 151–9.
47. Fink MP. The therapeutic potential of pyruvate. *J Surg Res* 2010; 164(2): 218–20.
48. Cai B, Deitch EA, Ulloa L. Novel insights for systemic inflammation in sepsis and hemorrhage. *Mediators Inflamm* 2010; 2010: 642462.

49. Mann H. The pharmacologic horizon of sepsis therapy. *Critical Connections* 2006; 5(4): 17
50. Dyson A, Singer M. Animal models of sepsis: why does preclinical efficacy fail to translate to the clinical setting? *Crit Care Med* 2009; 37(1 Suppl): S30–7.
51. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004; 364(9433): 545–8.
52. Singer M. Cellular dysfunction in sepsis. *Clin Chest Med* 2008; 29(4): 655–60, viii–ix.
53. Huang YCT. Monitoring Oxygen Delivery in the Critically ill. *Chest* 2005; 128(5 Suppl 2): 554S–60S.
54. Singer M. Metabolic failure. *Crit Care Med* 2005; 33(12 Suppl): 539–42.
55. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet* 2002; 360(9328): 219–23.
56. Sristunenko DA, Davies N, Brealey D, Singer M, Cooper CE. Mitochondrial dysfunction in patients with severe sepsis: an EPR interrogation of individual respiratory chain components. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1757(4): 262–72.
57. Carré JE, Orban JC, Re L, Felsmann K, Iffert W, Bauer M, et al. Survival in critical illness is associated with early activation of mitochondrial biogenesis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(6): 745–51.
58. Szabo C. Cytopathic Hypoxia in Circulatory Shock: The Role of Poly (ADP-Ribose) Synthetase Activation. In: Evans T, Fink M, editors. *Mechanisms of organ dysfunction in critical illness*. Berlin: Springer-Verlag; 2002. p. 40–51.
59. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care* 2002; 6(6): 491–9.
60. Leverve XM. Derangements in Cellular Oxygen Metabolism. In: Evans T, Fink M, editors. *Mechanisms of organ dysfunction in critical illness*. Berlin: Springer-Verlag; 2002. p. 52–68.
61. Singer M. Mitochondrial function in sepsis: acute phase versus multiple organ failure. *Crit Care Med* 2007; 35(9 Suppl): S441–8.
62. Fink MP. Administration of exogenous cytochrome c as a novel approach for the treatment of cytopathic hypoxia. *Crit Care Med* 2007; 35(9): 2224–5.
63. Hoye AT, Davoren JE, Wipf P, Fink MP, Kagan VE. Targeting mitochondria. *Acc Chem Res* 2008; 41(1): 87–97.
64. Balestra GM, Legrand M, Ince C. Microcirculation and mitochondria in sepsis: getting out of breath. *Curr Opin Anaesthesiol* 2009; 22(2): 184–90.
65. Al-Sadi R, Boivin M, Ma T. Mechanism of cytokine modulation of epithelial tight junction barrier. *Front Biosci* 2009; 14: 2765–78.
66. Fink MP, Delude RL. Epithelial barrier dysfunction: a unifying theme to explain the pathogenesis of multiple organ dysfunction at the cellular level. *Crit Care Clin* 2005; 21(2): 177–96.
67. Yang R, Miki K, Oksala N, Nakao A, Lindgren L, Killeen ME, et al. Bile high-mobility group box 1 contributes to gut barrier dysfunction in experimental endotoxemia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2009; 297(2): R362–9.
68. Fink MP. Sepsis, ghrelin, the cholinergic anti-inflammatory pathway, gut mucosal hyperpermeability and high mobility group box 1. *Crit Care Med* 2009; 37(8): 2421–6.
69. Fink MP. Intestinal epithelial hyperpermeability: update on the pathogenesis of gut mucosal barrier dysfunction in critical illness. *Curr Opin Crit Care* 2003; 9(2): 143–51.
70. Costantini TW, Peterson CY, Kroll L, Loomis WH, Putnam JG, Wolf P, et al. Burns, inflammation, and intestinal injury: protective effects of an anti-inflammatory resuscitation strategy. *J Trauma* 2009; 67(6): 1162–8.
71. Costantini TW, Loomis WH, Putnam JG, Drusinsky D, Deree J, Choi S, et al. Burn-induced gut barrier injury is attenuated by phosphodiesterase inhibition: effects on tight junction structural proteins. *Shock* 2009; 31(4): 416–22.
72. Zhang JB, Du XG, Zhang H, Li ML, Xiao G, Wu J, et al. Breakdown of the gut barrier in patients with multiple organ dysfunction syndrome is attenuated by continuous blood purification: effects on tight junction structural proteins. *Int J Artif Organs* 2010; 33(1): 5–14.
73. McConnell KW, Coopersmith CM. Epithelial cells. *Crit Care Med* 2005; 33(12 Suppl): S520–2.
74. Mongardon N, Dyson A, Singer M. Is MOF an outcome parameter or a transient, adaptive state in critical illness? *Curr Opin Crit Care* 2009; 15(5): 431–6.

Primljen 24. VIII 2010.
Prihvaćen 30. VIII 2010.



Interleukin-33/ST2: nov signalni put u imunosti i imunopatologiji

Interleukin-33/ST2: a new signaling pathway in immunity and immunopathology

Sladjana Pavlović, Nemanja Zdravković, Gordana Radosavljević, Nebojša Arsenijević, Miodrag L. Lukić, Ivan Jovanović

Univerzitet u Kragujevcu, Medicinski fakultet, Centar za molekulska istraživanja, Kragujevac, Srbija

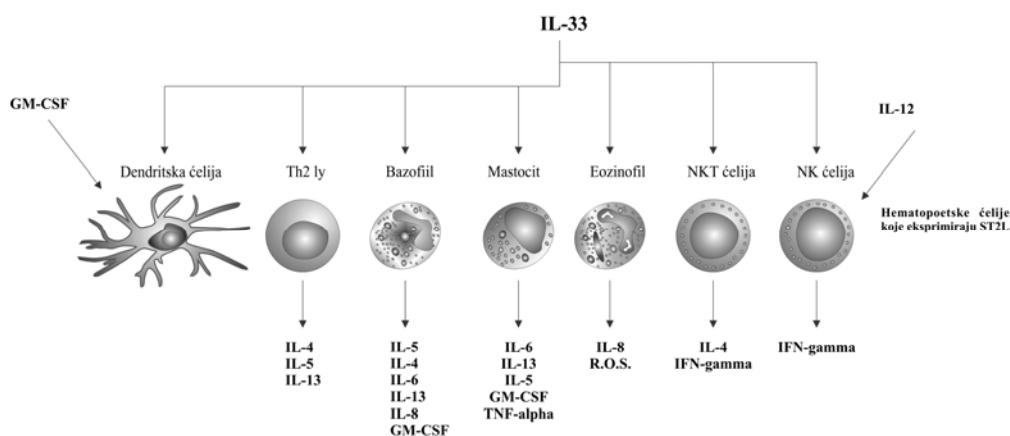
Ključne reči:
th2 ćelije; interleukini; receptori slični toll proteinu.

Key words:
th2 cells; interleukins; toll-like receptors.

Uvod

Toll like receptors (TLR) čine familiju transmembranskih signalnih proteina koji delujući kao senzori za produkte mikroorganizama započinju antimikrobni imunski odgovor. Do danas, kod sisara je poznato 12 TLR gena koji kodiraju isto toliko membranskih glikoproteina sa ekstracelularnim delom bogatim leucinom i intercitoplazmatskim delom sa homologijom (TIR). Toll-IL-1 receptor (TIR) domen sadrži konzerviranu proteinsku sekvencu koja je, osim u ovim receptorima, prisutna i u citoplazmatskom delu receptor tipa I za interleukin-1 (IL-1R1). Citokini koji pripadaju familiji IL-1 ostvaruju svoju funkciju vezujući se za istoimenu familiju receptora (IL-1R), koji pripadaju superfamiliji *Toll-like*/IL-1 (TLR-IL-1R) receptora. ST2 gen, prvobitno identifikovan je na mišjim fibroblastima (poznat i kao T1, DER 4, Fit 1) ko-

dira ST2 protein koji je član familije IL-1R¹⁻³. Kao i svi ostali geni IL-1R podgrupe i ST2 se nalazi na mišjem hromozomu 1⁴ i humanom hromozomu 2⁵. Mišji ST2 gen kodira dve mRNA: kraću za sekretornu formu ST2 (sST2) i dužu za transmembransku formu ST2 (ST2L) molekula. Humani ST2 gen uz ove kodira još dve mRNA i to za varijante ST2V i ST2LV⁶. Solubilni ST2 je identičan sa ekstracelularnim regionom ST2L, osim u dodatnih devet aminokiselina koje predstavljaju C-terminus sST2⁷ molekula. Solubilnu formu ST2 molekula stvaraju mnoge ćelije u organizmu: fibroblasti, makrofagi, limfociti Th2, ćelije karcinoma dojke, mnoge embrionalne ćelije^{5,7-10}, dok je membranska forma ekspimirana na mastocitima, bazofilnim i eozinofilnim granulocitima, dendritskim ćelijama, makrofagima, Th2 limfocitima, NK i NKT^{1,9,11} ćelijama (slika 1). Iako je ST2L član IL-1R familije receptora, on ne vezuje IL-1 α , IL-1 β i IL-1Ra^{12,13}.



Sl. 1 – Dejstvo IL-33 na različite vrste ćelija imunskog sistema

Protein ST2 kao selektivni marker Th2 limfocita

Yanagisawa i sar.¹⁴ 1997. pokazali su da je mRNA za ST2L prisutna u D10 ćelijskoj liniji Th2 mišjih ćelija, dok je u Th1 linijama nema. Zatim je dokazana i ekspresija ST2L proteina na Th2 limfocitima koji proizvode IL-4, dok ovog molekula nema na Th1 limfocitima koji sekretuju IFN- γ . Na ćelijskom nivou dokazano je da je ST2 prevashodno prisutan na Th limfocitima koji posle stimulacije, *in vitro* i *ex vivo*, proizvode isključivo IL-4 i IL-5 ili IL-10, dok ga T helperi koji proizvode IFN- γ i IL-2 ne ekspimiraju⁸. Tokom narednih godina brojne studije potvrdile su da prisustvo ST2L diskriminiše Th2 od Th1 limfocita, i mišjih i humanih^{8,15}.

Iako se IL-4 smatra ključnim generatorom Th2 odgovora *in vitro*, detekcija ST2L na Th2 limfocitima kod miševa kojima nedostaje gen za IL-4 ili IL-5 (nokaut miševi: IL-4^{-/-}, IL-5^{-/-}) dokazuje da je bazična ekspresija ovog gena nezavisna od ovih citokina^{8,16}. *In vitro* kultivacija Th2 limfocita sa egzogenim IL-4, odnosno IL-5, intenzivira ekspresiju ovog proteina^{17,18}. Osim IL-4 i IL-5 i proinflamatorni citokini, faktor nekroze tumora (TNF- α), IL-1 i IL-6), takođe, povećavaju ekspresiju ST2L na Th2 limfocitima. Međutim, IFN- γ smanjuje njegovu ekspresiju na Th2^{17,18} limfocitima. Suprotni efekti IL-4 i IFN- γ na ST2L ekspresiju posledica su modulacionog efekta ova dva citokina na distalni promotor ST2L gena¹⁷. Modulacija ST2L ekspresije posredstvom IL-4 (Th2) i IFN- γ (Th1) objašnjava selektivno prisustvo ST2L na Th2² limfocitima.

Brojni eksperimenti pokazuju funkcionalnu ulogu ST2L u Th2 imunskom odgovoru. Tretiranje miševa blokirajućim antitelima anti-ST2 slabi odgovor Th2, a pojačava odgovor Th1¹⁹⁻²⁰. Korišćenjem antitela anti-ST2 uspešno je indukovana rezistencija na bakteriju *Leishmania major* kod miševa BALB/C, preusmeravanjem štetnog Th2 u zaštitni imunski odgovor¹⁹. Th1 zavisni artritis indukovani imunizacijom miševa kolagenom znatno je pogoršan davanjem anti-ST2 antitela životinjama¹⁹. Lohning i sar.⁸ ubrizgavali su ST2-IgG fuzioni protein miševima koji su prethodno primili alergenspecifične Th2 limfocite uz izlaganje aeroalergenima. Davanje fuzionog ST2-IgG proteina značajno je smanjilo eozinofilno zapaljenje disajnih puteva i suprimiralo *in vivo* produkciju Th2 citokina IL-4 i IL-5, pre svega kroz ometanje interakcije liganda ST2L sa receptorom ST2L na primenjenim Th2 limfocitima⁸. Brown i sar.²¹ pokazali su da delecija ST2 signalnog puta pogoršava dijabetes indukovani višestrukim malim dozama streptozotocina (*multiple low dose*, MLD-STZ), koji se razvija kroz Th1 i Th17 imunski odgovor²², što je potvrđeno povećanjem leukocitnog infiltrata u pankreasnim ostrvcima. Naša studija pokazala je da nedostatak signalnog puta IL33/ST2 pomera ravnotežu limfocitnih subsetova u pravcu Th1 i Th17 ćelija²³.

Protein ST2 na makrofagima

Protein ST2L je negativni regulator TLR2, TLR4, TLR9 i IL-1RI receptorskih signala, a njegova povećana ekspresija inhibira TLR4 i IL-1RI zavisnu aktivaciju transkripcionog faktora NF- κ B indukovanu liposaharidom (LPS) i IL-1⁴. Štavi-

še, LPS indukuje povećanu i stabilnu ekspresiju ST2L na mišjim makrofagima. Zato makrofagi BALB/c miševa nakon stimulacije sa LPS i IL-1 smanjeno produkuju proinflamatorne citokine, TNF- α , IL-6, IL-12, u odnosu na ST2L^{-/-} miševe⁴, čime je potvrđeno da ST2 molekul ima važnu ulogu u odgovoru Th2, odnosno da ST2L inhibicija TLR signala stimuliše Th2 odgovor. Ipak značajno je pomenuti da ST2L ne inhibira TLR3 posredovanu aktivaciju transkripcionog faktora NF- κ B⁴. Uz sve navedeno, nedavno je pokazano da ST2L može biti snažan negativni regulator TLR signala na dendritskim ćelijama i da njegova povećana ekspresija na ovim ćelijama može da ih učini otpornim na proinflamatorne stimulse koji izazivaju maturaciju²⁴.

IL-33, specifični ligand za ST2

Nedavno je pokazano da je IL-33 specifični ligand za ST2L²⁵, koji je prvi put identifikovan 2005. godine kao nuklearni faktor u venulama visokog endotela limfnog tkiva i koji je povezan sa hromatinom i vrši regulaciju transkripcije, tako da on istovremeno deluje i kao citokin i kao nuklearni faktor²⁶. Tri veoma potentna inflamatorna citokina članovi su citokinske familije IL-1: IL-1 α , IL-1 β , IL-18. IL-3 opisan je kao novi član familije IL-1 koji indukuje imunski odgovor Th2 interakcijom i transmisijom kroz ST2 receptorski kompleks¹⁴. Ovakvo delovanje IL-33 je u suprotnosti sa karakteristikama drugih citokina iz familije IL-1, kao što su IL-1 β i IL-18, koji stimulišu Th1 imunski odgovor^{17,27}.

Interleukin-33 sintetiše se kao prekursor (pro-IL-33) koji tek nakon enzimske obrade stiže optimalnu biološku aktivnost. Enzim kaspaza-1 vrši obradu pro-IL-33, nakon čega nastaje zrela forma IL-33. Ovaj citokin je konstitutivno eksprimiran u mnogim tkivima organizma (pluća, mozak, koža, kičmena moždina)²⁵, pri čemu su njegov glavni izvor endotelne, epitelne i fibroblastne retikularne ćelije, zbog čega on može da ima funkciju „alarma“ koji obaveštava imunski sistem da je došlo do oštećenja endotela ili epitela²⁸. Pomoćni protein IL-1R (IL-1RAcP) i ST2L čine heterodimerni receptorski kompleks, preko koga IL-33 šalje signale^{29,30} i aktivira transkripcioni faktor NF- κ B i *Mitogen-activated protein kinase* (MAPK) u ciljnim ćelijama. Na ovaj način IL-33 stimuliše produkciju Th2 citokina, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 i istovremeno inhibira produkciju Th1 citokina, IFN- γ ^{25,31}. Štaviše, ovaj citokin uzrokuje eozinofiliju, splenomegaliju, i porast broja limfocita, kao i serumskog nivoa IgA, IgE, ali ne utiče na promenu broja neutrofila i monocita u perifernoj krvi. Uz sve navedeno, pokazano je da signalni put IL-33-ST2L sprečava neodgovarajući specifični Th1 polarizovani odgovor u modelu infekcije helmintima³¹, a pojačava Th2 odgovor izazivan IL-4^{25,31,32}. Takođe, pokazano je da je ST2 gen, odgovoran i za Th2 posredovanu rezistentnost na bakterijsku infekciju pseudomonasom kod miševa BALB/c³³.

Solubilni ST2

Pored IL-33 i ST2L i sST2 molekul učestvuje u različitim imunskim procesima. U poslednjih nekoliko godina nizom eksperimenata pokazano je da sST2 blokira produkciju

zapaljenskih medijatora mišjih makrofaga². Vezuje se za površinu makrofaga i čini da oni značajno snize proizvodnju proinflamatornih citokina, TNF- α , IL-6, IL-12, kao i ekspresiju TLR1 i TLR4 na svojoj površini. Istovremeno, sST2 ne utiče na produkciju antiinflamatornih medijatora, IL-10, TGF- β , kao i na produkciju NO, u istom modelu stimulacije sa LPS-om³. Štaviše, LPS značajno povećava vezivanje sST2 za makrofage. U saglasnosti sa ovim je i kasnije otkriće da sST2 suprimira makrofagnu produkciju još jednog proinflamatornog citokina, IL-1³⁴. Takođe, proinflamatorni citokini (TNF- α , IL-1, IL-6) i LPS povećavaju stvaranje sST2 u makrofagima i fibroblastima³⁴. Uz to, tretman miševa sST2 snižava serumski nivo IFN- γ nakon stimulacije sa LPS³. Pored navedenog, važno je pomenuti da sST2 ima antiinflamatornu ulogu i u oboljenjima posredovanim Th2, kao što je astma³⁵. Postoji povećana produkcija sST2 kod Th2 zavisne, ali i kod Th2 nezavisne inflamacije^{36,37}. Novija istraživanja pokazuju da sST2 vezuje slobodni IL-33, čime nastaje kompleks koji ne može da veže ST2L, pa samim tim smanjuje se produkcija Th2 citokina koju izaziva IL-33³⁸ i da čak tretman miševa sST2 čini da ćelije limfnog čvora značajno povećaju produkciju IFN- γ ³⁹. Iz svega navedenog jasno je da sST2 ima snažno antiinflamatorno dejstvo modulirajući aktivnost makrofaga u zapaljenju.

Ćelije NK/NKT i signalni put IL-33-ST2

Skorije studije pokazuju da mali procenat cirkulišućih ST2+ ćelija, takođe, ispoljavaju markere CD3 i CD56, što verovatno predstavlja populaciju invarijantnih NKT ćelija (iNKT)⁴⁰. Invarijantne NKT ćelije predstavljaju suppopulaciju zrelih $\alpha\beta$ -T limfocita, koji poseduju invarijantni TCR α -lanac kao i receptore NK ćelija^{41,42}. Invarijantne NKT ćelije prepoznaju glikolipidne antigene prezentovane u kompleksu sa CD1d molekulima, sličnima MHC. Aktivirane iNKT ćelije proizvode mnoge Th1 i Th2 citokine, pre svega IFN- γ i IL-4^{41,42}. Bourgeois i sar.⁴³ pokazali su da se broj mišjih iNKT ćelija u slezini i jetri udvostručuje nakon sedmodnevnog tretmana miševa IL-33. Invarijantne NKT ćelije ekspresiraju ST2 receptor i reaguju na IL-33 *in vitro* funkcionalnom aktivacijom. Iako je očekivano da IL-33 izazove Th2 efekat, nakon aktivacije TCR sa α -galaktosilkeramidom (α -GC) i tretmana sa IL-33 iNKT ćelije su prevashodno sekretovale IFN- γ , a ne IL-4. Naime, IL-33 dvostruko povećava produkciju IL-4 kod splenocita stimulisanih α -GC, ali indukuje 30 puta veću sekreciju IFN- γ , nakon istog tretmana. Slični rezultati su dobijeni i sa humanim NKT ćelijama⁴⁰. Nakon sortiranja iNKT ćelija i aktivacije sa α -GC i IL-33 zabeležena je dozna zavisna povećana produkcija Th1 (TNF- α i IFN- γ) i Th2 (IL-4, IL-5 i IL-13) citokina. Dakle, i humane i mišje iNKT ćelije ekspresiraju ST2 receptor i nakon tretmana sa IL-33 proizvode velike količine i Th1 i Th2 citokina.

Interleukin-33 indukuje produkciju Th1 i Th2 citokina i kod humanih NK ćelija, kroz sadejstvo sa IL-12⁴⁰. U kombinaciji sa IL-12, IL-33 pojačava produkciju IFN- γ kod iNKT, ali i kod NK ćelija, u mišjem modelu⁴³. Naši preliminarni rezultati pokazuju da ST2 deficijentni miševi imaju veći procenat aktiviranih, citotoksičnih, citokin-produkujućih

NK ćelija u slezini u poređenju sa kontrolnim BALB/C miševima, što ukazuje da odsustvo signalnog puta IL-33-ST2L može da facilitira nespecifični imunski odgovor. Ovo objašnjava pojačanu antitumorsku imunitet i otpornost ST2 nokaut miševa na tumor dojke (rad u pripremi).

Funkcionalni značaj ekspresije ST2 na mastocitima, bazofilima i eozinofilima

ST2 ekspresiran na mišjim mastocitima i njihovim progenitorima konstantno je prisutan na površini mastocita⁴⁴. Allakhverdi i sar.⁴⁵ pokazali su da IL-33 aktivira humane mastocite i njihove progenitore. Tretiranje IL-33 dovodi do povećanja produkcije citokina IL-5, IL-13, granulocitno-monocitnog faktora stimulacije rasta kolonija (GM-CSF) i TNF- α . Iikura i sar.⁴⁶ takođe su pokazali prisustvo ST2 receptora na humanim mastocitima, kao i aktivaciju istih stimulacijom sa IL-33. Ovako aktivirani mastociti sekretuju IL-8 i IL-13.

Pushparaj i sar.⁴⁷, u studiji na mišjem modelu atopije, pokazali su da IL-33 indukuje kožnu i sistemsku anafilaktičnu reakciju nezavisno od antigena (alergena) i T- i B-limfocita, izazivajući direktnu aktivaciju mastocita. U *in vitro* uslovima, IL-33 vezujući se za ST2 receptor pokreće degranulaciju i jaku sekreciju eikosanoida i citokina kod IgE-senzibilisanih mastocita. Danas znamo da je ST2 prisutan i na mišjim i humanim mastocitima i da reaguje na vezivanje IL-33 aktivacijom, degranulacijom i sekrecijom pro-inflamatornih citokina.

Kao bazofili, i mastociti nastaju iz istih progenitora⁴⁸, a pokazano je da mastociti ekspresiraju ST2 i reaguju na IL-33⁴⁴⁻⁴⁷, te se postavlja pitanje da li i bazofili pokazuju iste karakteristike. Bazofili imaju sposobnost brze produkcije i oslobađanja velikih količina citokina tipa 2 (IL-4 i IL-13) i hemokina. Smatra se da imaju važnu ulogu u indukciji u pojačavanju Th2 imunskog odgovora u patogenezi kasne faze astme i drugih alergijskih bolesti⁴⁹⁻⁵³. Smithgall i sar.⁴⁰ pokazali su da humani bazofili, kao i mastociti, ekspresiraju ST2 i da nakon stimulacije IL-33 i IL-3 (faktor rasta za bazofile) pojačano sekretuju brojne citokine, uključujući IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13 i GM-CSF. Pecaric-Petkovic i sar.¹¹ potvrdili su da IL-33 aktivira humane bazofile preko ST2 receptora, čak iako je nivo ekspresije ST2 ispod granice merljivosti. Da aktivacioni signal ide preko ST2 receptora, potvrdilo je odsustvo aktivacije kod predhodnog tretmana ćelija anti-ST2 antitelima¹¹.

U istoj studiji¹¹, ispitivan je eventualni efekat IL-33 na druge granulocite, osim bazofila. Iako je nivo ekspresije ST2 bio ispod granice merljivosti, pokazano je da IL-33 aktivira humane eozinofile, preko ST2 receptora, ali ne i neutrofile. Eozinofili predstavljaju prozapaljenske granulocite uključene u patogenezu brojnih patoloških stanja, kao što su bronhijalna astma, atopijski dermatitis i imunski odgovor na parazite⁵⁴. Eozinofili tretirani IL-33 i IL-3 pojačano stvaraju IL-8. Kao i kod bazofila, aktivacioni odgovor je inhibiran nakon tretiranja ćelija anti-ST2 antitelima, što pokazuje da IL-33 deluje na eozinofile preko ST2 receptora. Miševi tretirani rekombinantnim solubilnim IL-33 imaju drastične patološke promene

na organima sa velikim brojem mastocita i eozinofila. Nas-taju izrazite promene na plućima i gastrointestinalnom traktu praćene eozinofilijom, splenomegalijom i povećanim serumskim nivoima IgE i IgA²⁵. Takođe, korišćenje monoklonskih anti-ST2 antitela, ST2 fuzionih proteina ili ST2 deficijentnih miševa pokazalo je smanjenje eozinofilije u sluznicama disajnih puteva, nakon infekcije sa *Shistosoma mansoni*⁵⁵. Cherry i sar.⁵⁶ u svojoj studiji potvrđuju prisustvo ST2 na eozinofilima. Oni su pokazali da IL-33 deluje na eozinofile isto tako snažno kao IL-5, indukujući produkciju proinflatornih medijatora (superoksid anjona i IL-8). Takođe, potvrđuju da IL-33 produžava „životni vek“ eozinofila.

Zbog značajne uloge mastocita, bazofila i eozinofila u alergijskim reakcijama, navedeni rezultati ukazuju na važnost IL-33 u patogenezi alergija, astme i septičnog šoka⁵³.

IL-33-ST2 signalizacija na dendritskim ćelijama

Dendritske ćelije predstavljaju familiju antigen prezentujućih ćelija sa jedinstvenom morfologijom, fenotipom i sposobnošću da aktiviraju naivne T-limfocite. Danas, postoje mnoge metode za dobijanje dendritskih ćelija *in vitro*. Uglavnom se baziraju na tretiranju ćelija koštane srži GM-CSF. U studiji Mayuzumi i sar.⁵⁷ ispitivan je potencijal 65 citokina pojedinačno da indukuju nastanak CD11c+ ćelija, od mišjih ćelija iz koštane srži. Pokazano je da IL-33 podstiče razvoj dendritskih ćelija indirektno, preko GM-CSF. Naime, značajne količine GM-CSF detektovane su u supernatantima kulture ćelija koštane srži tretiranim IL-33. Autori smatraju da bi ćelijski izvor GM-CSF mogli biti bazofili i/ili njihovi prekursori iz kostne srži. Dendritske ćelije dobijene tretmanom sa IL-33 su fenotipski i funkcionalno nezrele sa smanjenom osetljivošću na ligande TLR i smanjenim kapacitetom aktivacije naivnih T-limfocita. Razvoj CD11c+ ćelija delovanjem IL-33 blokiran je gotovo u potpunosti korišćenjem monoklonskih anti-ST2 antitela ili ST2 fuzionih proteina, što ukazuje na specifično delovanje preko ST2 receptora. Takođe, kada se primene zajedno u niskim koncentracijama, IL-33 i GM-CSF pokazuju sinergističko delovanje na razvoj CD11c+ ćelija.

Signalni put IL-33-ST2 u patološkim stanjima

Astma

Astma je heterogeno oboljenje koje karakteriše povremena reverzibilna opstrukcija i hronična inflamacija disajnih puteva, bronhijalna hiperreaktivnost i infiltracija submukoze limfocitima i eozinofilima. Hronična inflamacija igra glavnu ulogu u patogenezi astme. Inflatorni odgovor u astmi uključuje povećanje broja eozinofila, mastocita i najvažnije, Th2 limfocita. Životinjski modeli i studije na ljudima ukazuju na važnu ulogu Th2 limfocita i citokina IL-4, IL-5 i IL-13 u patogenezi ovog oboljenja. Th2 limfociti su odgovorni za inicijalni i prolongiran odgovor kod asmatičara, jer regulišu rast, diferencijaciju i regrutovanje mastocita, bazofila i eozinofila. Dakle, neprilagođen adaptivni Th2-polarizovani imunski odgovor na antigene životne sredine igra ključnu ulogu u razvoju astme. Interleukin-4 reguliše alergijsku inflama-

ciju, podsticanjem diferencijacije Th2 ćelija, sinteze IgE i povećane ekspresije IgE receptora, kao i hipersekrecije sluzi⁵⁸⁻⁶⁰. Interleukin-5 je odgovoran za eozinofilnu infiltraciju i inflamaciju disajnih puteva⁶¹. Interleukin-13 je značajan za diferencijaciju B-ćelija i indukciju promene klase Ig u IgE⁶².

Najnoviji eksperimentalni rezultati i klinička ispitivanja ukazuju da solubilni ST2 može igrati važnu ulogu u bolestima u kojima Th2 ima dominantnu ulogu. Neke studije pokazuju da davanje rekombinantnog ST2 fuzionog proteina smanjuje eozinofilnu inflamaciju disajnih puteva i suprimira produkciju IL-4 i IL-5 u mišjim modelima astme^{8, 25, 63}. Ovi podaci ukazuju da sST2 negativno reguliše Th2 posredovani imunski odgovor, suprotno ST2L. Solubilni ST2 protein može da inhibira interakciju membranski vezanog ST2 za IL-33, što dovodi do smanjenja Th2 efektorskih funkcija. Nivo ST2 u serumu kod bolesnika sa astmom koreliše sa jačinom pogoršanja astme, što ukazuje da produkcija ST2 proteina mora da se poveća da bi izazvala suzbijanje alergijske inflamacije, srazmerno težini zapaljenja disajnih puteva koje doprinose akutnim egzacerbacijama³⁵. Hayakawa i sar.³⁸ su ispitivali biološku funkciju sST2 u *in vitro* i *in vivo* modelima astme. Oni su zabeležili da sST2 suprimira aktivaciju NF-κB i produkciju Th2 citokina u IL-33 signalizaciji, što ukazuje da ova supresija vodi slabljenju alergijske inflamacije u astmi.

Kao što je već pomenuto, ST2 protein se specifično eksprimira na mastocitima i Th2 limfocitima^{1, 9, 11} i predstavlja važan efektorski molekul Th2 odgovora u nekim eksperimentalnim modelima uključujući mišji model astme. Vezivanje IL-33 za ST2 receptor aktivira NF-κB i MAPK što dovodi do produkcije Th2 citokina koji izazivaju ozbiljne patološke promene u mukozi²⁵. Interleukin-33 ima različite efekte na inflamatorne ćelije. Ovaj citokin izaziva povećanu produkciju proinflatornih i Th2 citokina u mast ćelijama i Th2 limfocitima^{25, 29, 35, 45, 64-67}, indukuje hemotaksu Th2 ćelija⁶⁷, podstiče adheziju eozinofila i bazofila, produžava opstanak eozinofila i migraciju bazofila⁶⁸⁻⁷⁰. U studijama na životinjama pokazano je da davanje IL-33 aktivira T limfocite koji proizvode IL-5, što vodi pogoršanju alergendukovano zapaljenja disajnih puteva⁷¹. Potvrđeno je da IL-33 indukcijom IL-4, IL-5, i IL-13 izaziva hiperreaktivnost disajnih puteva i peharastu hiperplaziju ćelija nezavisno od stečenog imunskog odgovora⁷². Takođe, blokada signalnog puta IL-33 korišćenjem sST2 proteina³⁸ ili ST2 plazmida⁷³ inhibira alergijsku astmu kod miševa. Liu i sar.⁷⁴ su ispitivali efekat neutrališućih antitela prema mišjem IL-33 na pulmonalnu inflamaciju u ekperimentalnom mišjem modelu astme. Oni su prvi koji su pokazali da anti-IL-33 antitela inhibiraju alergijsku inflamaciju disajnih puteva snižavanjem antigenom izazvane reakcije posredovane Th2 limfocitima. Predhodno navedeno jasno ukazuje da IL-33 igra ključnu ulogu u patogenezi astme. Bronhijalne epitelne ćelije predstavljaju potencijalni izvor IL-33 i potvrđuju ulogu plućnog tkiva u direktnoj regulaciji zapaljenskih procesa⁵³.

Arterioskleroza i oboljenja srca

Arterioskleroza je oboljenje krvnih sudova, koje karakteriše postojanje hronične inflamacije u zidovima arterija⁷⁵. U genezi arterioskleroze učestvuju urođeni i stečeni imunitet.

Makrofagi i T-limfociti infiltrišu zidove krvnih sudova i zajedno sa endotelnim ćelijama proizvode proinflamatorne citokine i faktore rasta izazivajući zapaljenski proces. Makrofagu i T-limfocitnu produkciju medijatora zapaljenja pokreće prisustvo oksidovanog LDL (ox-LDL) ^{76, 77}. Najvažniju patogenetsku ulogu u razvoju arteriosklerotičnog plaka imaju Th1 limfociti ⁷⁸⁻⁸⁰, dok se generalno smatra da Th2 limfociti imaju protektivnu ulogu u nastanku zapaljenskog procesa ^{80, 81}. Zato, svako pomeranje celularnog odgovora u pravcu Th2 verovatno ima zaštitni efekat, pa tako i sam IL-33 koji stimuliše produkciju Th2 citokina (IL-4, IL-5, IL-9, IL-13), a inhibira produkciju Th1 citokina (IFN- γ) ima zaštitnu ulogu ^{25, 31}. Takođe, pokazano je da aplikacija IL-33 u ApoE/miševima indukuje produkciju Th2 citokina (IL-4, IL-5 i IL-13), inhibira stvaranje IFN- γ i anti-ox-LDL antitela, što sve ukupno ima za posledicu: nastanak manjih arteriosklerotskih lezija u aortnom sinusu i značajno smanjenje procenta arteriosklerotskih plakova ⁷⁹. Tretiranjem ovih miševa sST2, koji kao što je ranije istaknuto vezuje IL-33 i sprečava vezivanje IL-33 za ST2L, značajno povećava nastanak i razvoj arteriosklerotskih plakova. Ipak, to verovatno nije posledica povećane infiltracije inflamatornih ćelija u zidove arterija, niti promene u nivou lipoproteina krvi, već je najverovatnije posledica povećane produkcije IFN- γ u regionalnim limfnim čvorovima nakon aplikacije sST2 ³⁹. Ćelije limfnih čvorova miševa nakon tretmana sa sST2 povećano sekretuju proinflamatorni citokin – IFN- γ . Ovi rezultati ukazuju da sST2 posredovano povećanje sekrecije IFN- γ i razvoja arterioskleroze predstavlja potencijalni pokazatelj nepovoljne prognoze kod kardiovaskularnih bolesnika sa visokim nivoom sST2 u serumu ³⁹.

Arteriosklerotske lezije uglavnom se javljaju u velikim i srednjim arterijama što može izazvati ishemične promene na srcu, mozgu ili ekstremitetima, odnosno nastanak infarkta. Kao funkcionalni ligand za IL-33 ST2L je ekspresiran na kardiomiocitima, a mehaničko opterećenje kardiomiocita i srčanih fibroblasta kao i IL-1 β i forbol estar (analize su izvedene na neonatalnim kardiomiocitima pacova) u kardiomiocitima indukuju transkripciju ST2L i sST2 ^{36, 82}. Takođe, mehaničko istezanje, angiotenzin II, i forbol estar u kardiomiocitima i srčanim fibroblastima indukuju transkripciju IL-33 ⁸². Ovako nastali IL-33 pokazuje snažno antihipertrofično dejstvo prema kardiomiocitima, jer blokira angiotenzin II i fenilefrin aktivaciju transkripcionog faktora NF- κ B. Fenilefrin aktivira transkripcioni faktor NF- κ B α na dva načina: indukcijom fosforilacije njegovog inhibitora i povećavanjem njegove nuklearne aktivnosti. Nakon prevelikih vrednosti krvnog pritiska izazvanog poprečnim suženjem aorte ST2^{-/-} miševi su imali veću hipertrofiju leve komore, fibrozu miokarda, dilataciju leve komore, a smanjenje ejekcione frakcije i manje preživljavanje u poređenju sa divljim tipom miševa. U istom eksperimentalnom modelu, dodatno ubrizgavanje rekombinantnog IL-33 je smanjivalo hipertrofiju i fibrozu srca i produžavalo preživljavanje divljeg tipa miševa, ali ne i ST2^{-/-} miševa ⁸².

Ustanovljeno je da tretman sST2 antagonizuje sposobnost IL-33 da blokira angiotenzin II i hipertrofiju kardiomiocita indukovanu fenilefrinom. Rezultati su dobijeni analizama urađenim na neonatalnim kardiomiocitima i srčanim fibroblastima pacova. Pored toga, stimulacija srčanih fibrobla-

sta sa forbol estrom, indukuje povećanu produkciju sST2 i IL-33, ali se količina nevezanog IL-33 značajno smanjuje. Ovo ukazuje da sST2 verovatno lokalno vezuje IL-33 čime se blokira aktivnost ovog citokina. Samim tim, verovatno je da je količina lokalno produkovanih supstanci najodgovornija za IL-33-posredovanu signalizaciju. Odnosno, višak sST2 u odnosu na IL-33 može biti štetan za kardiomiocite zbog svoje sposobnosti da interferira sa kardioprotektivnim efektima biohemijski aktiviranog parakrinog sistema fibroblast-kardiomiocit-IL-33/ST2L ³⁶. Različite eksperimentalne i kliničke studije pokazuju povećanje nivoa sST2 u serumu obolelih od različitih srčanih oboljenja. Prolazni porast sST2 je detektovan posle infarkta miokarda kod miševa ³⁶. Povećani nivo sST2 u serumu se registruje kod bolesnika dan nakon akutnog infarkta miokarda, kao i kod bolesnika sa teškim hroničnim srčanim oboljenjima ³⁷. Visoki bazalni nivo sST2 ukazuje na kongestivnu kardiomiopatiju i povećan i mortalitet kod bolesnika sa akutnim infarktomiokarda do 30 dana. U prvih 30 dana je najveća stopa mortaliteta bolesnika i razvoja nove kongestivne kardiomiopatije ^{83, 84}. Nedavno je pokazano da nivo sST2 u serumu akutno dekompenzovanih bolesnika sa oštećenjem srca predstavlja biohemijski marker težine bolesti. Ovo potvrđuje da je serumski nivo sST2 snažan i precizan biohemijski marker za predikciju mortaliteta kod ovih bolesnika ⁸⁵.

Endotoksički šok

Makrofagi reaguju na bakterijske produkte kao što su LPS, bakterijska ili CpG-DNK, peptidoglikan i muramidipeptid produkcijom kaskade proinflamatornih citokina, uključujući IL1, IL-6, IL-12, IL-18 i TNF- α , adhezionih molekula i inflamatornih medijatora koji posreduju u urođennoj i stečenoj imunosti. Sistemske bakterijske infekcije su okidač za disregulaciju u proizvodnji ovih molekula, koja rezultira diseminovanom intravaskularnom koagulacijom, oštećenjem brojnih organa i povećanim mortalitetom. Toksični efekti LPS *in vivo* prvenstveno se pripisuju makrofagima ⁸⁶. Aktivacija makrofaga posredovana LPS podrazumeva vezivanje LPS preko CD14 molekula za TLR4 ⁸⁷⁻⁸⁹, što aktivira NF- κ B i transkripciju odgovarajućeg gena ⁹⁰. Jasno je da se mnoštvo drugih signalnih puteva, uključujući MAPK, Erk-1/2, p38, C-jun N-terminalnu kinazu i ceramid aktivirane protein kinaze takođe aktivira vezivanjem LPS za makrofage, i da su ovi signalni putevi kritični za podsticanje i regulisanje imunskog odgovora ⁹¹.

Danas postoje indirektni dokazi da je ST2 uključen u inflamatorni odgovor na LPS. Ekspresija ST2 je detektovana na humanim monocitima nakon stimulacije LPS u *in vitro* uslovima, kao i na mišićnim i slezinskim ćelijama miševa nakon LPS injekcije ⁹². Proinflamatorni stimuli, uključujući TNF- α , IL-1 α , i IL-1 β indukuju ST2 ekspresiju na 3T3 ćelijama, a izlaganje UV zracima pokreće ekspresiju ST2 molekula na istim ćelijama, *in vivo* ⁹³.

Solubilni ST2 inhibira proinflamatornu funkciju makrofaga. Dodavanje sST2 miševima sa LPS indukovanim šokom značajno smanjuje mortalitet i snižava IL-6, IL-12 i TNF u serumu. Jasno je pokazano da sST2 smanjuje sintezu proteina i ekspresiju gena za TNF- α , IL-1 i IL-6 kod alveolarnih

makrofaga miševa². Antitela ST2-IgG u krvi, koja predstavljaju efikasan surogat ST2, uspešno blokiraju LPS-indukovani šok i produkciju proinflammatoryh citokina, *in vivo*⁶. Nasuprot tome antitela anti-ST2, neutrališu efekat sST2, povećavajući LPS-posredovanu smrtnost i produkciju proinflammatoryh citokina, *in vivo*. Još jedna studija⁴ potvrđuje da sST2 ima veoma važnu ulogu u kontrolisanju endotoksičnog šoka, objašnjavajući je, takođe, preko aktivacije makrofaga i negativne povratne sprege.

Anafilaktički šok

Anafilaktički šok predstavlja sistemski i najteži oblik prvog tipa preosetljivosti (rana preosetljivost) izazvan masivnom degranulacijom mastocita, nakon ponovnog susreta sa određenim antigenom. Mehanizam razvoja rane preosetljivosti podrazumeva stvaranje IgE antitela u odgovoru na antigen, vezivanje IgE za Fc receptore mastocita, unakrsno vezivanje IgE sa antigenom i oslobađanje mastocitnih medijatora. Pushparaj i sar.⁴⁷ pokazali su da IL-33 indukuje anafilaktički šok kod IgE-senzibilisanih miševa, što je praćeno snižavanjem telesne temperature i porastom serumskog nivoa histamina, raznih citokina i hemokina kao i infiltracijom leukocita u plućno tkivo sa sledstvenom zapaljenskom reakcijom. Aplikacija anti-IL-33 antitela zaustavlja razvoj bolesti. Isti autori su detektovali povišene vrednosti IL-33 u serumu bolesnika sa anafilaktičkim šokom, kao i povećanje količine iRNK za IL-33 u kožnim promenama bolesnika sa atopij-

skim dermatitisom. Dokazali su da je mehanizam dejstva IL-33 direktna indukcija degranulacije IgE-senzibilisanih mastocita, preko ST2 receptora, što je praćeno oslobađanjem histamina, proteaza, proinflammatoryh citokina kao i *de novo* sintezom metaboličkih produkata arahidonske kiseline: prostaglandina i leukotrijena⁴⁷.

Zaključak

Interleukin-33 predstavlja kostimulatorni faktor nespecifične imunosti koji vezujući se za ST2 receptor indukuje prevashodno Th2 imunski odgovor, ali pod određenim okolnostima može da pokrene i Th1 imunski odgovor. Signalni put IL-33-ST2 predstavlja ubikvitarni pojačivač imunskog odgovora, čija polarizacija zavisi od mikrosredine (na primer od prisustva IL-12). Takođe, manipulisanje signalnim putem IL-33-ST2 bilo monoklonskim anti-ST2 antitelima, bilo ST2 fuzionim proteinima ili monoklonskim anti-IL-33 antitelima može da predstavlja nov terapijski pristup u lečenju alergijskih zapaljenskih reakcija u kojima nekoliko tipova ćelija (uključujući mastocite, eozinofile, Th2 limfocite) igra značajnu ulogu.

Zahvalnost

Želimo posebno da se zahvalimo Milanu Milojeviću na tehničkoj podršci.

L I T E R A T U R A

- Bergers G, Reikerstorfer A, Braselmann S, Graninger P, Busslinger M. Alternative promoter usage of the Fos-responsive gene Fit-1 generates mRNA isoforms coding for either secreted or membrane-bound proteins related to the IL-1 receptor. *EMBO J* 1994; 13(5): 1176–88.
- Trajković V, Sweet MJ, Xu D. T1/ST2 – an IL-1 receptor-like modulator of immune responses. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004; 15(2–3): 87–95.
- Sweet MJ, Leung BP, Kang G, Sogaard M, Schulz K, Trajković V, et al. A novel pathway regulating lipopolysaccharide-induced shock by ST2/T1 via inhibition of Toll-like receptor 4 expression. *J Immunol* 2001; 166(11): 6633–9.
- Brint EK, Xu D, Liu H, Dunne A, McKenzie AN, O'Neill LA, et al. ST2 is an inhibitor of interleukin 1 receptor and Toll-like receptor 4 signaling and maintains endotoxin tolerance. *Nat Immunol* 2004; 5(4): 373–9.
- Klemenz R, Hoffman S, Werenskiold AK. Serum and oncoprotein-mediated induction of a gene with sequence similarity to the gene encoding carcinoembryonic antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(15): 5708–12.
- Tago K, Noda T, Hayakawa M, Inahana H, Yanagisawa K, Yashiro T, et al. Tissue distribution and subcellular localization of a variant form of the human ST2 gene product, ST2V. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285(5): 1377–83.
- Tominaga S. A putative protein of growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptors. *FEBS Lett* 1989; 258(2): 301–4.
- Löhning M, Stroebmann A, Coyle AJ, Grogan JL, Lin S, Gutierrez-Ramos JC, et al. T1/ST2 is preferentially expressed on murine Th2 cells, independent of interleukin 4, interleukin 5, and interleukin 10, and important for Th2 effector function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6930–5.
- Gächter T, Werenskiold AK, Klemenz R. Transcription of the interleukin-1 receptor-related T1 gene is initiated at different promoters in mast cells and fibroblasts. *J Biol Chem* 1996; 271(1): 124–9.
- Lecart S, Lecoite N, Subramaniam A, Alkan S, Ni D, Chen R, et al. Activated, but not resting human Th2 cells, in contrast to Th1 and T regulatory cells, produce soluble ST2 and express low levels of ST2L at the cell surface. *Eur J Immunol* 2002; 32(10): 2979–87.
- Pecarić-Petković T, Didichenko SA, Kaempfer S, Spiegl N, Dabinden CA. Human basophils and eosinophils are the direct target leukocytes of the novel IL-1 family member IL-33. *Blood* 2009; 113(7): 1526–34.
- Gayle MA, Slack JL, Bonnert TP, Renshaw BR, Sonoda G, Taguchi T, et al. Cloning of a putative ligand for the T1/ST2 receptor. *J Biol Chem* 1996; 271: 5784–9.
- Kumar S, Minnich MD, Young PR. ST2/T1 protein functionally binds to two secreted proteins from Balb/c 3T3 and human umbilical vein endothelial cells but does not bind interleukin 1. *J Biol Chem* 1995; 270(46): 27905–13.
- Yanagisawa K, Naito Y, Kuroiwa K, Arai T, Furukawa Y, Tomizuka H, et al. The expression of ST2 gene in helper T cells and the binding of ST2 protein to myeloma-derived RPMI8226 cells. *J Biochem* 1997; 121(1): 95–103.
- Löhning M, Grogan JL, Coyle AJ, Yazdanbakhsh M, Meisel C, Gutierrez-Ramos JC, et al. T1/ST2 expression is enhanced on CD4+ T cells from schistosome egg-induced granulomas: analysis of Th cell cytokine coexpression *ex vivo*. *J Immunol* 1999; 162(7): 3882–9.

16. Dale M, Nicklen MJ. Interleukin-1 receptor cluster: gene organization of IL1R2, IL1R1, IL1RL2 (IL-1Rrp2), IL1RL1 (T1/ST2) and IL18R1 (IL-1Rrp) on human chromosome 2q. *Genomics* 1999; 57(1): 177–9.
17. Carter RW, Sweet MJ, Xu D, Klemenz R, Liew FY, Chan WL. Regulation of ST2L expression on T helper (Th) type 2 cells. *Eur J Immunol* 2001; 31(10): 2979–85.
18. Meisel C, Bonhagen K, Lobning M, Coyle AJ, Gutierrez-Ramos JC, Radbruch A, et al. Regulation and function of T1/ST2 expression on CD4+ T cells: induction of type 2 cytokine production by T1/ST2 cross-linking. *J Immunol* 2001; 166(5): 3143–50.
19. Xu D, Chan WL, Leung BP, Hunter D, Schulz K, Carter RW, et al. Selective expression and functions of interleukin 18 receptor on T helper (Th) type 1 but not Th2 cells. *J Exp Med* 1998; 188(8): 1485–92.
20. Walz G, Matthews S, Kendall S, Gutierrez-Ramos JC, Coyle AJ, Openshaw PJ, et al. Inhibition of T1/ST2 during respiratory syncytial virus infection prevents T helper cell type 2 (Th2)- but not Th1-driven immunopathology. *J Exp Med* 2001; 193(7): 785–92.
21. Mensab-Brown E, Shabin A, Parekh K, Hakim AA, Shamisi MA, Hsu DK, et al. Functional capacity of macrophages determines the induction of type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1084: 49–57.
22. Mensab-Brown EP, Shabin A, Al-Shamisi M, Wei X, Lukic ML. IL-23 leads to diabetes induction after subdiabetogenic treatment with multiple low doses of streptozotocin. *Eur J Immunol* 2006; 36(1): 216–23.
23. Zdravkovic N, Shabin A, Arsenijevic N, Lukic ML, Mensab-Brown EP. Regulatory T cells and ST2 signaling control diabetes induction with multiple low doses of streptozotocin. *Mol Immunol* 2009; 47(1): 28–36.
24. Turnquist HR, Sumpter TL, Tsung A, Zaborchak AF, Nakao A, Nau GJ, et al. IL-1beta-driven ST2L expression promotes maturation resistance in rapamycin-conditioned dendritic cells. *J Immunol* 2008; 181(1): 62–72.
25. Schmitz J, Onyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23(5): 479–90.
26. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L, et al. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(1): 282–7.
27. Kopf M, Le Gros M, Bachmann M, Lamers MC, Bluethmann H, Kobler G. Disruption of the murine IL-4 gene blocks Th2 cytokine response. *Nature* 1993; 362(6417): 245–8.
28. Mousion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One* 2008; 3(10): e3331.
29. Ali S, Huber M, Kolwe C, Bischoff SC, Falk W, Martin MU. IL-1 receptor accessory protein is essential for IL-33-induced activation of T lymphocytes and mast cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(47): 18660–5.
30. Chackerian AA, Oldham ER, Murphy EE, Schmitz J, Pflanz S, Kastelein RA. IL-1 receptor accessory protein and ST2 comprise the IL-33 receptor complex. *J Immunol* 2007; 179(4): 2551–5.
31. Humphreys NE, Xu D, Hepworth MR, Liew FY, Grenis RK. IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes. *J Immunol* 2008; 180(4): 2443–9.
32. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 2008; 20(6): 791–800.
33. Huang X, Du W, Barrett RP, Hazlett LD. ST2 is essential for Th2 responsiveness and resistance to pseudomonas aeruginosa keratitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48(10): 4626–33.
34. Osbikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. ST2 protein induced by inflammatory stimuli can modulate acute lung inflammation. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 299(1): 18–24.
35. Osbikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwabana H, Yanagisawa K, Ohno S, et al. Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(2): 277–81.
36. Weinberg EO, Shimp M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD, et al. Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation* 2002; 106(23): 2961–6.
37. Weinberg EO, Shimp M, Hurwitz S, Tomiga S, Rouleau J, Lee RT. Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation* 2003; 107(5): 721–6.
38. Hayakawa H, Hayakawa M, Kume A, Tominaga S. Soluble ST2 blocks Interleukin-33 signaling in allergic airway inflammation. *J Biol Chem* 2007; 282(36): 26369–80.
39. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 2008; 205(2): 339–46.
40. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BRP, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2- type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol* 2008; 20(8): 1019–30.
41. Kronenberg M, Gapin L. The unconventional lifestyle of NKT cells. *Nat Rev Immunol* 2007; 7(8): 557–68.
42. Bendelac A, Savage PB, Teyton L. The biology of NKT cells. *Annu Rev Immunol* 2007; 25: 297–336.
43. Bourgeois E, Van LP, Samson M, Diem S, Barra A, Roga S, et al. The pro-Th2 cytokine IL-33 directly interacts with invariant NKT and NK cells to induce IFN-gamma production. *Eur J Immunol* 2009; 39(4): 1046–55.
44. Moritz DR, Rodewald HR, Gheyselinck J, Klemenz R. The IL-1 receptor-related T1 antigen is expressed on immature and mature mast cells and on fetal blood mast cell progenitors. *J Immunol* 1998; 161(9): 4866–74.
45. Allakhverdi Z, Smith DE, Comeau MR, Delespesse G. Cutting edge: The ST2 ligand IL-33 potently activates and drives maturation of human mast cells. *J Immunol* 2007; 179(4): 2051–4.
46. Iikura M, Suto H, Kajimura N, Oboki K, Okayama Y, Saito H, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest* 2007; 87(10): 971–8.
47. Pushparaj PN, Tay HK, H'ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106(24): 9773–8.
48. Falcone FH, Haas H, Gibbs BF. The human basophil: a new appreciation of its role in immune responses. *Blood* 2000; 96(13): 4028–38.
49. Marone G, Triggiani M, de Paulis A. Mast cells and basophils: friends as well as foes in bronchial asthma? *Trends Immunol* 2005; 26(1): 25–38.
50. Yanagihara Y, Kajimura K, Basaki Y, Ikezawa K, Ebisawa M, Ra C, et al. Cultured basophils but not cultured mast cells induce human IgE synthesis in B cells after immunologic stimulation. *Clin Exp Immunol* 1998; 111(1): 136–43.
51. Macfarlane AJ, Kon OM, Smith SJ, Zeibecoglou K, Khan LN, Barata LT, et al. Basophils, eosinophils, and mast cells in atopic and nonatopic asthma and in late phase allergic reactions in the lung and skin. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105 (1 Pt 1): 99–107.
52. Bloemen K, Verstraelen S, Van Den Heuvel R, Witters H, Nelissen I, Schoeters G. The allergic cascade: review of the most important molecules in the asthmatic lung. *Immunol Lett* 2007; 113(1): 6–18.

53. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated function of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nat Rev Immunol* 2010; 10(2): 109–10.
54. Kita H, Adolphson CR, Gleich GJ. Biology of eosinophils. In: *Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER*, editors. *Middleton's allergy principles and practice*. 6th ed. Philadelphia (PA): Mosby-Year Book, Inc; 2003. p. 305–32.
55. Townsend MJ, Fallon PG, Matthews DJ, Jolin HE, McKenzie AN. T1/ST2-deficient mice demonstrate the importance of T1/ST2 in developing primary T helper cell type 2 responses. *J Exp Med* 2000; 191(6): 1069–76.
56. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1484–90.
57. Mayuzumi N, Matsushima H, Takashima A. IL-33 promotes DC development in BM culture by triggering GM-CSF production. *Eur J Immunol* 2009; 39(12): 3331–42.
58. Seder RA, Paul WE, Davis MM, Fazekas de St Groth B. The presence of interleukin 4 during in vitro priming determines the lymphokine-producing potential of CD4+ T cells from T cell receptor transgenic mice. *J Exp Med* 1992; 176(4): 1091–8.
59. Pawankar R, Okuda M, Yssel H, Okumura K, Ra C. Nasal mast cells in perennial allergic rhinitis exhibit increased expression of the Fc epsilonRI, CD40L, IL-4, and IL-13, and can induce IgE synthesis in B cells. *J Clin Invest* 1997; 99(7): 1492–9.
60. Dabbagh K, Takeyama K, Lee HM, Ueki IF, Lausier JA, Nadel JA. IL-4 induces mucin gene expression and goblet cell metaplasia in vitro and in vivo. *J Immunol* 1999; 162(10): 6233–7.
61. Foster PS, Hogan SP, Ramsay AJ, Matthaei KI, Young IG. Interleukin 5 deficiency abolishes eosinophilia, airways hyperreactivity, and lung damage in a mouse asthma model. *J Exp Med* 1996; 183(1): 195–201.
62. Cocks BG, de Waal Malefyt R, Galizzi JP, de Vries JE, Aversa G. IL-13 induces proliferation and differentiation of human B cells activated by the CD40 ligand. *Int Immunol* 1993; 5(6): 657–63.
63. Coyle AJ, Lloyd C, Tian J, Nguyen T, Eriksson C, Wang L, et al. Crucial role of the interleukin 1 receptor family member T1/ST2 in T helper cell type 2-mediated lung mucosal immune responses. *J Exp Med* 1990; 190(7): 895–902.
64. Iikura M, Suto H, Kajiwara N, Oboki K, Ohno T, Okayama Y, et al. IL-33 can promote survival, adhesion and cytokine production in human mast cells. *Lab Invest* 2007; 87(10): 971–8.
65. Ho LH, Ohno T, Oboki K, Kajiwara N, Suto H, Iikura M, et al. IL-33 induces IL-13 production by mouse mast cells independently of IgE-Fc epsilonRI signals. *J Leukoc Biol* 2007; 82(6): 1481–90.
66. Moulin D, Donzé O, Talbot-Ayer D, Mézin F, Palmer G, Gabay C. Interleukin (IL)-33 induces the release of pro-inflammatory mediators by mast cells. *Cytokine* 2007; 40(3): 216–25.
67. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *Eur J Immunol* 2007; 37(10): 2779–86.
68. Suzuki K, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiyama A, et al. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. *J Immunol* 2008; 181(9): 5981–9.
69. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potently activates human eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(6): 1484–90.
70. Suzuki K, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, et al. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. *Lab Invest* 2008; 88(11): 1245–53.
71. Kuronska-Stolarska M, Kevin P, Murphy G, Russo RC, Stolarski B, Garcia CC, et al. IL-33 induces antigen-specific IL-5+ T cells and promotes allergic-induced airway inflammation independent of IL-4. *J Immunol* 2008; 181(7): 4780–90.
72. Kondo Y, Yoshimoto T, Yasuda K, Futatsugi-Yumikura S, Morimoto M, Hayashi N, et al. Administration of IL-33 induces airway hyperresponsiveness and goblet cell hyperplasia in the lungs in the absence of adaptive immune system. *Int Immunol* 2008; 20(6): 791–800.
73. Oshikawa K, Yanagisawa K, Tominaga S, Sugiyama Y. Expression and function of the ST2 gene in a murine model of allergic airway inflammation. *Clin Exp Allergy* 2002; 32(10): 1520–6.
74. Liu X, Li M, Wu Y, Zhou Y, Zeng L, Huang T. Anti-IL-33 antibody treatment inhibits airway inflammation in a murine model of allergic asthma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009; 386(1): 181–5.
75. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(7): 508–19.
76. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995; 92(9): 3893–7.
77. Jonasson L, Holm J, Skalli O, Bondjers G, Hansson GK. Regional accumulations of T cells, macrophages, and smooth muscle cells in the human atherosclerotic plaque. *Arteriosclerosis* 1986; 6(2): 131–8.
78. Zhou X, Nicoletti A, Elhage R, Hansson GK. Transfer of CD4(+) T cells aggravates atherosclerosis in immunodeficient apolipoprotein E knockout mice. *Circulation* 2000; 102(24): 2919–22.
79. Gupta S, Pablo AM, Jiang X, Wang N, Tall AR, Schindler C. IFN-gamma potentiates atherosclerosis in ApoE knock-out mice. *J Clin Invest* 1997; 99(11): 2752–61.
80. Buono C, Binder CJ, Stavrakis G, Witztum JL, Glimcher LH, Lichtman AH. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102(5): 1596–601.
81. Binder CJ, Hartvigsen K, Chang MK, Miller M, Broide D, Palinski W, et al. IL-5 links adaptive and natural immunity specific for epitopes of oxidized LDL and protects from atherosclerosis. *J Clin Invest* 2004; 114(3): 427–37.
82. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest* 2007; 117(6): 1538–49.
83. Shimp M, Morrow DA, Weinberg EO, Sabatine MS, Murphy SA, Antman EM, et al. Serum levels of the interleukin-1 receptor family member ST2 predict mortality and clinical outcome in acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109(18): 2186–90.
84. Sabatine MS, Morrow DA, Higgins LJ, MacGillivray C, Guo W, Bode C, et al. Complementary roles for biomarkers of biomechanical strain ST2 and N-terminal pro-hormone B-type natriuretic peptide in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117(15): 1936–44.
85. Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL Jr. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52(18): 1458–65.
86. Freudenberg MA, Keppler D, Galanos C. Requirement for lipopolysaccharide-responsive macrophages in galactosamine-induced sensitization to endotoxin. *Infect Immun* 1986; 51(3): 891–5.
87. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, et al. Defective LPS signaling in C3H/HeJ and C57BL/10ScCr mice: mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282(5396): 2085–8.
88. Qureshi ST, Lariviere L, Leveque G, Clermont S, Moore KJ, Gros O, et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in Toll-like receptor 4 (Tlr4). *J Exp Med* 1999; 189(4): 615–25.

89. *Hoshino K, Takeuchi O, Kawai T, Sanjo H, Ogawa T, Takeda Y, et al.* Cutting edge: Toll-like receptor 4 (TLR4)-deficient mice are hyporesponsive to lipopolysaccharide: evidence for TLR4 as the Lps gene product. *J Immunol* 1999; 162(7): 3749–52.
90. *Kopp EB, Medzhitov R.* The Toll-receptor family and control of innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1999; 11(1): 13–8.
91. *Sweet MJ, Hume DA.* Endotoxin signal transduction in macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60(1): 8–26.
92. *Saccani S, Polentarutti N, Penton-Rol G, Sims JE, Mantovani A.* Divergent effects of LPS on expression of IL-1 receptor family members in mononuclear phagocytes in vitro and in vivo. *Cytokine* 1998; 10(10): 773–80.
93. *Kumar S, Tzimas MN, Grisvold DE and Young PR.* Expression of ST2, an interleukin-1 receptor homologue, is induced by pro-inflammatory stimuli. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 235(3): 474–8.

Primljen 14. IV 2010.
Revidiran 19. VII 2010.
Prihvaćen 27. VII 2010.



Prikaz bolesnika sa dugotrajnom remisijom reumatoidnog artritisa posle jednog ciklusa rituksimaba

The long-term remission of rheumatoid arthritis with a single cycle of rituximab

Branislava Glišić, Bojana Knežević

Vojnomedicinska akademija, Klinika za reumatologiju i kliničku imunologiju,
Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Rituksimab selektivno deluje na CD20+ B-ćelije i sprečava oštećenje zglobova kod bolesnika sa reumatoidnim artritismom. Potpuna remisija bolesti duža od jedne godine postiže se kod malog broja bolesnika posle jednog ciklusa terapije rituksimabom. Prikazana je bolesnica koja je bila rezistentna na konvencionalnu terapiju, a kod koje je jednim ciklusom rituksimaba postignuta dugotrajna remisija. **Prikaz bolesnika.** Kod bolesnice, stare 78 godina, dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa postavljena je 2001. godine. Bolest je, i pored konvencionalne terapije, sve vreme bila aktivna. Februara 2007. godine bolesnica je primila dve infuzije od 1 000 mg rituksimaba u razmaku od dve sedmice. Nastavila je da uzima metotreksat 10 mg nedeljno i prednizolon 5 mg dnevno. Kontrolisana je svakih mesec dana. Nakon tri meseca bolest je bila u remisiji. Do recidiva artritisa došlo je decembra 2009. Godine, kada je primila drugi ciklus terapije. **Zaključak.** Primer naše bolesnice pokazuje da je rituksimab efikasan u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritismom i da remisija posle samo jednog ciklusa može biti dugotrajna.

Gljučne reči:

arthritis, reumatoidni; antitela, monoklonska; lečenje, ishod; remisija, indukcija.

Abstract

Introduction. Rituximab selectively targets CD20+ B cells and presumably protects joints in rheumatoid arthritis. Complete remissions after a single treatment with rituximab, in some cases for longer than 1 year, are observed in only the minority of patients. We reported a patient suffering from refractory rheumatoid arthritis who responded to rituximab with sustained remission. **Case report.** A 78-year-old woman was diagnosed with seropositive rheumatoid arthritis in 2001. The disease remained active despite conventional disease modifying drugs. In February 2007 the disease was highly active. Two infusions of rituximab 1 000 mg on days 1 and 15 were performed. Concomitant treatment consisted of methotrexate 10 mg/week and prednisolone 5 mg/day. The patients were assessed every month after receiving rituximab. Remission was achieved three months later. The patient was retreated with a second cycle of rituximab in December 2009 due to arthritic flare. **Conclusion.** This case report showed that the rituximab treatment was feasible and led to a clinically relevant and long lasting improvement in disease activity.

Key words:

arthritis, rheumatoid; antibodies, monoclonal; treatment outcome; remission induction.

Uvod

Primena anti CD20 monoklonskih antitela (rituksimab), kao monoterapije ili u kombinaciji sa ciklofosfamidom i/ili kortikosteroidima, u lečenju reumatoidnog artritisa počela je 1998. godine¹. Rituksimab selektivno deluje na B ćelije, uključujući i reumatoid-faktor pozitivne. Kratkotrajna efikasnost i bezbednost, kao i efikasnost i bezbednost ponovljenog davanja rituksimaba potvrđeni su multicentričnim, randomizovanim, placebo-kontrolisanim studijama²⁻⁶. Rezultati ovih studija pokazuju da je rituksimab u kombinaciji sa metotreksatom efikasan i bezbedan u lečenju bolesnika sa reumatoidnim artritismom koji nisu reagovali ili nisu tolerisali inhibitore

faktora nekroze tumora (TNF). Manje je podataka o efikasnosti i bezbednosti rituksimaba kod bolesnika koji prethodno nisu primali blokatore TNF. Cilj našeg rada bio je da se prikaže bolesnica, koja nije primala blokatore TNF, kod koje je postignuta dugotrajna remisija reumatoidnog artritisa primenom jednog ciklusa rituksimaba.

Prikaz bolesnika

Prikazana je bolesnica, stara 78 godina, kojoj je dijagnoza seropozitivnog reumatoidnog artritisa postavljena u martu 2001. Lečenje je započeto malim dozama kortikosteroida i 10 mg metotreksata nedeljno. Doza metotreksata

povećana je do 15 mg nedeljno. Veće doze bolesnica nije tolerisala. U decembru 2001, zbog održavanja visoke aktivnosti bolesti, u terapiju je uz metotreksat uveden i sulfasalazin u dozi od 2 g dnevno. Zbog održavanja visoke aktivnosti bolesti u aprilu 2006. u terapiju je, umesto sulfasalazina, uveden leflunomid u dozi od 20 mg dnevno. U februaru 2007. godine bolesnica je imala 23 bolna i otečena zglobova, uz višečasovnu jutarnju ukočenost. Brzina sedimentacije eritrocita (SE) iznosila je 57 mm/h, koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) 23,10 mg/L, reumatoidnog faktora (RF) 29 IU/mL, antitela na cirkulišući citrulirani peptid (anti CCP antitela) 70 IU/mL, imunoglobulina G (IgG) 8,85 g/L, IgA 2,25 g/L, IgM 1,13 g/L. Vrednost leukocita (Le) bila je $7,22 \times 10^9/L$, a limfocita (Ly) $1,38 \times 10^9/L$. Na vizuelnoj analognoj skali (VAS) bolesnica je dala ocenu 61 mm. Skor aktivnosti bolesti (the *Disease Activity Score* – DAS28) iznosio je 7,23. Funkcionalni status bio je umereno narušen po Upitniku o proceni zdravstvenog stanja *Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI) = 1,25). S obzirom na to da se održavala visoka aktivnost bolesti, odlučeno je da se započne lečenje „biološkom“ terapijom. U razmaku od dve sedmice bolesnica je primila infuziju od 1 000 mg rituksimaba. U toku infuzije prolazno je imala gušobolju. Prva tri meseca bolesnica je praćena u mesečnim intervalima, a zatim tromesečno. Sve vreme je uzimala 10 mg metotrek-sata nedeljno, uz 4 mg metilprednizolona dnevno. Efekti rituksimaba prikazani su u tabeli 1. Nakon četiri sedmice bolesnica je imala tri bolna zglobova; nijedan zglob nije bio otečen; SE iznosila je 34 mm/h, koncentracija CRP bila je 3,17 mg/L; RF bio je negativan. Koncentracija anti CCP antitela nije se bitno promenila (tabela 1). Na VAS bolesni-

ponovo je bio pozitivan u koncentraciji od 24,7 IU/mL. Koncentracija anti CCP antitela bila je bez bitne promene. Na VAS skali bolesnica je dala ocenu 5 mm. Bolest je bila u remisiji (DAS28 = 2,4), a funkcionalni status je bio blago narušen (HAQ-DI = 0,7). Posle šest meseci od infuzije bolesnica je i dalje bila bez artritisa, SE je iznosila 30 mm/h, CRP 3 mg/L, Le $5,26 \times 10^9/L$, Ly $1,15 \times 10^9/L$, IgG 9,14 g/L, IgA 2,40 g/L, IgM 1,22 g/L, RF negativan, a anti CCP antitela 60 IU/mL. Na VAS skali bolesnica je dala ocenu 0 mm. Održavala se remisija bolesti (DAS28 = 2,38). Funkcionalni status bio je minimalno narušen (HAQ-DI = 0,2). U septembru 2009. godine, 2,5 godine nakon infuzije rituksimaba, bolesnica je bila bez tegoba. U tada urađenim laboratorijskim analizama SE je iznosila 39 mm/h, CRP 30 mg/L, Le $6,93 \times 10^9/L$, Ly $1,39 \times 10^9/L$, IgG 8,79 g/L, IgA 2,44 g/L, IgM 1,23 g/L, RF 61 IU/mL, anti CCP 80 IU/mL. U novembru 2009. godine došlo je do recidiva bolesti. Pri pregledu je konstatovano 24 bolna i 22 otečena zglobova. Bolesnica se žalila na višečasovnu jutarnju ukočenost, a na VAS dala je ocenu 70 mm. U laboratorijskim analizama registrovana je SE 30, CRP 14,80 mg/L. Na osnovu vrednosti DAS28 = 7,42 zaključeno je da je bolest visokoaktivna i odlučeno da se primeni drugi kurs rituksimaba. Prvu dozu drugog kursa bolesnica je primila početkom decembra 2009. godine, 34 meseca nakon prvog ciklusa.

Diskusija

Rezultati studija SERENE i DANCER potvrđuju da se rituksimab uspešno i bezbedno može primeniti i kod bolesnika koji prethodno nisu lečeni drugim biološkim lekovima^{7,8}.

Tabela 1
Promena kliničkih i biohumoralnih parametara aktivnosti reumatoidnog artritisa nakon primene rituksimaba

Parametar	Vrednosti			
	Pre terapije	Posle 3 meseca	Posle 6 meseci	Posle 30 meseci
Bolni zglobovi (n)	23	0	0	1
Otečeni zglobovi (n)	23	0	0	0
Vizuelna analogna skala (mm)	61	5	0	10
Sedimentacija (mm/h)	57	31	30	39
C-reaktivni protein (mg/L)	23,10	3	3	30
DAS28	7,23	2,4	2,38	3,4
HAQ – DI	2	0,7	0,2	0,2
Reumatoidni faktor (IU/mL)	29	24,7	0	61,3
Anti CCP (IU/mL)	70	75	60	80
Leukociti ($\times 10^9/L$)	7,72	6,82	5,26	6,93
Limfociti ($\times 10^9/L$)	1,38	1,26	1,15	1,39
Skor imunoglobulini, sukcesivno (IgG; IgA; IgM (g/L))	8,85; 2,25; 1,13	8,71; 2,57; 1,24	9,14; 2,40; 1,22	8,79; 2,44; 1,23

DAS28 – skor aktivnosti bolesti;

HAQ-DI – Upitnik o proceni zdravstvenog stanja, anti CCP antitela na cirkulišući citrulirani peptid

ca je dala ocenu 25 mm. Bolest je bila umereno aktivna (DAS28 = 3,79). Posle osam sedmica održavala se minimalna aktivnost bolesti (DAS28 = 2,99). Tri meseca nakon infuzije rituksimaba bolesnica nije imala bolne niti otečene zglobove, nije imala jutarnju ukočenost, SE je iznosila 31 mm/h, a CRP bio je 3 mg/L. Vrednost Le bila je $6,82 \times 10^9/L$, a Ly $1,26 \times 10^9/L$. Koncentracija IgG iznosila je 8,71 g/L, IgA 2,57 g/L, a IgM 1,24 g/L. Reumatoidni faktor

Do sada, opisani su retki slučajevi bolesnika sa reumatoidnim artritisom kod kojih je remisija bolesti trajala duže od godinu dana⁹. Kod prikazane bolesnice rituksimab je bio prvi biološki lek koji je primila. Nakon 24 nedelje od primene leka bolest je bila u remisiji. Efekat terapije se ispoljavao postepeno, što je u skladu sa rezultatima kontrolisanih studija i iskustvom drugih autora^{10,11}. To je redak slučaj remisije reumatoidnog artritisa koja se, nakon primene rituksimaba,

održavala duže od godinu dana. U reumatoidnom artritisu, ali i drugim autoimunskim bolestima, dobro je dokumentovano da deplecija B Ly traje 6–9 meseci i da se sa normalizovanjem njihovog broja povećava aktivnost bolesti. U grupi bolesnika koju su analizirali Popa i sar.¹² pozitivan efekat rituksimaba trajao je prosečno 15 meseci, a prosečno vreme do retreatmana bilo je 20 meseci. Roll i sar.¹³ analizirali su grupu od 17 bolesnika koji su primili rituksimab. Recidiv bolesti javio se između 6 i 10 meseci kod 50% bolesnika. McGonagle i sar.¹⁴ objavili su da je prosečno vreme do ponovne terapije 13 (7–27) meseci. Slične podatke objavili su i drugi autori. Kod bolesnika koje su pratili Jois i sar.¹⁵ ponovne terapije primenjene su posle 6–18 meseci. Prosečno vreme do pojave recidiva bolesti i retreatmana rituksimabom kod bolesnika koje su analizirali Valleala i sar.¹¹ i Assous i sar.¹⁶ iznosilo je 9 (6–24) meseci.

Analize suppopulacija B Ly kod bolesnika koji su primili rituksimab i nisu reagovali na terapiju ili su imali rani recidiv pokazuju da je kod njih populacija IgD+, CD27+ memorijskih B Ly značajno brojnija¹³. Takođe, utvrđeno je da kod bolesnika koji ne reaguju na lek deplecija CD20 B Ly nije kompletna. Bolesnici kod kojih nije došlo do deplecije imaju veći broj preplazmocitnih i memorijskih B Ly. Kod prikazane bolesnice nije određivana suppopulacija B Ly pre i

nakon primene leka. Praćenjem broja Le i Ly, kao i koncentracije imunoglobulina nije zabeležena njihova bitna promena. Praćenjem koncentracija RF i anti-CCP antitela zabeleženo je smanjenje koncentracije RF do njegovog potpunog odsustva, 6 meseci nakon primene leka. Takav nalaz je indirektno ukazivao na depleciju RF pozitivnih B-ćelija. Značajan porast koncentracije RF kod prikazane bolesnice zabeležen je u septembru 2009. godine, što je indirektno ukazivalo na porast broja RF pozitivnih B Ly i mogući skori recidiv bolesti. Do recidiva bolesti došlo je dva meseca kasnije.

Roll i sar.¹³ u svom istraživanju pokazali su da je C-reaktivni protein dobar prediktor dužine trajanja remisije postignute rituksimabom, pored broja memorijskih B ćelija. Visoke koncentracije su prediktori ranog relapsa bolesti. U slučaju naše bolesnice koncentracija CRP pre primene rituksimaba bila je umereno povišena.

Zaključak

Iz našeg iskustva možemo zaključiti da je rituksimab efikasan i bezbedan u lečenju reumatoidnog artritisa. Remisija bolesti može biti dugotrajna kod seropozitivnih bolesnika sa umereno izraženim biohumoralnim zapaljenskim sindromom.

L I T E R A T U R A

1. Edwards JC, Cambridge G. Sustained improvement in rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40(2): 205–11.
2. Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G. Clinical outcome in 22 patients with rheumatoid arthritis treated with B lymphocyte depletion. *Ann Rheum Dis* 2002; 61(10): 883–8.
3. Edwards JC, Szczechanski L, Szczechinski J, Filipowicz-Sosnowska A, Emery P, Close DR, et al. Efficacy of B cell targeted therapy with Rituximab in rheumatoid arthritis. *New Eng J Med* 2004; 350(25): 2572–81.
4. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis Rheum* 2006; 54(9): 2793–806.
5. Quartuccio L, Lombardi S, Fabris M, Masolini P, Saracco M, Pellerito R, et al. Long-term effects of rituximab in rheumatoid arthritis: clinical, biologic, and pharmacogenetic aspects. *Ann N Y Acad Sci* 2009; 1173: 692–700.
6. Keystone E, Fleischmann RM, Emery P, Chubrick A, Dougados M, Baldassare AR, et al. Long-term efficacy and safety of a repeat treatment course of rituximab in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to one or more TNF inhibitors. *Arthritis Rheum* 2006; 54 (Suppl): S328.
7. Emery P, Rigby WF, Combe B, Latinis K, Szczechanski LJ, Roschmann RA, et al. Efficacy and safety of rituximab (RTX) as first line biologic therapy in patients with active rheumatoid arthritis. Results of a phase III randomized, controlled study (SERENE) [abstract]. *Arthritis Rheum* 2008; Suppl 58: S302.
8. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Ramos-Remus C, Gomez-Reino JJ, et al. Rituximab in rheumatoid arthritis: a double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:abstract 1917.
9. Edwards JC, Leandro MJ, Cambridge G. B lymphocyte depletion therapy with rituximab in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(2): 393–403, viii.
10. Tsiakalos AP, Argonstidis NK, Montsoopoulos HM. Rituximab therapy in Greek patients with rheumatoid arthritis. *Biologics* 2008; 2(4): 911–6.
11. Valleala H, Korpela M, Möttönen T, Hienonen-Kempas T, Kauppi M, Hannonen P, et al. Rituximab therapy in patients with rheumatoid arthritis refractory or with contraindication to anti-tumour necrosis factor drugs: real-life experience in Finnish patients. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(5): 323–7.
12. Popa C, Leandro MJ, Cambridge G, Edwards JC. Repeated B lymphocyte depletion with rituximab in rheumatoid arthritis over 7 yrs. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46(4): 626–30.
13. Roll P, Dörner T, Tony HP. Anti-CD20 therapy in patients with rheumatoid arthritis: predictors of response and B cell subset regeneration after repeated treatment. *Arthritis Rheum* 2008; 58(6): 1566–75.
14. McGonagle D, Tan AL, Madden J, Taylor L, Emery P. Rituximab use in everyday clinical practice as a first-line biologic therapy for the treatment of DMARD-resistant rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(6): 865–7.
15. Jois RN, Masding A, Somerville M, Gaffney K, Scott DG. Rituximab therapy in patients with resistant rheumatoid arthritis: real-life experience. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(6): 980–2.
16. Assous N, Gossec L, Dieudé P, Meyer O, Dougados M, Kaban A, et al. Rituximab therapy in rheumatoid arthritis in daily practice. *J Rheumatol* 2008; 35(1): 31–4.

Primljen 4. V 2010.
Prihvaćen 12. V 2010.



Application of radiovisiography (digital radiology) in dental clinical practice

Primena radiovizigrafije (digitalne radiologije) u stomatološkoj kliničkoj praksi

Dragan V. Ilić*, Ljiljana S. Stojanović†

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu, *Klinika za bolesti zuba,

†Klinika za ortodonciju, Beograd, Srbija

Abstract

Introduction. Radiovisiography (RVG) as the latest imaging technique in dentistry with the minimal radiation exposure of the patient and numerous possibilities to process the images has many advantages over classic radiography. **Case report.** We presented an interesting clinical endodontic case of primary postulated diagnosis of traumatic periodontitis of upper right canine upon orthodontics treatment. As the patient previously had been exposed to alleged high dose of radiation the patient agreed to minimal exposition using digital RVG. The options of the tool bar of RVG Trophy device enabled the solving of etiologic factor of presented periodontitis. The enigma of the symptoms on the 'over-filled' root canal was solved zooming and 3-D analysis avoiding periapical surgery owing to the patience of the patient and the dentist in a couple of days. **Conclusion.** By applying RVG technique the time for diagnostic procedure is much shorter in comparison with traditional dental radiography enabling archiving and follow-up the presented case in the course of time.

Key words:

radiography, dental, digital; radiography; orthodontics; diagnosis, differential.

Apstrakt

Uvod. Radiovizigrafija (RVG) je najnovija tehnika u stomatologiji sa minimalnom ekspozicijom i brojnim mogućnostima obrade slike i ima brojne prednosti u odnosu na klasičnu radiografiju. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo rešavanje zanimljivog kliničkog endodontskog slučaja sa prvobitno postavljenom dijagnozom traumatskog parodontitisa na zubu 13 nakon primene ortodontskog tretmana. Kako je prethodno bolesnica bila izložena navodno velikim dozama zračenja, pristala je na opciju minimalne ekspozicije tehnikom digitalne RVG. Primenom digitalne radiografije iz servisa RVG Trophy uređaja utvrđen je uzrok nastalog parodontitisa. Zumiranjem i trodimenzionim prikazom radiograma zuba, nakon punjenja kanala korena, primećena je opturaciona masa lagano prebačena preko nivoa apeksa zuba. Analizom snimka, uz strpljenje bolesnice od par dana, izbegnuta je nepotrebna procedura periapikalne hirurgije za kojom se često lako poseže. **Zaključak.** Primenom RVG skraćuje se vreme do postavljanja dijagnoze u poređenju sa konvencionalnom dentalnom radiografijom omogućujući arhiviranje i praćenje bolesnika u funkciji vremena.

Ključne reči:

radiografija, stomatološka, digitalna; radiografija; ortodoncija; dijagnoza, diferencijalna.

Introduction

In 1895 the first dental radiograph was taken and since that time it has become an integral part of dental practice¹. Unfortunately, radiographic imaging process has not been changed much for almost 80 years except sending dental radiographs by telegraph in 1929². Film sensitivity has been increased while radiation dosage decreased, but the basic exposure and developing processes have remained unchanged.

The first considerations about high precision and quality of computer analyses of radiographic images were presented in 1968 by Ando et al.³. Realizing the advantages of

computerized radiographic system soon, in 1973 Robb et al.⁴ worked on specialization on operator-interactive, computer controlled system for high fidelity digitalization and analysis of biomedical images. Dawn of the digital era in dental radiography came in 1987 when the first digital radiography apparatus system called RadioVisioGraphy (RVG) was launched in Europe by a French company Trophy Radiologie. The inventor of this system, Dr. Francis Mouyen, invented in 1989 a way to employ fibre optics to narrow down a large radiographic image onto a smaller size that could be sensed by a CCD image sensor chip⁵ that was specialized by Finnish engineer Paul Suni⁶. Thus completed (composed),

the newer system offered an instantaneous imaging system not requiring a darkroom and significantly diminishing radiation.

We presented an interesting case of endodontic treatment solved with the help of RVG Trophy apparatus on the patient suffering from painful tooth still sensitive to percussion after a short period of orthodontic therapy.

Case report

A female patient, aged 25, came to the Clinic for Restorative Dentistry and Endodontics (Faculty of Stomatology, Belgrade University) suffering from a dull pain in the upper right canine. The patient did not have previous radiographs refusing to contact her local stomatologist and made new ones. The tooth was sensitive to percussion, horizontal as well as vertical, after a short period of the applied orthodontic force (upper dental arch expansion). The vitality test for tooth 13 exposed the value of 3 mA that was in the range of satisfactory values for the sound tooth 11 (2 mA). Three days later, during the patient's second visit, the vitality test values were in the range of 1 mA for 13 and 2 mA for 11 tooth but with persistent sensitivity to percussion for tooth 13. The orthodontist decided to remove the braces and wires temporarily in order to prevent irreversible pulpitis and apical parodontitis. Four days later (at the third visit), the same symptoms were still persistent. The diagnosis was confirmed as chronic pulpitis and parodontitis (pulpoperiapical inflammation without periapical bone lesion). Clinical symptoms confirmed the postulated diagnosis as the consequence of overdosed forces during arch expansion. The endodontic procedure assumed biopulpectomy (electro odontometry, crown-down preparation and the root canal analgesic dressing). At the fourth visit, three days later, root canal was obturated with master gutta-percha cone 45. Manual lateral-vertical compaction technique of gutta-percha was applied using Acroseal endodontic sealer (calcium hydroxide, enoxolone preparation). Accessory gutta-percha cones were compressed laterally by cold spreaders and vertical compaction of obturation mass by pluggers to obtain homogenous dense canal filling. Coronal cavity was restored by composite filling. Explaining the patient of low radiation dose, the first RVG radiogram of obturated canal was analyzed with contrast filter option (Figure 1).

Radiovisioigraphy revealed a slightly overfilled obturation mass and unclear ellipsoidal area in alveolar bone segment between teeth 13 and 11 (Figure 1). This finding and still tenderness to percussion provoked therapist to clear up the situation of that bone segment due to the possible causative factor (chronic bone lesion). Because of that, zooming in normal (without contrast) window format was made (Figure 2). In this way the situation was cleared up concerning the alveolar bone lesion at the place of the missing tooth 12 and apical part of the root. The bone lesion area was marked by a software ruler as 9.2 mm in diameter. Unfortunately, the patient forgot to tell us to have had tooth 12 extracted a few months before, causing the ellipsoid-shape bone defect in that region to be noted clearer in Figure 1,



Fig. 1 – Radiovisiographic image with contrast effect of the upper right canine after root canal obturation made by the manual lateral-vertical technique of gutta-percha compaction



Fig. 2 – A marked area of the apical portion of the root for zooming in 'window' format

thus confirming the patient's own words that it was „a difficult and unpleasant intervention at tooth 12 with gross existing process“. Anamnestic data and symptoms were reasons to zoom (2X) the apical part and now exposed to contrast filter option thus giving the next display image (Figure 3), as well as to apply densitometry analysis later on. The analysis of the radiogram revealed overfilling of endodontic sealer beyond the root apex as the number-eight-shaped displayed slight shadow in apical area of the root (Figure 3). A certain amount of the sealer was exposed at the mesial side of the apical segment and visible as small ellipsoid light grey area. The denser gutta-percha mass reached the last millimetre of the canal exposing an oval rectangular field presented as the

more contrasted field than endodontic sealer. Due to the mild sensitivity to percussion at the fifth visit the patient was advised to have analgesic oral administration in the next three days as an integral part of endodontic procedure. After that period, obturated tooth was less sensitive to lateral and vertical percussion test and almost without any symptoms in the next week.



Fig. 3 – A zoomed apical region (2X) with the applied contrast effect – a clear radiopaque field of an overfilled gutta-percha mass was presented as oblique rectangle in the region of the apical foramen. A mass over it is noted as a number-eight-shaped slight shadow area and presents an endodontic sealer

The next step was zooming of the area at the mesial portion of the middle segment of the treated canine tooth (Figure 4). The reason for zooming was the presence of ra-

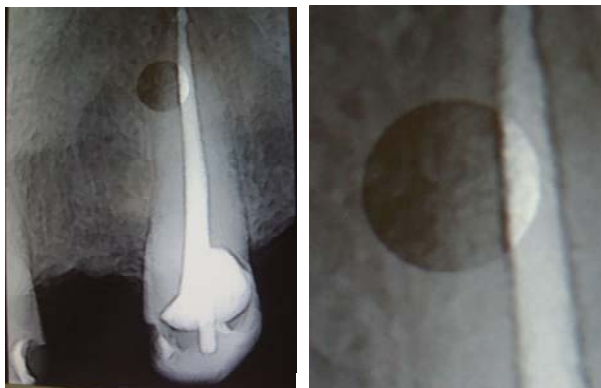


Fig. 4 – A marked area points out the presence of a lateral pulp-periodontal canal, filled almost totally with obturation sealer

diolucent elliptic area noted on the first RVG (contrast filter option in Figure 1 and normal window option in Figure 2). The lateral pulpoperiodontal canal was noted as communicating to the ellipsoid bone defect due to possible pulpal pathology. This canal located at the border of the middle and apical portion of the root was almost totally filled with endodontic sealer enoxolon, an ingredient of Acroseal (greyish line) owing to the lateral and vertical forces during the act of compaction. Antinflammatory action of enoxolon may be of significance for subsiding inflammation in periodontal tissues.

The indication for endodontic treatment was postulated upon the removing of the braces, allegedly responsible for percussion sensitivity, when unpleasant symptoms did not vanish even four days later on. As the tooth 13 was not in traumatic contact position, the diagnosis of pulpoperiodontitis, irreversible inflammatory condition of pulp with affected apical periodontal tissues were made. The only choice was vital extirpation, canal obturation and coronal composite restoration.

Densitometry analysis of adjacent mesial part of alveolar bone gave a histogram presented in Figure 5. A ruler from the service tool bar enabled measuring the longer diameter of elliptic bone defect as 9,2 mm and discerned various bone density values. The distant points of the longer diameter were of the high density value. The remaining inner portion exposes decreasing density and lower values in the middle of diameter. These findings confirmed the histogram values shown in the right lower corner in Figure 5.



Fig. 5 – A marked, bigger diameter of elliptic resorptive alveolar bone lesion by the ruler in the condition of repairation was subjected to densitometric analysis. A histogram is placed at the middle right margin of the figure

The service tool bar enables three-dimensional image which was used for analysis of root canal filling mass (Figure 6). Greyish radiopaque elliptic bulging area of overfilled endodontic sealer was clearly noted beyond the root apex. At the very end of the root canal (last millimetre), the amount of presented convex shadow pointed out probably to the more gutta-percha mass and more dramatical situation in comparison with Figure 3 where two-dimensional image was applied like it would be done with conventional radiography.

Considering the overfilled material in Figure 6 the subsiding the symptoms a week upon completion of the therapy pointed up that patience is mandatory for both the patient and the therapist.

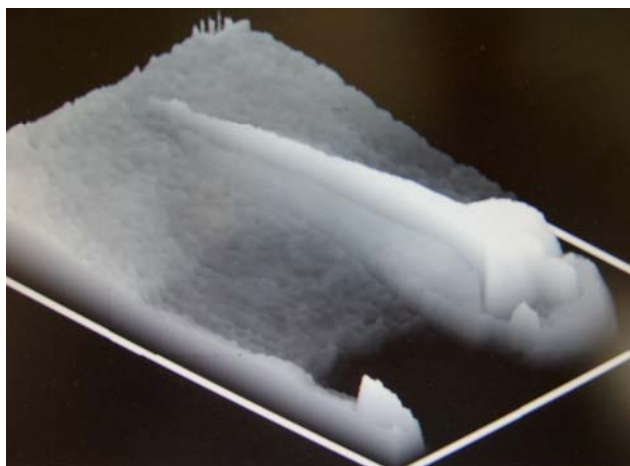


Fig. 6 – Three-dimensional analysis showed overfilled obturation mass as mild bulging at the very end of the root canal

Aforementioned RVG findings in concordance to the correct endodontic treatment procedure excluded periapical surgery.

Discussion

Digital RVG equipped with a special image analysing software, enlarging, zooming, fast imaging by a CCD sensor, shading and contrast function, densitometry and 3-D analyses, linear and angle measuring as well as archiving and interchange of records and internet consultation exposed many advantages over traditional radiography promises comfort-

able practice for the general practitioner and other specialists. The advantages over conventional radiography have been proved during the past two decades in published papers worldwide, owing to many advantages in comparison to classical dental radiographies⁶⁻¹¹. Kantor² even noted that interest for RVG system exploded exposing the rise in cumulative number of articles from around twenty in 1992 to over 700 in 2004.

Digital radiovisiography was used in the presented case due to less exposition time as compared with the previous exposing of three conventional retroalveolar and panoramic radiography. Radiovisiography we made displayed a high resolution of details owing to filter options, zooming and densitometry effect revealing lateral lesion and pulpoperiodontal sealed canal. The enigma of 'overfilled' root canal was solved due to zooming and 3-D analysis avoiding periapical surgery diagnostic quality images. The obtained data saved the time as diagnostic procedure in compared with traditional radiography enabling archiving and follow-up the presented case in the course of time.

Conventional dental radiographies obtained by standard dental radiography could not confirm the quality of the accomplished endodontic treatment like RVG could.

Conclusion

By applying RVG technique the time for diagnostic procedure is much shorter in comparison with traditional dental radiography enabling archiving and follow-up the presented case in the course of time.

R E F E R E N C E S

1. *Gavrilovic V.* Introducing stomatology. Belgrade – Zagreb: Medicinska knjiga; 1980. (Serbian)
2. *Kantor ML.* Dental digital radiography: more than a fad, less than a revolution. *J Am Dent Assoc* 2005; 136(10): 1358–60.
3. *Ando S, Nishioka T, Ozawa M, Yamano H, Shinoda K.* Computer analysis of radiographic images. *J Nihon Univ Sch Dent* 1968; 10(2): 65–70.
4. *Robb RA, Greenleaf JF, Ritman EL, Lee SL, Herman GT, Sturm RE,* et al. An operator-interactive, computer controlled system for high fidelity digitization and analysis of biomedical images. In: *Johnson SA, Robb RA, Greenleaf JF, Ritman EL, Lee SL, Herman GT,* et al, editors. *Proceedings of the Society of Photo-optical Instrumentation Engineers.* San Diego: Quantitative Imagery in the Biomedical Sciences-II; 1973. p. 11–26.
5. *Mouyen F, Benz C, Sonnabend E, Lodter JP.* Presentation and physical evaluation of RadioVisioGraphy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68(2): 238–42.
6. *Fidanoski B.* Digital Radiography [cited 2007 February 1]. Available from: www.fidanoski.ca/dentistry/digital-dental-radiography.htm
7. *Sullivan JE Jr, Di Fiore PM, Koerber A.* Radiovisiography in the detection of periapical lesions. *J Endod* 2000; 26(1): 32–5.
8. *Torić M, Masić I.* Radiovisiography—a modern method of diagnosis in stomatology. *Med Arh* 1997; 51(3–4): 109–12. (Croatian)
9. *Miletić V, Ilić DV.* Application of radiovisiography (digital radiology) in dental clinical practice. *Serb Dent J* 2005; 52(suppl 1): 47. (Serbian)
10. *Cohen S, Hargreaves KM.* Pathways of the pulp. 9th ed. St. Louis, Mo: Elsevier Mosby, 2006.
11. *Khojasteh A.* Sensor-based intraoral digital radiography. *Pract Proced Aesthet Dent* 2004; 16(5): 349–50.

Received on May 20, 2010.

Revised on November 17, 2010.

Accepted on November 25, 2010.



Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy

Idiopatska polipoidna horoidalna vaskulopatija

Sonja Cekić*, Dijana Risimić†, Ivan Jovanović‡, Jasmina Djordjević Jocić*

*Clinical Centre Niš, Eye Clinic, Niš, Serbia; †Clinical Centre of Serbia, Clinic for Eye Diseases, Belgrade, Serbia; ‡Medical Faculty, University of Niš, Department for Anatomy, Niš, Serbia

Abstract

Background. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV) is uncommon condition. It is considered to be a variant of neovascular age-related macular degeneration, but it can be also found in younger patients. **Case report.** We presented a case of otherwise healthy, 36-year-old woman, with sudden unilateral visual impairment in the left eye and metamorphosis. Slit lamp biomicroscopy examination of the eye anterior segment was normal. Intraocular pressure determined by aplanation tonometry was 16 mmHg in both eyes. Indirect slit lamp biomicroscopy examination showed signs of serosanguinous detachments of the retinal pigment epithelium. Fluorescein angiography showed a subretinal vessel network through the pigment epithelial atrophy with hyperfluorescence in superior part of serohemorrhagic pigment epithelial detachment and the inferior hypo-fluorescence, caused by hemorrhage. Optical coherence tomography proved detachment of the retinal pigment epithelium. **Conclusion.** In patients with IPCV a mild, natural course with spontaneous resorption of exudations and hemorrhage and improvement in visual acuity can be observed. There is no approved treatment at present.

Key words:

choroid diseases; macular degeneration; tomography, optical coherence; fluorescein angiography; diagnosis; diagnosis, differential; choroid hemorrhage; prognosis.

Apstrakt

Uvod. Idiopatska polipoidna horoidalna vaskulopatija (*idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy* – IPCV) predstavlja neobičnu bolest. Smatra se varijantom makularne degeneracije koja nastaje sa godinama, međutim, na nju se nailazi i kod mlađih bolesnika. **Prikaz bolesnika.** Prikazali smo, inače zdravu, bolesnicu, staru 36 godina, sa iznenadnim oštećenjem vida na levom oku i sa metamorfozom. *Slit lamp* biomikroskopija prednjeg segmenta oka pokazala je normalan nalaz. Intraokularni pritisak izmeren aplanacionom tonometrijom, bio je 16 mmHg za oba oka. Indirektna *slit lamp* biomikroskopija pokazala je znakove serosankvinoznog odvajanja pigmentnog epitela retine. Fluorescein angiografija pokazala je atrofiiju subretinalne mreže vena duž pigmenta sa hiperfluorescencijom u gornjem delu odvajanja epitela serohemoragičnog pigmenta i hipofluorescenciju u donjem, izazvanu hemoragijom. Optička koherentna tomografija potvrdila je odvajanje pigmentnog epitela retine. **Zaključak.** Kod bolesnika sa IPCV mogući su blagi prirodni oporavak uz spontanu resorpciju eksudata i hemotagije i poboljšanje oštrine vida. Zasad ne postoji odobrena procedura lečenja.

Ključne reči:

sudovnjača, bolesti; makula, degeneracija; optička koherentna tomografija; fluorescencinska angiografija; dijagnoza; dijagnoza, diferencijalna; sudovnjača, krvarenje; prognoza.

Uvod

Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV) also described as posterior uveal bleeding syndrome or multiple serosanguinous retinal pigment (RPE) detachment syndrome is characterized by a branching choroidal vascular network and polypoidal vascular dilatations at the end of the network¹⁻³. Stern et al.⁴ first described the condition in 1985. Later, Yannuzzi et al.⁵ gave its present name. It has been proposed that IPCV is distinct and a new clinical entity^{6,7}.

It is uncommon, unilateral condition. The pathological changes are mainly located in the inner choroidal vessel network. The advanced stage of the retinal pigment epithelium and choriocapillaris, as well as pigment epithelium migration in the macula, leads to irreversible visual loss⁸.

Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy lesions were found in the extrafoveal (63%), subfoveal (29.7%), juxtafoveal (15.9%) and peripapillary (18%) area⁹.

It is considered a variant of neovascular age-related macular degeneration (AMD), but can also be found in younger patients.

The precise definition of the condition – whether it constitutes a subset of AMD, is associated with it, or represents a completely different entity – is currently a matter of debate.

Some novel studies evaluate the differences in the optical coherence tomographically (OCT) determined macular morphology between the eyes with IPCV and those with age-related macular degeneration (AMD). Eyes with IPCV are characterized by a higher incidence of serous retinal detachment (SRDs), greater SRD height, and less intraretinal edema than eyes with exudative AMD^{10,11}.

The aim of our study was to present a case of young, otherwise healthy woman, with sudden, unilateral visual impairment in the left eye and metamorphosis.

Case report

We presented a case of 35-years-old, otherwise healthy woman with sudden visual loss in the left eye and metamorphosis in the same eye. Visual acuity, with a Snellen chart in the right eye was 1.0 and the left eye 0.3.

Slit lamp biomicroscopy examination of anterior segment of the eye was normal. Intraocular pressure, determined by aplanation tonometry, was 16 mmHg in both eyes. Indirect slit lamp biomicroscopy examination, by Volk Super

Field NC Lenses, showed signs of serosanguineous detachments of the retinal pigment epithelium (Figure 1).

Fluorescein angiography (FA), with a fundus camera Zeiss Visucam Lite, showed a subretinal vessel network through the pigment epithelial atrophy with hyperfluorescence in superior part of sero-hemorrhagic pigment epithelial detachment and the inferior hypofluorescence, caused by the hemorrhage (Figure 1).

Optical coherence tomography showed double reflective layers that consisted of RPE and another highly reflective layer beneath the RPE ("double-layer sign") in the area of the branching network vessels (Figure 2a) (Topcon 3D OCT-1000).

After 3 months, visual acuity in the left eye was 0.5 by Snellen's chart. Indirect slit lamp biomicroscopy examination, by Volk Super Field NC Lenses, showed signs of small, round, orange subretinal elevation that accorded to serous detachments of the retinal pigment epithelium (Figure 3).

Optical coherence tomography was without any significant changes (Figure 2b).

After 4 months a new hemorrhage occurred again with vision acuity to 0.1 by Snellen's chart. We performed laser photocoagulation in the affected area, number of spots 29, power 70 and duration 1.2 μ m (Figure 4).

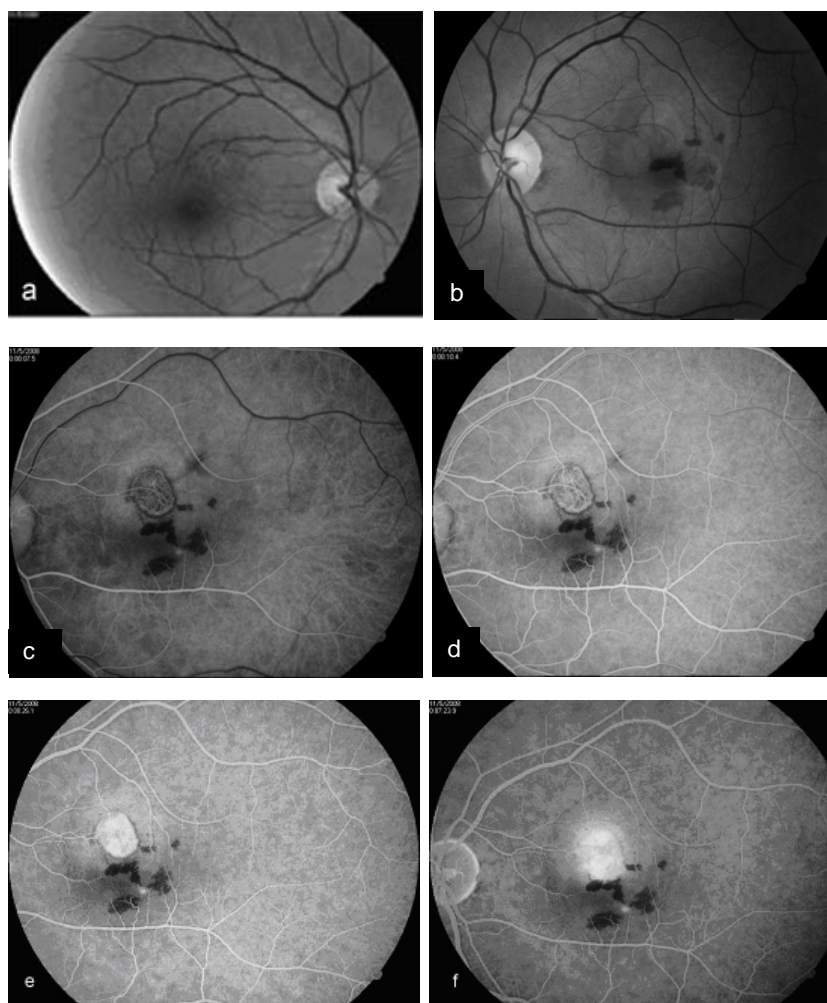


Fig. 1 – Fundus photo and fluorescein angiography (FA, fundus camera Zeiss Visucam Lite)
a) Native fundus photo of the right eye; b) Native fundus photo of the left eye; c–f) FA of the left eye

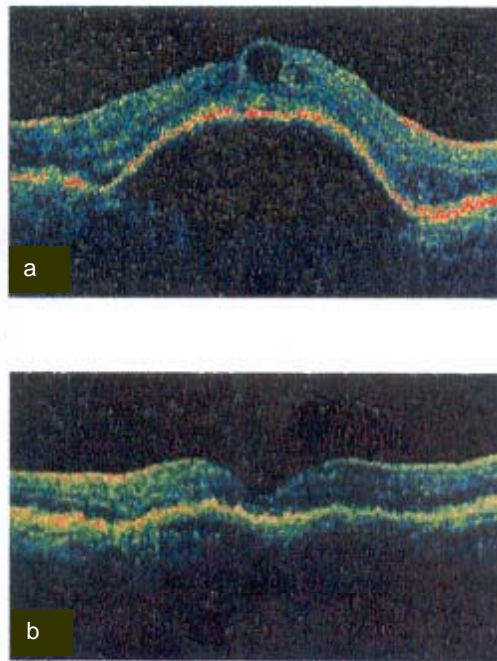


Fig. 2 – Optical coherence tomography



Fig. 3 – Fundus photo and fluorescein angiography after three months



Fig. 4 – Fundus photo after laser coagulation

Visual acuity on the next visit after 2 weeks was 0.7 uncorrected visual acuity (UCVA) by a Snellen chart.

Discussion

Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy, also known as posterior uveal bleeding syndrome or multiple serosanguineous retinal pigment (RPE) detachment syndrome, is a rare condition. It encompasses approximately 8% of new patients diagnosed with neovascular AMD and is found more commonly in patients of African and Asian origin¹². Its appearance in young patients is rare, especially in Caucasians as in our case.

In the pathogenesis an abnormality of the inner choroidal vessels consisting of a dilated network and multiple terminal aneurismal protuberance in a polypoidal configuration that have a predilection for the macula, as in presented case, and less frequently the peripapillary area, is a key factor for all further clinical changes^{10,13}.

Others presumed that retinal microangiopathy may occur in a chronic macular detachment secondary to polypoidal choroidal neovascularization. The development of these secondary retinal changes is not clearly understood; however, hypoxia from chronic detachment, a neurotoxic effect from a lipid deposition, or a biochemically induced microvascular abnormality from secretion of vasogenic mediators are possible mechanisms¹⁴.

Loss of visual acuity originates from subfoveal exudations and hemorrhage. In contrast to pure classic or occult choroidal neovascularisation (CNV) secondary to AMD, spontaneous recovery can be observed in a significant proportion of cases¹². Also, eyes with IPCV are characterized by a higher incidence of serous retinal detachment (SRDs), greater SRD height, and less intraretinal edema than eyes with exudative AMD^{11,13}.

In the presented patient for a period of almost 3 months of following, visual acuity from a 0.3 by Snellen chart came to 0.7 by Snellen chart. The recovery was spontaneous.

After 7 months of the first visit, a new hemorrhage occurred again with vision acuity of 0.1 by Snellen's chart. We

performed laser photocoagulation in the affected area. The number of spots was 29, power 70 and duration 1.2 μ m.

Visual acuity on the next visit after 2 weeks was 0.7 without correction by Snellen chart.

Optical coherence tomography showed double reflective layers that consisted of RPE and another highly reflective layer beneath the RPE ("double-layer sign") in the area of the branching network vessels (Figure 2a) (Topcon 3D OCT-1000).

In PCV, a double-layer sign is seen frequently in the area of the network vessels, particularly in eyes with a serous retinal detachment. The sign may reflect fluid accumulation between RPE and Bruch membrane resulting from the network of abnormal vessels leakage.

There is no approved treatment at present¹⁵. The localisation of lesion determined therapeutic approach. IPCV lesions were found in the extrafoveal area (63%), subfoveal (29.7%), juxta foveal (15.9%) and peripapillary (18%) area⁹.

Patients with extramacular lesions without leakage into the fovea should be observed closely.

Laser coagulation of the extrafoveal polypoidal lesions can be carried out if the leakage threatens the fovea.

Laser coagulation is a therapy that gave a good result in the presented case.

Photodynamic therapy (PDT), macular surgery and intravitreal injection of anti-VEGF substances can be attempted in subfoveal lesions or in progressive macular edema after laser coagulation¹⁶⁻¹⁸.

Conclusion

Subretinal hemorrhage after PDT can be a common complication in patients with PCV and may have a minor effect on visual outcome. However, postoperative hemorrhage is occasionally so massive to lead to vitreous hemorrhage and poor visual prognosis. When considering PDT for eyes with a large PCV lesion, ophthalmologists should be aware of the risk of serious hemorrhagic complications.

R E F E R E N C E S

1. Sasahara M, Tsujikawa A, Musashi K, Gotob N, Otani A, Mandai M, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy with choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol* 2006; 142(4): 601-7.
2. Tateiwa H, Kuroiwa S, Gann S, Arai J, Yoshimura N. Polypoidal choroidal vasculopathy with large vascular network. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(5): 354-61.
3. Kleiner RC, Brucker AJ, Johnston RL. The posterior uveal bleeding syndrome. *Retina* 1990; 10(1): 9-17.
4. Stern RM, Zakov ZN, Zegarra H, Gutman FA. Multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments in black women. *Am J Ophthalmol* 1985; 100(4): 560-9.
5. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (PCV). *Retina* 1990; 10(1): 1-8.
6. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb M, Freund KB, Orlock DA. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(4): 478-85.
7. Perkovich BT, Zakov ZN, Berlin LA, Weidenthal D, Arins LR. An update on multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments in black women. *Retina* 1990; 10(1): 18-26.
8. Sho K, Takahashi K, Yamada H, Wada M, Nagai Y, Otsuji T, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy: incidence, demographic features, and clinical characteristics. *Arch Ophthalmol* 2003; 121(10): 1392-6.
9. Cackett P, Wong D, Yeo I. A classification system for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2009; 29(2): 187-91.
10. Tsujikawa A, Hiramami Y, Nakasaka H, Ojima Y, Aikawa H, Tamura H, et al. Retinal Pigment Epithelial Tear in Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Retina* 2007; 27(7): 832-8.
11. Ozgawa S, Ishikawa K, Ito Y, Nishibara H, Yamakoshi T, Hatta Y, et al. Differences in macular morphology between polypoidal

- choroidal vasculopathy and exudative age-related macular degeneration detected by optical coherence tomography. *Retina* 2009; 29(6): 793–802.
12. *Uyama M, Wada M, Nagai Y, Matsubara T, Matsunaga H, Fukushima I, et al.* Polypoidal choroidal vasculopathy: natural history. *Am J Ophthalmol* 2002; 133(5): 639–48.
 13. *Ross RD, Gitter KA, Cohen G, Schomaker KS.* Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy associated with retinal arterial macroaneurysm and hypertensive retinopathy. *Retina* 1996; 16(2): 105–11.
 14. *Iida T, Yannuzzi LA, Freund KB, Ciardella AP, Costa DL, Huang SJ, et al.* Retinal angiopathy and polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2002; 22(4): 455–63.
 15. *Sato T, Kishi S, Watanabe G, Matsumoto H, Mukai R.* Tomographic features of branching vascular networks in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2007; 27(5): 589–94.
 16. *Spaide RF, Donsoff I, Lam DL, Yannuzzi LA, Jampol LM, Slakter J, et al.* Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy. *Retina* 2002; 22(5): 529–35.
 17. *Akaza E, Mori R, Yuzawa M.* Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2008; 28(5): 717–22.
 18. *Hirami Y, Tsujikawa A, Otani A, Yodoi Y, Aikawa H, Mandai M, et al.* Hemorrhagic complications after photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina* 2007; 27(3): 335–41.

Received on May 21, 2010.

Revised on September 22, 2010.

Accepted on September 30, 2010.



Elektivna rekonstrukcija aneurizme torakoabdominalne aorte tipa IV transabdominalnim pristupom

Elective reconstruction of thoracoabdominal aortic aneurysm type IV by transabdominal approach

Ivan Marjanović, Miodrag Jevtić, Sidor Mišović,
Momir Šarac

Vojnomedicinska akademija, Klinika za vaskularnu hirurgiju,
Beograd, Srbija

Apstrakt

Uvod. Aneurizma torakoabdominalne aorte (TAAA) tipa IV, predstavlja proširenje aorte od nivoa hijatusa dijafragme pa sve do račve ilijačnih arterija, zahvatajući visceralne grane aorte. Tradicionalna rekonstrukcija podrazumeva pristup aorti kroz torakotomiju i laparotomiju radi omogućavanja adekvatne ekspozicije kako descendente intratorakalne tako i abdominalne aorte, radi proksimalne i distalne kontrole i bezbedne rekonstrukcije aorte. **Prikaz bolesnika.** Kod bolesnika muškog pola, starog 71 godinu, učinjena je elektivna rekonstrukcija TAAA tipa IV kompletnim transabdominalnim pristupom. Bolesniku je skenerskom aortografijom dijagnostikovana TAAA tipa IV sa poprečnim prečnikom 62 mm u nivou odvajanja celijačnog trunkusa i gornje mezenterične arterije, i najvećim prečnikom aneurizme u infrarenalnom segmentu od 75 mm. Od drugih pratećih stanja, važno je napomenuti da se bolesnik duže vreme lečio od hronične opstruktivne bolesti pluća i hipertenzije, a u pripremi za planiranu rekonstrukciju TAAA, dijagnostikovana mu je i asimptomatska karotidna bolest (okluzija leve i suptotalna stenoza desne unutrašnje karotidne arterije).

Abstract

Introduction. Thoracoabdominal aortic aneurysm (TAAA) type IV represents an aortic dilatation from the level of the diaphragmatic hiatus to the iliac arteries branches, including visceral branches of the aorta. In the traditional procedure of TAAA type IV repair, the body is opened using thoracotomy and laparotomy in order to provide adequate exposure of the descending thoracic and abdominal aorta for safe aortic reconstruction. **Case report.** We reported a 71-year-old man with elective reconstruction of the TAAA type IV performed by transabdominal approach. Computed tomography scans angiography revealed a TAAA type IV with diameter of 62 mm in the region of celiac trunk and superior mesenteric artery branching, and the largest diameter of 75

mm in the infrarenal aortic level. The patient comorbidity included a chronic obstructive pulmonary disease and hypertension, therefore he was treated for a prolonged period. In preparation for the planned aortic reconstruction asymptomatic carotid disease (occlusion of the left internal carotid artery and subtotal stenosis of the right internal carotid artery) was diagnosed. Within the same intervention percutaneous transluminal angioplasty with stent placement in right internal carotid artery was made. In general, under endotracheal anesthesia and epidural analgesia, with transabdominal approach performed aortic reconstruction with tubular dakron graft 24 mm were, and reimplantation of visceral aortic branches into the graft performed. Postoperative course was uneventful, and the patient was discharged on the postoperative day 17. Control computed

Ključne reči:

aorta, aneurizma; hirurgija, elektivna, procedure; hirurgija, vaskularna, procedure; lečenje, ishod; postoperativne komplikacije.

mm in the infrarenal aortic level. The patient comorbidity included a chronic obstructive pulmonary disease and hypertension, therefore he was treated for a prolonged period. In preparation for the planned aortic reconstruction asymptomatic carotid disease (occlusion of the left internal carotid artery and subtotal stenosis of the right internal carotid artery) was diagnosed. Within the same intervention percutaneous transluminal angioplasty with stent placement in right internal carotid artery was made. In general, under endotracheal anesthesia and epidural analgesia, with transabdominal approach performed aortic reconstruction with tubular dakron graft 24 mm were, and reimplantation of visceral aortic branches into the graft performed. Postoperative course was uneventful, and the patient was discharged on the postoperative day 17. Control computed

tomography scan angiography performed three months after the operation showed vascular state of the patient to be in order. **Conclusion.** Complete transabdominal approach to TAAA type IV represents an appropriate substitute for thoracoabdominal approach, without compromising safety of the patient. This approach is less traumatic, especially in patients with impaired pulmonary function, because there is

no thoracotomy and any complications that could follow this approach.

Key words:
aortic aneurysm; surgical procedures, elective; vascular surgical procedures; treatment outcome; postoperative complications.

Uvod

Aneurizma torakoabdominalne aorte (TAAA) predstavlja patološko proširenje aorte u delu od odvajanja leve potključne arterije pa sve do račve ilijačnih arterija. Kompletna rekonstrukcija torakoabdominalne aorte oduvek je predstavljala najveći izazov u vaskularnoj hirurgiji, ali je ujedno praćena i visokom incidencijom postoperativnog mortaliteta i morbiditeta.

Prema podeli aneurizmi koje su dali Crawford i sar.^{1,2} TAAA tipa IV predstavlja proširenje aorte od nivoa hijatusa dijafragme, pa sve do račve ilijačnih arterija, zahvatajući visceralne grane aorte.

Tradicionalna rekonstrukcija podrazumeva pristup aorti kroz torakotomiju i laparotomiju radi omogućavanja adekvatne ekspozicije kako descedentne intratorakalne tako i abdominalne aorte radi proksimalne i distalne kontrole i bezbedne rekonstrukcije aneurizmatički izmenjene aorte³.

Otvaranje pleuralne duplje i kolaps ili retrakcija plućnog krila, praćeni su postoperativno visokom incidencijom pulmonalnih komplikacija, naročito kod bolesnika sa preoperativnim plućnim oboljenjima⁴⁻⁶.

U poslednjoj deceniji XX veka pojavili su se prvi radovi u kojima se opisan kompletan, transabdominalni pristup TAAA tipa IV, obostranom supkostalnom laparotomijom i retroperitoneumskim pristupom oboleloj aorti³.

Prve komparativne studije otvorene rekonstrukcije TAAA tipa IV torakolaparotomijskim i kompletnim supkostalnim laparotomijskim pristupom, pokazale su da je transabdominalni pristup praćen daleko manjim brojem komplikacija, pre svega plućnih i srčanih, ali da u pogledu mortaliteta bolesnika nema značajne razlike između ova dva pristupa⁷.

Prikaz bolesnika

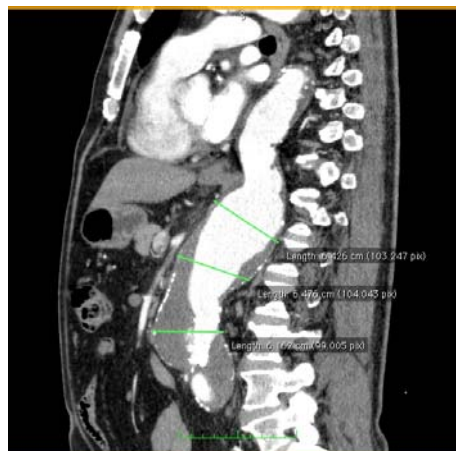
Kod bolesnika muškog pola, starog 71 godinu, učinjena je elektivna rekonstrukcija TAAA tipa IV kompletnim transabdominalnim pristupom. Bolesniku je skenerskom aortografijom dijagnostikovana TAAA tipa IV sa poprečnim prečnikom od 62 mm u nivou odvajanja celijačnog trunkusa i gornje mezenterične arterije (slika 1), i najvećim prečnikom aneurizme u infrarenalnom segmentu od 75 mm (slika 2).

Od drugih pratećih stanja, važno je napomenuti da se bolesnik duže vreme lečio od hronične opstruktivne bolesti pluća i hipertenzije. U pripremi za planiranu rekonstrukciju TAAA, bolesniku je dijagnostikovana asimptomatska karotidna bolest (okluzija leve i suptotalna stenoza desne unutrašnje karotidne arterije). Tom prilikom je učinjena perkutana transluminalna angioplastika sa plasiranjem stenta u desnu unutra-

šnju karotidnu arteriju. Bubrežna i srčana funkcija bila je u fiziološkim granicama za ovo životno doba (ureja 6,3 mmol/L, kreatinin 98 mmol/L, K 4, 1 mmol/L, ejskciona frakcija 55%, bez značajnih stenoza na koronarnim arterijama).



Sl. 1 – Aksijalni presek aneurizmatički izmenjene aorte i njen odnos sa visceralnim organima



Sl. 2 – Poprečni presek aneurizmatički izmenjene aorte u nivou odvajanja gornje mezenterične arterije i celijačnog trunkusa

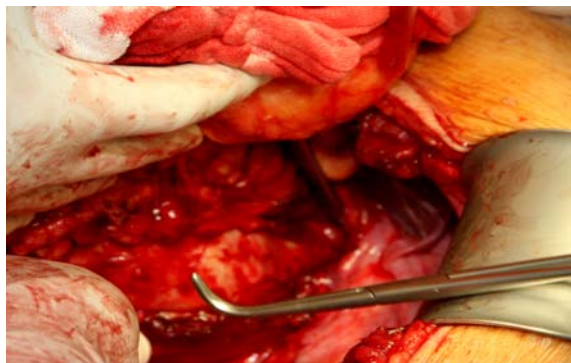
U opštoj endotrahealnoj anesteziji uz epiduralnu analgeziju, transabdominalnim pristupom učinjena je obostrana supkostalna laparotomija. Bolesnik je imao dve centralne venske linije i arterijski monitoring postavljen preoperativno. Položaj bolesnika bio je desni dekubitalni, pod uglom abdomena od 15 stepeni i grudnog koša od 30 stepeni u odnosu na horizontalnu ravan, i levom rukom fiksiranom na nosaču iznad glave (slika 3).

Po otvaranju trbušne duplje, pristupilo se levostranoj medijalnoj rotaciji abdominalnih organa i retroperitoneumskoj aorti. Najpre je urađena disekcija peritoneuma sigmoid-

nog i descendentnog kolona, sve do fascije levog slabinskog mišića, *musculus psoas*, i korena dijafragme, u sloju ispod Gerotove fascije bubrega. U bloku je izvršena medijalna rotacija levog bubrega, slezine i lijenalne fleksure kolona. Nakon toga, presececanjem *crura diaphragmatis* sa leve strane, izvršen je pristup vratu aneurizme i izvršena priprema za postavljanje aortne kleme (slika 4).



Sl. 3 – Desni dekubitalni položaj bolesnika sa fiksiranom levom rukom i planiranom bisupkostalnom laparotomijom



Sl. 4 – Leva medijalna visceralna rotacija organa sa disekcijom aorte i presecanjem krura dijafragme

Zatim je izvršena disekcija obe zajedničke ilijačne arterije, i njihova priprema za postavljanje kleva. Po postavljanju kleva, i izvršene proksimalne i distalne kontrole aorte, urađena je rekonstrukcija torakoabdominalne aorte dakronskim tubularnim graftom prečnika 24 mm, sa implantacijom gornje mezenterične arterije i celijačnog trunkusa u jednom *patch-u*, kao i zasebno, leve i desne renalne arterije.

Ukupno vreme distalne ishemije, od nivoa račve aorte, bilo je 58 min. Ishemija organa koje gornja mezenterična arterija i celijačni trunkus snabdevaju krvlju, bilo je 22 min. Ukupno vreme ishemije levog bubrega bilo je 36 min, a ishemije desnog bubrega 42 min.

Nakon završene operacije bolesnik je premešten u Hiruršku intenzivnu negu, gde je ostao narednih 48 sati, sa mehaničkom ventilacijom u trajanju od 24 sata. Nakon toga preveden je na samostalno disanje.

Postoperativno, bolesniku je svakodnevno kontrolisan osnovni hematološki profil, elektrolitski status, kao i parametri bubrežne i jetrine funkcije. Zapažen je porast vrednosti uree i kreatinina, sa maksimalnim parametrima drugog dana

(urea 11,4 mmol/L, kreatinin 224 mmol/L), i normalizacijom parametra sedam dana nakon od operacije.

Bolesnik je napustio Kliniku za vaskularnu hirurgiju 17. postoperativnog dana. Na kontrolnoj skenerskoj aortografiji, tri meseca nakon izvedene operacije, vaskularni status bolesnika bio je uredan. Na slikama 5 i 6, prikazana je skenerska aortografija kompletne aorte pre operacije i kontrolni snimak tri meseca nakon rekonstrukcije.



Sl. 5 – Skenerska aortografija aneurizme torakoabdominalne aorte pre operacije



Sl. 6 – Rekonstruisane torakoabdominalne aorte na kontrolnoj skenerskoj aortografiji nakon tri meseca

Diskusija

Rekonstrukcija TAAA predstavlja najveći izazov u vaskularnoj hirurgiji, kako sa tehničke strane, tako i u pogledu preoperativne strategije i postoperativne terapije. Tu se pre

svoga misli na prevenciju visceralne i bubrežne ishemije, kao i na prevenciju ishemijske povrede kičmene moždine, tj. sledstvene paraplegije, komplikacija koje mogu nastati tokom hirurške rekonstrukcije TAAA⁸.

U preoperativnoj pripremi, najveći dijagnostički značaj radi procene anatomskih i fizioloških svojstva kičmene moždine, imaju skenerska i klasična aortografija i, eventualno, aortografija nuklearnom magnetnom rezonancom⁹.

Hirurška rekonstrukcija TAAA tipa IV, prema svim velikim svetskim studijama, praćena je najmanjim brojem postoperativnih komplikacija, kao što su ishemija abdominalnih organa, bubrega i kičmene moždine⁸.

Sve do razvoja kompletnog transabdominalnog pristupa, ovaj vid rekonstrukcije bio je praćen, kod najvećeg broja bolesnika, pulmonalnim komplikacijama (infekcija, produžena postoperativna intubacija, atelektaza pluća, pleuralni izliv, pogoršanje primarne plućne bolesti itd). Pojava kompletnog transabdominalnog pristupa u rekonstrukciji TAAA i razvoj hirurške

tehnike uz retroperitoneumski pristup aorti, čime je eliminisana potreba za torakotomijom radi proksimalne kontrole aorte, značajno je smanjila ove komplikacije¹⁰.

Prikazani bolesnik kome smo transabdominalno uspešno učinili elektivnu rekonstrukciju TAAA tipa IV, upravo se uklapa u stavove i rezultate velikih komparativnih svetskih studija.

Zaključak

Kompletna transabdominalna pristup rekonstrukciji TAAA tipa IV predstavlja adekvatnu zamenu torakolaparotomijskom pristupu, koji ne ugrožava bezbednost bolesnika i sigurnost rekonstruisane aorte. Ovaj pristup predstavlja daleko manju traumu za bolesnika, a naročito je značajan kod bolesnika sa oslabljenom plućnom funkcijom, jer nema torakotomije i svih komplikacija nastalih usled otvaranja pleuralne duplje i kolapsa ili retrakcije levog plućnog krila.

L I T E R A T U R A

1. *Crawford ES, Crawford JL, Safi HJ, Coselli JS, Hess KR, Brooks B, et al.* Thoracoabdominal aortic aneurysms: preoperative and intraoperative factors determining immediate and long-term results of operations in 605 patients. *J Vasc Surg* 1986; 3(3): 389–404.
2. *Crawford ES.* Thoraco-abdominal and abdominal aortic aneurysms involving renal, superior mesenteric, celiac arteries. *Ann Surg* 1974; 179(5): 763–72.
3. *Gilling-Smith GL, Wolfe JH.* Transabdominal repair of type IV thoraco-abdominal aortic aneurysms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 9(1): 112–3.
4. *Hollier LH, Symmonds JB, Pairolero PC, Cherry KJ, Hallett JW, Glowiczki P.* Thoracoabdominal aortic aneurysm repair. Analysis of postoperative morbidity. *Arch Surg* 1988; 123(7): 871–5.
5. *Cox GS, O'Hara PJ, Hertzner NR, Piedmonte MR, Krajewski LP, Beven EG.* Thoracoabdominal aneurysm repair: a representative experience. *J Vasc Surg* 1992; 15(5): 780–7.
6. *Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ.* Experience with 1509 patients undergoing thoracoabdominal aortic operations. *J Vasc Surg* 1993; 17(2): 357–68.
7. *Brooks MJ, Bradbury A, Wolfe HN.* Elective repair of type IV thoraco-abdominal aortic aneurysms; experience of a subcostal (transabdominal) approach. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999; 18(4): 290–3.
8. *Kieffer E, Chiche L, Godet G, Koskas F, Babnini A, Bertrand M, et al.* Type IV thoracoabdominal aneurysm repair: predictors of postoperative mortality, spinal cord injury, and acute intestinal ischemia. *Ann Vasc Surg* 2008; 22(6): 822–8.
9. *Backes WH, Nijenhuis RJ, Mess WH, Wilmink FA, Schurink GW, Jacobs MJ.* Magnetic resonance angiography of collateral blood supply to spinal cord in thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm patients. *J Vasc Surg* 2008; 48(2): 261–71.
10. *Bicknell CD, Riga CV, Wolfe JH.* Prevention of paraplegia during thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009; 37(6): 654–60.

Primljen 16. VI 2010.
Prihvaćen 28. IX 2010.



Traumatic experiences, psychophysical consequences and needs of human trafficking victims

Traumatska iskustva, psihofizičke posledice i potrebe žrtava trgovine ljudima

Božidar Banović*, Željko Bjelajac†

*Faculty of Law, University in Kragujevac, Kragujevac, Serbia; †Faculty of Law, University Business Academy, Novi Sad, Serbia

Key words:

human rights abuses; acquired immunodeficiency syndrome; sexually transmitted diseases; stress, psychological; psychotherapy; forensic medicine; psychophysiological disorders; risk factors.

Ključne reči:

ljudska prava, zloupotreba; aids; venerične bolesti; stres, psihički; psihoterapija; medicina, sudska; psihofiziološki poremećaji; faktori rizika.

Introduction

The global phenomenon of human trafficking involves wide social and economic implications, and its expansion is strengthened by globalization and the use of new technology. Victims can be anyone. The forms of exploitation differ, ranging from sexual, labor exploitation, criminal involvement, arrangement of marriages, organ donation, to forced military service, all implying violent exploitation and abuse of human beings and their rights.

The causes of human trafficking include: poverty, unemployment, migrations, rule of law, gender inequality, region militarization, organized crime, corruption, violence in family, etc. In accordance with the "Palermo protocol", human beings trafficking implies recruitment, transportation, transfer, harboring or receipt of persons, by use of force, threats or other forms of coercion, abduction, fraud, deceit, abuse of authority or position of the superior, for the purpose of sexual or economic abuse and achieving profit or benefit of the third parties, and/or groups (pimps, traffickers, brokers, brothel owners or other employers, clients and criminal groups)¹. It is often not possible to medically rebalance and enable victims to reach satisfactory level of physical and mental health.

Human risks

Human trafficking has dire consequences in regards to the safety, welfare and human rights of the victims, who are forced to live in the conditions of physical and mental imprisonment. Numerous mechanisms are used during the exploitation phase, commonly involving: repayment obligations; isolation – confiscation of identification documents;

use of violence and intimidation; psychological imprisonment and torture.

Victims are often beaten, raped, limited in movement, denied food or water, tortured or drugged, in order to provide absolute obedience. These methods may be a form of punishment for disobedience, but may also serve as prevention to warn the victims of the potential consequences in case of breaching the established rules. For instance, research conducted by the Counseling Centre for Alternative Prostitution in Portland, Oregon, USA, based on data and experience of women engaged in prostitution, reported that: a) 84% of women report that pimps force them into prostitution; b) 78% suffered rape while being prostitutes; c) 84% are victims of violence; d) 49% are victims of kidnapping; e) 53% are victims of sexual torture; f) 27% suffered physical impairment as a result of torture; and g) 73% considered suicide as a way to escape everything².

Exposure of human trafficking victims to AIDS and other sexually transmitted diseases

Human trafficking is closely related to AIDS, as many involved in prostitution are unable to negotiate the use of condoms. Evaluations of the access to effective treatment, protection and support could improve the programs focused on victims' aid³. A number of relevant studies indicate that AIDS and other deadly diseases may be easily transmitted through condoms, as well. During the late 80s, the Center for Prevention and Disease Control in the US published a report "HIV is not isolated from blood, tears, urine, saliva, cerebrospinal liquid, mothers' milk, and tissues of infected people... Skin, particularly if scratched, taxed or pealed, infected or otherwise

damaged, as well as mucosa of the eyes, nose, mouth, and breathing area, should be considered as potential paths of virus entry”⁴. A campaign message therefore appears completely reasonable: ‘You pay for a night – She pays for a lifetime’⁵.

Utilization of condoms provides false safety regarding AIDS transmission, and leads to other sexually transmitted diseases and viruses such as: *Chlamydia* infection, condilomi (genital warts), genital herpes as well as urinarz tract infections, *scabies* (*Sarcoptes scabies*), lice (*Pediculosis pubis*), gonorrhea, syphilis, hepatitis A, B, and C. Condilomi is caused by the human papilloma virus (HPV). HPV condiloma causes cervical cancer in women and treatment must be initiated straight after detection. HPV is commonly transmitted through sexual contact, regardless of regular contact, anal or oral sex. It can also appear even if the condom is used, as a partner could be a carrier of the virus, without any visible symptoms. The touch of infected skin or contact of body liquids during sexual contact is sufficient to get infected. Statistics provided by the US Centers for Prevention and Disease Control, state that at least 20 million people in the US suffer from HPV. Estimations indicate that around 80% of sexually active population has some form of this virus. In Croatia, it is estimated that about 60% of sexually active women is infected. In Serbia, there are no valid statistics but it is expected that the numbers do not significantly differ⁶.

Trauma and needs of victims

Human trafficking victims suffer from chronic, long-term trauma. Traumatic events represent a threat to life or physical integrity or close contact with violence and death. Commonly, human response to danger causes increased flow of adrenalin alarming the state of alert. Individuals in such crisis situation may choose to ‘fight or flight’, exhibiting strong emotions (fear or anger) that can mobilize or paralyze them.

Normal human reactions to abnormal events, such as traumatic experience of human trafficking involve⁷: 1) physical reactions: headache and stomach pain; sudden sweating and heart disturbance; changes in sleep and appetite; weakened immune system; alcohol or drug misuse; and 2) psychological reactions: shock and fear; disorientation and confusion; oversensitivity and distress; rumination of trauma; nightmares and flashbacks; minimization of the experience; isolation and detachment; problems with trust and/or feelings of betrayal; feelings of helplessness, panic and loss of control; decreased interest for daily activities; lack of sense of order or justice in the world; and fear of the future.

Psychological status of trauma survivor victims

The intensity of acute reactions of the victims depends on the experienced trauma and emotional pain, and is often combined with maltreatment and abuse during childhood, which is important in the domain of clinical consequences caused by enslavement and sexual abuse.

The victims assisted by the International Organization for Migration (IOM) Kosovo as part of the Program against human trafficking (Counter Trafficking – CT Program) during psychological counseling in the shelter, exhibited the

following reactions as consequences of trauma: 1) acute stress reaction; 2) post-traumatic stress disorder (PTSD): flashbacks, nightmares appearing on a base of ‘numbness’, disregard of environment, emotional flatness, isolation from others, anhedonia; 3) depression; 4) adjustment disorder: difficulties to adjust and function regularly, overcome daily problems and plan ahead; 5) dissociation and self-harm: split consciousness is an instinctive response of the victims to allow themselves to avoid painful and unwanted memories; actions may include: heavy cuts, extinguishing cigarettes on skin, self-hitting, abuse of various sedatives or substances.

Needs of victims of human trafficking

The circle of violence and exploitation may be terminated only when a victim is identified and subsequently re-socialized and reintegrated through the institutionalized support system. The term reintegration has been replaced by the term social inclusion⁸. Prosecution-oriented approach has been abandoned, adopting a victim-oriented approach that views human trafficking primarily as an issue of human rights⁹⁻¹¹, and subsequently procedural matter. Comprehensive programs should also satisfy the standards of process-orientation (emotional healing and overcoming trauma), effect-orientation (emotional stabilization and social inclusion), as well as the change of policies and measures-orientation (upgrading victims’ protection framework). Victim-oriented approach implies development of a program scheme and performance of specific activities in each single case of support (case-by-case)⁸.

The diversified needs of human trafficking victims may be satisfied only through coordinated actions of state institutions, non-governmental organization (NGOs) and international organizations¹¹. Usually, housing appears as a basic need, involving help to obtain food, clothing, hygiene and other basic resources for life. Victims often need medical assistance for acute health issues, sexually transmitted diseases and drug addiction. Concurrently, psychological support and assistance is considered crucial. Legal aid through regulating civil status of the victim, provision of all relevant documents and with adequate security measures is needed for access to health and social support as well as administrative and court proceedings, where victims may appear as witnesses¹². The need for education and employment represent prerequisites for sustainable reintegration of the victim. Some victims have specific personal needs to re-establish contact with family, interpersonal and intimate relationships. These needs can be satisfied only through comprehensive and institutionalized programs including: detection and identification, rehabilitation, short-term reintegration, and sustainable social inclusion.

Health-related needs of human trafficking victims

In order to perform initial medical evaluation of the victims, it is necessary to evaluate their psychological and physical state, including assessment of: general state of health; presence of heavy and light bodily injuries, acute and chronic organic diseases, based on a general medical assessment; elements of crisis reaction, implying evaluation of

self-perception of danger, physical and mental exhaustion, intensity of acute, prolonged or chronic stress reaction, intensity and prevalence of dominant emotional way of reacting over the rational one, confusion and inability to make decisions; general and specific intellectual abilities, including psychological assessment of general, verbal and nonverbal intellectual abilities by employing adequate instruments (WISC, WB-II, Kohs, PURDUE, Raven's progressive matrix for children and adults, DAT – series of specific intellectual abilities); personality structure and emotional state of the victim, including psychological assessment by utilization of personality tests (MMPI-201, CORNELL INDEX, PROFIL INDEX EMOCIJA, BDI, Frederik's maturity test); presence and intensity of traumatic reactions and symptoms of post-traumatic stress disorder, employing diagnostic procedure of PTSD according to the DSM-IV criteria; international classification of mental disorders, evaluation of stress intensity by appropriate scales and inventories (Horowitz' scale, Harvard checklist); the presence of psychiatric disorders, implying diagnostic procedure in accordance with the DSM-IV, and in particular assessment of the potential presence of depressive disorders, suicidal ideation or attempts, personality disorders, psychotic disturbances and addiction disorders¹³.

Assessment of psychophysical state and psychological treatment is performed on the basis of hierarchy of needs. Primary, organic health is addressed, and then physical safety, daily routine and physiological functions of sleep and alimentation are established, a trusting relationship between a victim and professionals is developed, and an in-depth psychological assessment is performed.

Clinical forensics in cases of human trafficking

Health state assessment of a victim may be used in criminal proceedings, in case medical facts are established

and documented. Clinical forensic examination implies collection of anamnestic data, followed by an in-depth comprehensive body examination¹⁴. All changes must be described in accordance with specific principles (localization, shape, size and characteristics of the change). Findings must be documented both verbally and schematically, on a body sketch, whereas photos of the injuries are also recommended, primarily due to temporary character of the majority of body injuries^{15,16}. Photos made during examination represent an excellent supplement to the developed reports and allow for objective evaluation of the examination report and related conclusions^{15,16}. Based on the findings of clinical forensic expertise, it is possible to evaluate reliability of anamnestic data provided by the victim, particularly in terms of time, method and means of harming, resisting, etc. Therefore, "specific aims of clinical forensic examination of human trafficking victims may be: determination of elements of sexual violence, determination of signs of a recent abortion, provision of material for toxicological analysis, determination – evaluation of age and provision of material for screening blood and sexually transmitted infections"¹⁷.

Conclusion

Human trafficking victims require medical treatment as well as psychological support and assistance. Mental state examination and psychological treatment are performed on the basis of needs' hierarchy. Each victim requires individualized treatment. Health status examination of a victim may also be used in the criminal proceedings. In this context, it is particularly important to establish a protocol of clinical forensic examination, as probative value of medical documentation in criminal proceedings will depend on its quality.

R E F E R E N C E S

1. UN Protocol to prevent, suppress and punish trafficking in persons, especially women and children, supplementing the United Nations convention against transnational organized crime, 2000. New York, United Nations. Available from: http://www.uncjin.org/Documents/Conventions/dcatoc/financial_documents_2/convention_%20traff_eng.pdf. [cited 2000 December 15].
2. Bjelajac Z. Modern slavery. Belgrade: DTA; 2008. p. 41–2. (Serbian)
3. Bjelajac Z. Human trafficking, causes and consequences. Belgrade: Bjelajac Z; 2005. p. 129. (Serbian)
4. US Department of Health, Education and Welfare. Agent Summary for Human Immunodeficiency Viruses (HIVs) Including HTLV-III, LAV, HIV-1, and HIV-2. [Editorial]. MMWR 1988; 37(S-4): 1–17.
5. Directorate General of International Cooperation Kingdom of Belgium. You Pay for a night-She Pays with her life, Forced prostitution=Slavery: There is no choice. Priština: IOM-OIM; 2003.
6. Polne bolesti. Kondilomi. [Editorial]. Available from: <http://polnebolesti.com/kondilomi/> [cited 2008 November 19].
7. International Organization for Migration (IOM-Kosovo). General overview of psychological support and services provided to human trafficking victims. Priština: IOM; 2003. (Serbian)
8. Galonja A, Jovanovic S. Protection of victims and prevention of human trafficking in Serbia. Joint program UNHCR, UNODC and IOM for human trafficking suppression in Serbia (study). Belgrade: 2011; p. 99–100. (Serbian)
9. Banovic, B. Human trafficking and protection of human rights. Belgrade: Science, security, police; 2003. p. 71–91. (Serbian)
10. International Center for Migration Policy Development. Regional Best Practice Guidelines for the Development and Implementation of a Comprehensive National Anti-Trafficking Response. Vienna: ICMPD; 2004.
11. Strategy for suppressing human trafficking in Serbia. "Official Gazette of RS" No. 111/2006. (Serbian)
12. Banovic, B., Zarkovic M. Protection of human trafficking victims in criminal proceedings. Pravni život; 2004; 53(9):555–78. (Serbian)
13. Zimmerman C, Yun K, Shvab I, Watts C, Trappolin L, Treppete M, et al. The health risks and consequences of trafficking in woman and adolescent. Findings from a European study. London: London School of Hygiene and Tropical medicine; 2003.
14. Alempijevic D, Jecmenica D, Pavlekic S, Savic S, Aleksandric B., Forensic medical examination of victims of trafficking in human beings. Torture 2007; 17(2): 117–21.

15. *Payne-James JJ, Crane J, Hincliffe AJ*. Injury Assessment, Documentation, and Interpretation. In: *Stark MM*, editor. *Clinical Forensic Medicine – A Physician’s Guide*. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press; 2005. p. 127–58.
16. *Pollak S, Saukko P*. Clinical forensic medicine – overview. In: *Siegel J, Knipfer G, Saukko P*, editors. *Encyclopedia of forensic sciences*. New York: Academic Press; 2000. p. 362–8.
17. *World Health Organization*. Guidelines for medico-legal care for victims of sexual violence. Geneva: World Health Organization; 2003.

Received on October 13, 2011.
Accepted on October 21, 2011.



Report on the 13th European AIDS Conference/EACS

Izveštaj sa 13. evropske konferencije o AIDS-u

Gordana Dragović*, Djordje Jevtović†

Faculty of Medicine, University of Belgrade, *Institute of Pharmacology, Clinical Pharmacology and Toxicology, †Institute of Infections and Tropical Diseases „Dr Kosta Todorović“, Belgrade, Serbia

“The sky above Belgrade is spacious and lofty, changeable but always beautiful, and that is true of the clear winter weather with its abundance of frost, and of the summer storms in which the whole sky swells into a single dark cloud, wind-driven and frenzied, that brings rain mixed with the dust of the great Pannonian plain; and it is so in the springtime, when it seems to burst into flowers just like the earth beneath it, and also in the autumn when it grows heavy with the warming clusters of stars. It is always lovely and generous, as if to make up for all things which this strange town cannot offer, and to give comfort for all the things that by right should not exist in it...”

Ivo Andrić

The opening ceremony of the 13th European AIDS Conference/EACS (12–15 October 2011) started with these words in the Sava Center in Belgrade, Serbia. The conference was organized under the auspices of the European AIDS Clinical Society (EACS), a nonprofit group of European physicians, clinicians, and researchers dealing with the management of HIV/AIDS.

It was not easy to win the organisation of this year's Conference. The 13th European AIDS Conference/EACS was being held for the first time in a non-EU country and for the second in the region of the Eastern/Southeastern Europe. In order to win this Conference we had support at the national level from the City of Belgrade, Ministry of Health of the Republic of Serbia, School of Medicine, University of Belgrade, the National AIDS Commission and the Tourist Organisation of Belgrade. We also had international support from our partners, colleagues and collaborators, such as European AIDS Treatment Group, European Association of Nurses in AIDS Care, JUSTRI (former HIVTRI). It was of great importance that the leading international medical specialists, such as members in the Executive Board of EACS

had recognized a regional importance of organising the European Conference in Belgrade and that is how the conference came to Belgrade, Serbia.

This year's biannual EACS conference was the largest European HIV/AIDS meeting in 2011, with 2,633 participants in total, coming from 79 different countries worldwide. The majority of participants were predominantly from the United Kingdom, France, Spain, Italy and Germany. This time more than ever, there were participants from the South-East/East Europe such as Romania, Greece, Turkey, Hungary together with Slovenia, Croatia, and Macedonia, Bosnia, Montenegro and Serbia. There was also a scholarship program and European AIDS Clinical Society granted 64 scholarships to the recipients from 34 countries worldwide.

This year's conference aimed to promote the most innovative basic sciences, clinical sciences and prevention science. A well-balanced mix of plenary lectures, abstract driven sessions had presented the latest research in the field of HIV medicine. In brief, topics of the plenary lectures were: PREP – ready for implementation?; Advances in managing tuberculous (TB) in those with HIV; Managing HIV when resources are limited jointly; Towards an HIV cure; Starting antiretroviral therapy in 2011; Looking beyond plasma undetectability; Neurocognitive disorders in HIV, Treatment of HIV/HCV co-Infection – a new frontier.

At the special session a new EACS HIV treatment guidelines was presented. The latest version of the European AIDS Clinical Society guidelines give special emphasis on treatment initiation, hepatitis and co-morbid conditions that may occur in patients infected with HIV. New EACS treatment Guidelines became as an outcome of major revision to the previous set of guidelines, issued in 2009. So, here below is listed what is new in the EACS Guidelines:

a) Recommendations for treatment initiation of antiretroviral drugs (ART) in HIV infected individuals without prior ART exposure are suggesting genotypic resistance

testing. Subtype determination is recommended prior to initiation of ART, ideally at the time of HIV diagnosis, otherwise before initiation of ART. If genotypic testing is not available it is recommended to include ritonavir boosted protease inhibitors in the first line regimen.

b) In serodiscordant couples early initiation of ART as one aspect of the overall strategy to reduce HIV transmission to the seronegative partner should be considered.

c) At the time of economic crisis a new guidelines is considering generic drugs for initial combination regimen for antiretroviral naive adult patients. Generic HIV drugs are becoming more available and can be used as long as they replace the same drug and do not break recommended fixed dose combination.

d) Treatment of HIV pregnant women shows that the benefit of Caesarean section is unclear if plasma HIVRNA < 50 copies/ml at 34–36 weeks' gestation. In this case vaginal delivery could be considered.

e) In HIV patients coinfectd with tuberculosis (TB) time of initiation has been discussed. In HIV/TB coinfection ART treatment initiation is suggested to be in accordance

with CD4 cell count. If CD4 cell count/ μL is less then 100, ART should be started as soon as it is possible and ideally within 2 weeks. If CD4 is 100–350 cells/ μL as soon as practical, but it could be postponed until after completing 2 months of anti-TB treatment especially when there are difficulties with drug interactions, adherence and toxicities. If CD4 is over 350 cells/ μL antiretroviral treatment should be initiated at physician discretion. Doctors should be aware of immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) reaction in patients starting ART at low CD4 level and at early initiation. Corticosteroids should be considered as treatment of IRIS in some settings.

f) A new drug-drug interaction chart between HIV drugs and non HIV-drugs has been presented in new EACS guidelines.

The most recent version of guidelines is available at www.europeanaidscouncil.org in English and several other languages, including Serbian.

The next, 14th European AIDS Conference will take place in Brussels, Belgium from 16–19th October 2013.



Photos from the 13th European AIDS Conference/EACS



INDEKS RADOVA ČASOPISA VOJNOSANITETSKI PREGLED, GODINA 2011.

ANATOMIJA

MIŠIĆNO-SKELETNI SISTEM

Dejan Jeremić, Ivana Živanović Mačužić, Maja Vulović

Sex differences in anatomical parameters of acetabulum among asymptomatic Serbian population
2011; 68(11): 935–939.

NERVNI SISTEM

Radmila Gudović, Dušica L. Marić, Bojana Krstonošić, Siniša S. Babović, Dušan Ristanović, Nebojša T. Milošević

Kvantitativna analiza promene numeričke gustine neurona zupčastog jedra čoveka tokom razvoja
2011; 68(6): 471–475.

Maja Sazdanović, Predrag Sazdanović, Ivana Živanović-Mačužić, Vladimir Jakovljević, Dejan Jeremić, Amir Peljto, Jovo Toševski

Neurons of human nucleus accumbens
2011; 68(8): 655–660.

ĆELIJE

Dragana Radović Janošević, Vekoslav Lilić, Hakija Bašić, Aleksandra Tubić Pavlović, Milan Stefanović, Jelena Milošević

Značaj „natural killer“ ćelija decidue kod ponavljanih spontanih pobačaja
2011; 68(1): 41–45.

BOLESTI

BAKTERIJSKE I GLJIVIČNE INFEKCIJE

Emilija Živković-Marinkov, Milan Stanković, Dragan Mihailović, Mila Bojanović

Korelacija između histomorfometrijskih promena i tipa izolovanih aerobnih bakterija kod hroničnog gnojnog zapaljenja srednjeg uva
2011; 68(1): 46–50.

Branka Nikolić, Ana Mitrović, Svetlana Dragojević-Dikić, Snežana Rakić, Zlatica Cakić, Milena Saranović, Milan Sikimić

Group A streptococcal cellulitis in the early puerperium
2011; 68(7): 607–610.

Marija M. Stojanović, Vera Katić, Jelena Kuzmanović

Isolation of Cronobacter sakazakii from different herbal teas
2011; 68(10): 837–841.

Nataša Stanković Nedeljković, Branislava Kocić, Branislav Todorović, Srbobran Branković, Snežana Mladenović Antić

Serotipizacija i analiza vrsta proizvedenih pigmenata kliničkih izolata *Pseudomonas aeruginosa*
2011; 68(11): 923–929.

VIRUSNE BOLESTI

Nataša Savić, Borisav Janković, Predrag Minić, Zorica Vasiljević, Aleksandar Sovtić, Katarina Pejić, Adrian Sarajlija, Slobodan Gazikalović

Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infection in neonates and young infants
2011; 68(3): 220–224.

Dragan Mikić, Darko Nožić, Miroslav Kojić, Svetlana Popović, Dejan Hristović, Radmila Rajić Dimitrijević, Petar Čurčić, Milomir Milanović, Rade Glavatović, Vesna Begović Kuprešanin, Milić Veljović, Dragan Djordjević, Nada Kuljić Kapulica, Radovan Čekanac, Dara Stefanović

Clinical manifestations, therapy and outcome of pandemic influenza A (H1N1) 2009 in hospitalized patients
2011; 68(3): 248–256.

PARAZITNE BOLESTI

Djordje Považan, Mirna Djurić, Vera Uzurov-Dinić, Dušan Lalošević, Vesna Lalošević, Svetozar Sečen, Anika Považan

Adult human case of toxocariasis with pulmonary migratory infiltrate and eosinophilia
2011; 68(10): 881–885.

NEOPLAZME

Maja Jovičić Milentijević, Marin Bašić, Aleksandar Petrović

Multinucleated stromal giant cells in adenoid cystic carcinoma of the breast: a case report and literature review
2011; 68(2): 178–180.

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

Ovarian endometrioid adenocarcinoma in pregnancy
2011; 68(2): 181–184.

Marina Djurović, Svetozar Damjanović, Svetislav Tatić, Marjan Micev, Aleksandar Četković, Milan Petakov, Vladimir Djukić, Dragana Miljić, Sandra Pekić, Mirjana Doknić, Marko Stojanović, Aleksandar Vuksanović, Vera Popović

Primarni karcinoid jajnika
2011; 68(3): 274–276.

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

Hormonski status bolesnika sa uznapredovalim karcinomom prostate lečenih androgenim blokadama
Hormonal status in patients with advanced prostatic cancer on the therapy with androgen blockade
2011; 68(4): 321–326.

Daniela Kolarević, Zorica Tomašević, Ivan Boričić, Dejan M. Rašić, Nataša Andjelić Dekić, Zorka Milovanović, Svetislav Jelić

Metastasis of hepatocellular carcinoma presented as a tumor of the maxillary sinus and retrobulbar tumor
2011; 68(4): 359–362.

Milica Radojković, Slobodan Ristić, Nataša Čolović, Tatjana Terzić, Milica Čolović

Response to cladribine in patient with systemic mastocytosis

2011; 68(5): 444–446.

Milena Ilić, Miroslav Stojadinović, Zoran Milosavljević

Familial aggregation of bladder cancer

2011; 68(5): 447–451.

Ana Ristić, Ljubinka Janković Veličković, Dragana Stokanović

Prognostic value of apoptotic activity in muscle-invasive bladder cancer

2011; 68(6): 511–514.

Jasmina V. Gligorijević, Ljubinka V. Veličković, Snežana A. Jančić, Zoran Radovanović, Miljan S. Krstić, Vuka V. Katić

Focal neuroendocrine differentiation in prostatic gland carcinoma with basaloid pattern

2011; 68(6): 515–518.

Mirko D. Kerkez, Nebojša S. Lekić, Djordje M. Čulafić, Zoran J. Ražnatović, Igor I. Ignjatović, Dragana D. Lekić, Dragana D. Mijač

Gastric adenomyoma

2011; 68(6): 519–522.

Zana Dolićanin, Ljubinka Janković Veličković, Biljana Djordjević, Milan Višnjjić, Ivana Pešić, Ana Ristić, Vesna Marjanović

Expression of regulatory proteins and proliferative activity in relation to phenotypic characteristics of upper urothelial carcinoma

2011; 68(7): 567–574.

Marina Petrović, Nevenka Ilić, Olivera Lončarević, Ivan Čekerevac, Zorica Lazić, Ljiljana Novković, Vojislav Čupurdija, Gordana Kostić

Risk factors for brain metastases in surgically staged IIIA non-small cell lung cancer patients treated with surgery, radiotherapy and chemotherapy

2011; 68(8): 643–649.

Snežana Kuzmić Janković, Zoran Andjelković, Snežana Cerović, Ivica Milosavljević

Značaj morfometrijske analize tireocita u diferencijalnoj dijagnozi tireoidnih karcinoma

2011; 68(8): 669–675.

Dragana Ignjatović Ristić, Pušičić Vesna, Pejović Sanja, Slavica Djukić Dejanović, Dragan R. Milovanović, Dragan B. Ravanić, Janjić Vladimir

Tumori mozga kod bolesnika koji su primarno psihijatrijski lečeni

2011; 68(9): 809–814.

Dragče Radovanović, Milan Knežević, Dragan Čanović, Ljubiša Aćimović

Korelacija između ekspresije p53 i kliničkopatoloških osobina karcinoma želuca

2011; 68(10): 832–836.

Sašo Rafajlovski, Radoje Ilić, Branko Gligić, Vladimir Kanjuh, Vujadin Tatić, Andjelka Ristić, Slobodan Obradović, Radomir Matunović, Biljana Preović

Dijagnostika i rezultati lečenja miksoma srca

2011; 68(10): 851–855.

Jelena Dotlić, Milan Terzić, Ivana Likić, Jasmina Atanacković, Nebojša Ladjević

Evaluation of adnexal masses: correlation between clinical, ultrasound and histopathological findings

2011; 68(10): 861–866.

Aleksandar Filipović, Ljiljana Vučković, Milan Mijović
Invasive follicular thyroid carcinoma infiltrating trachea
2011; 68(10): 891–894.

Dragana Stamatović, Bela Balint, Ljiljana Tukić, Marija Elez, Olivera Tarabar, Milena Todorović, Gordana Ostojić, Zeljka Tatomirović, Marika Ljubenov, Slobodan Marjanović, Milomir Malešević
Impact of stem cell source on allogeneic stem cell transplantation outcome in hematological malignancies
2011; 68(12): 1026–10.

Ana Mitrović-Jovanović, Branko Stanimirović, Branka Nikolić, Milena Zamurović, Živko Perišić, Snežana Pantić-Aksentijević
Cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasms
2011; 68(12): 1051–1056.

BOLESTI MIŠIĆNO-SKELETNOG SISTEMA

Lazar Petković, Igor Djan, Djordje Gajdobranski, Dušan Marić, Mirjana Petković
Prelomi femura kod dece, epidemiologija i lečenje
2011; 68(1): 9–14.

BOLESTI DIGESTIVNOG SISTEMA

Dušan Dj. Popović, Milan Špuran, Tamara Alempijević, Miodrag Krstić, Srdjan Djuranović, Nada Kovačević, Svetozar Damjanović, Marjan Micev
Kongenitalne intestinalne limfangiektazije
2011; 68(3): 270–273.

Daniela Benedeto-Stojanov, Aleksandar Nagorni, Goran Bjelaković, Gordana Petrović, Dragan Stojanov, Nebojša Djenić
Klasifikacije i scoring sistemi u dijagnostici, prognozi i lečenju krvarenja iz proksimalnog dela digestivnog trakta
2011; 68(10): 872–877.

Željka Savić, Vladimir Vračarić, Ljiljana Hadnadjev, Zora Petrović, Dragomir Damjanov
Iskustvo u lečenju nekih komplikacija portne hipertenzije kod alkoholne ciroze jetre
2011; 68(11): 917–922.

BOLESTI RESPIRATORNOG TRAKTA

Aleksandra Lovrenski, Milana Panjković, Živka Eri, Ištvan Klem, Djordje Považan, Dejan Ilinčić, Miljan Milić
Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis
2011; 68(11): 988–991.

Dragica Pešut, Ruža Stević, Jelica Milosavljević, Spasoje Popević, Tijana Cvok
Mounier-Kuhnov sindrom
2011; 68(12): 1068–1070.

BOLESTI UVA, GRLA I NOSA

Mirjana Petrović-Lazić, Snežana Babac, Milica Tatović, Zoran Ivanković
Analiza glasa pre i posle vokalnog zamora
2011; 68(3): 209–213.

BOLESTI NERVNOG SISTEMA

Zagorka B. Jovanović, Bosiljka Vujisić Tešić, Aleksandra M. Pavlović, Jasna J. Zidverc Trajković, Milija D. Mijajlović, Marija V. Boričić Kostić, Edita Ž. Cvitan, Aleksandra P. Radojičić, Gordana Tomić, Ana Šundić, Nadežda M. Šternić Čovičković

Moguća uloga nekompetentnog zaliska vene jugularis interne u nastanku tranzitorne globalne amnezije

2011; 68(1): 35–40.

Miroslava Živković, Srdjan Ljubisavljević

Rani serumski biomarkeri ishemijskog moždanog udara

2011; 68(1): 68–72.

Željko Krsmanović, Evica Dinčić, Smiljana Kostić, Vesna Lačković, Miloš Bajčetić, Maja Lačković, Željko Bošković, Ranko Raičević

Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy

2011; 68(5): 455–459.

Fadil Škrijelj, Dragoslav Sokić

Dilemmas in diagnostics and therapy of rolandic epilepsy

2011; 68(6): 526–528.

OČNE BOLESTI

Sunčica Srećković, Mirjana Janićijević Petrović, Nenad Petrović, Miroslav Vukosavljević

Poređenje efekata primarne medikamentne terapije i primarne argon-laser trabekuloplastike na regulaciju intraokularnog pritiska i stabilnost perimetrijskog nalaza kod glaukoma otvorenog ugla

2011; 68(3): 225–230.

Dijana Risimić, Dejan Nikolić, Vesna Jakšić, Dejan Simeunović, Svetislav Milenković, Ivan Stefanović, Nataša Jaković, Nada Milić, Sonja Cekić, Siniša Babović

Evaluation of body mass index and lipid fractions levels in patients with retinal artery occlusion

2011; 68(3): 231–234.

Miroslav Stamenković, Dragana Obradović

Retinal periphlebitis in patients with multiple sclerosis

Vojnosanit Pregl 2011; 68(7): 544–549.

Branislav Stanković

Clinical aspects of different types of amblyopia

2011; 68(8): 696–698.

UROLOŠKE I MUŠKE GENITALNE BOLESTI

Jasna Trbojević-Stanković, Miljana Obradović, Vesna Čemerikić-Martinović, Dušan Trpinac, Željko Laušević, Biljana Stojimirović

Immunohistochemical study of pathological alterations of peritoneum in patients with terminal renal insufficiency and on peritoneal dialysis

2011; 68(7): 556–560.

GINEKOLOŠKE BOLESTI I POREMEĆAJI TRUDNOĆE

Ljiljana Mladenović Segedi, Katarina Parezanović Ilić, Aleksandar Ćurčić, Nemanja Višnjevac

Kvalitet života žena sa oštećenom funkcijom karličnog dna

2011; 68(11): 940–947.

Gordana Dragović, Leposava Grbović, Djordje Jevtović, Spaso Andjelić, Bojan Vasić, Relja Lukić

Primena antiretrovirusnih lekova u trudnoći

2011; 68(11): 967–974.

KARDIOVASKULARNE BOLESTI

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

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

2011; 68(2): 136–142.

Katica Pavlović, Nada Čemerlić-Adjić, Aleksandra Jovelić, Dalibor Somer

Nizak arterijski pritisak na prijemu kao prediktor smrtnog ishoda kod operisanih bolesnika sa disekcijom aorte tipa A

2011; 68(5): 410–416.

Milan Pavlović, Goran Koraćević, Snežana Ćirić Zdravković, Nebojša Krstić, Aleksandar Stojković, Miodrag Damjanović, Danijela Djordjević

Vazospastična angina pektoris komplikovana akutnim infarktomiokarda i kompletnim atrioventrikularnim blokom

2011; 68(7): 611–615.

Branislava Ivanović, Dragan Dinčić, Marijana Tadić, Dragan Simić

Arterial hypertension in the elderly

2011; 68(9): 779–785.

Sergej Prijić, Sanja Rakić, Ljubica Nikolić, Bosiljka Jovičić, Mila Stajević, Vladislav Vukomanović, Jovan Košutić

Levosimendan kod dece sa najtežom formom kongestivne srčane insuficijencije refraktarnom na dobutamin/milrinon

2011; 68(11): 979–984.

BOLESTI KRVNOG I LIMFNOG SISTEMA

Violeta Milošević, Andrija Bogdanović, Snežana Janković, Maja Peruničić Jovanović, Biljana Mihaljević
Ekstranodusni non-Hodgkinov limfom marginalne zone sa plućnom lokalizacijom: desetogodišnje iskustvo

2011; 68(2): 150–154.

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

2011; 68(2): 175–177.

Irena Čojbašić, Lana Mačukanović-Golubović

Faktori koji utiču na postizanje i postojanost citogenetskog odgovora kod bolesnika sa hroničnom mijeloidnom leukemijom na terapiji imatinibom

2011; 68(11): 911–916.

Yoshihiko Sakurai, Takaji Matsutani, Takeshi Yoshioka, Tomohiro Takeda, Akira Yoshioka, Midori Shima
Alterations of T cell receptor V β repertoire of CD8 T lymphocytes in immune tolerance induction in two hemophilia A patients with inhibitors

2011; 68(12): 1047–1050.

Maja Djordjević, Predrag Minić, Adrijan Sarajlija, Slaviša M. Djuričić, Dragomir Djokić, Obren Marković
Pulmonary involvement in siblings with Gaucher disease type III
2011; 68(12): 1071–1074.

NEONATALNE BOLESTI I ANOMALIJE

Vladimir Pilija, Branislav Budakov, Ljiljana Gvozdenović, Slobodan Savović, Marija Mihalj
Sudden death of a swimmer in water caused by heterotopic intracranial ossification and anomaly of the skull base
2011; 68(1): 73–76.

METABOLIČKE I NUTRICIONE BOLESTI

Ivana Vorgučin, Jovan Vlaški, Nada Naumović, Dragan Katanić
Poređenje dva definisana kriterijuma za postavljanje dijagnoze metaboličkog sindroma kod prekomerno uhranjene i gojazne dece u Vojvodini
2011; 68(6): 500–505.

Gordana Bukara-Radujković, Dragan Zdravković, Siniša Lakić
Short-term use of continuous glucose monitoring system adds to glycemic control in young type 1 diabetes mellitus patients in the long run: a clinical trial
2011; 68(8): 650–654.

Anujka Selea, Mirjana Šumarac-Dumanović, Milica Pešić, Dušica Šuluburić, Danica Stamenković-Pejković, Goran Cvijović, Dragan Micić
The effects of education with printed material on glycemic control in patients with diabetes type 2 treated with different therapeutic regimens
2011; 68(8): 676–683.

Milena Mitrović, Tanja Ilić, Edita Stokić, Jovanka Novaković Paro, Dragana Tomić Naglić, Ivana Bajkin, Tijana Icin
Influence of glucoregulation quality on C-reactive protein, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α level in patients with diabetes type 1
2011; 68(9): 756–761.

BOLESTI ENDOKRINOLOGIJSKOG SISTEMA

Milica Pešić, Danijela Radojković, Saša Radenković, Mirjana Spasić, Stevo Lukić
Epileptični napad kao prvi znak hipoparatiroidizma
2011; 68(1): 81–84.

Zoran Andjelković, Snežana Kuzmić-Janković, Dragan Pucar, Ivan Tavčar, Tamara Dragović
Possibilities of nontoxic autonomous thyroid nodules treatment by percutaneous ethanol injection
2011; 68(9): 767–773.

IMUNOLOŠKE BOLESTI

Biljana Zvezdin, Senka Milutinov, Ivana Tanasković, Marija Kojičić, Violeta Kolarov, Sanja Hromiš, Miroslav Ilić
The frequency of sensitization to inhalatory allergens and concomitant rhinitis in asthmatic patients
2011; 68(4): 309–313.

Jelena Drulović, Sladjana Andrejević, Branka Bonači-Nikolić, Vesna Mijailović
Hashimoto's encephalopathy: a long-lasting remission induced by intravenous immunoglobulins
2011; 68(5): 452–454.

Snežana Tomašević-Todorović, Ksenija Bošković, Danka Filipović, Nada Naumović

Procena pamćenja kod obolelih od reumatoidnog artritisa

2011; 68(6): 481–488.

Nevenka Ilić, Vesna Veličković, Dragoljub Djokić, Nebojša Ranković, Gordana Kostić, Marina Petrović, Milica Radunović, Dejan Baskić

Kliničke manifestacije atopije kod dece u prve dve godine života

2011; 68(8): 690–695.

Nataša Jovanović, Jasmina Marković-Lipkovski, Stevan Pavlović, Biljana Stojimirović

Dvanaestogodišnje praćenje bolesnice sa sistemskim eritemskim lupusom i lupus nefritisom

2011; 68(8): 705–708.

POREMEĆAJI IZAZVANI ŽIVOTNOM SREDINOM

Dragana Čukić

Iskrvarenje zbog krvarenja u meka tkiva kao uzrok smrti kod pretučenog, zlostavljanog djeteta

2011; 68(12): 1075–1078.

HEMIJSKE MATERIJJE I LEKOVI

NEORGANSKE HEMIJSKE MATERIJJE

Branislava Belić, Marko R. Cincović

Uticaj toksičnog dejstva kiseonika na membranu eritrocita i mogućnost procene poremećaja funkcije centralnog nervnog sistema

2011; 68(7): 539–543.

Danijela Djukić-Ćosić, Aleksandra Stanojević, Marija Djekić-Ivanković, Marijana Ćurčić, Zorica Plamenac-Bulat, Biljana Antonijević, Vesna Matović

Sadržaj kadmijuma u *Hypericum perforatum L.* i *Thymus serpyllum L.* sa lokaliteta planina Rtnja i Ozrena

2011; 68(11): 930–934.

ORGANSKE HEMIJSKE MATERIJJE

Nadica S. Marinković, Živorad Maličević, Jovan Dimitrijević

Uticaj temperature okoline na hepatocelularno oštećenje kod pacova nakon unošenja 3,4-metilendioksimetamfetamina

2011; 68(7): 561–566.

Biljana Antonijević, Miloš P. Stojiljković, Dubravko Bokonjić, Slavica Vučinić

Antidotski efekat kombinacija obidoksim/HI-6 i memantina kod miševa trovanih somanom, dihlorvosom ili heptenofosom

2011; 68(12): 1033–1040.

ENZIMI, KOENZIMI I INHIBITORI ENZIMA

Slobodan M. Janković, Srdjan M. Stefanović

Odloženi angioedem tokom primene inhibitora angiotenzin-konvertujućeg enzima

2011; 68(4): 372–376.

SUPSTANCE KOJE DELUJU NA RAST, PIGMENTI I VITAMINI

Zorica Basić, Vesna Kilibarda, Silva Dobrić, Radmila Resanović

***In vitro* ispitivanje adsorpcije vitamina B₁, B₂ i B₆ na zeolit**

2011; 68(1): 15–20.

SREDSTVA KOJA DELUJU NA KARDIOVASKULARNI SISTEM

Radomir Matunović, Janko Samardžić, Željko Špirić, Dejan Marinković, Ognjen Gudelj, Dragan Obradović, Zdravko Mijailović, Sašo Rafajlovski

Farmakološko lečenje hipertenzije indukovane stresom – preporuke i dileme

2011; 68(12): 1057–1062.

IMUNOLOŠKI I BIOLOŠKI FAKTORI

Ana Dragičević, Tanja Džopalić, Saša Vasilijić, Dragana Vučević, Biljana Božić, Ivana Majstorović, Bela Balint, Miodrag Čolić

The influence of CD40 ligation and interferon- γ on functional properties of human monocyte-derived dendritic cells activated with polyinosinic-polycytidylic acid

2011; 68(4): 301–308.

ANALITIČKE, DIJAGNOST. I TERAP. TEHNIKE I OPREMA**DIJAGNOSTIKA**

Milica Čizmić, Dragan Pucar, Uroš Zoranović

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

2011; 68(2): 161–165.

Tihomir V. Ilić, Snežana Stanković, Nela V. Ilić, Sanja V. Kostić, Vlado Djajić, Aleksandra Dominović-Kovačević

Neurofiziološka evaluacija bolesnika sa degenerativnim oboljenjima cervikalne kičme

2011; 68(3): 241–247.

Radomir Živadinović, Vekoslav Lilić, Biljana Djordjević, Zorica Stanojević, Aleksandra Petrić, Goran Lilić
Uloga tipizacije humanog papiloma virusa i citologije u ranom otkrivanju recidiva cervikalne intraepitelne neoplazije

2011; 68(4): 314–320.

Stojan Perić, Slobodan Lavrnić, Ivana Basta, Dušan Damjanović, Tatjana Stošić-Opinčal, Dragana Lavrnić
Significance of magnetic resonance imaging in differential diagnosis of nontraumatic brachial plexopathy

2011; 68(4): 327–331.

Ivan Tanasić, Ljiljana Tihaček Šojić, Aleksandra Milić Lemić

Optical metrology analysis of the lower jaw deformations

2011; 68(4): 336–340.

Branko Mihailović, Miloš Duka, Zoran Lazić, Dragan Mladenović, Biljana Vujičić, Milan Miladinović

Kompjuterizovane tehnologije za dijagnostiku i terapiju impaktiranih zuba

2011; 68(4): 353–358.

Stevan Ilić, Marina Deljanin Ilić, Viktor Stoičkov

Frequency and characteristics of myocardial ischemia recorded during stress echocardiography in patients with high coronary risk

2011; 68(5): 393–398.

Olivera Nikolić, Sanja Stojanović, Viktor Till, Marijana Basta Nikolić,

Kosta Petrović, Viktorija Vučaj Ćirilović

Multislice computed tomography urography in the diagnosis of urinary tract diseases

2011; 68(5): 417–422.

Viktorija Vučaj-Ćirilović, Miloš Lučić, Kosta Petrović, Olivera Nikolić, Mira Govorčin,

Sanja Stojanović

Color Doppler ultrasonography and multislice computer tomography angiography in carotid plaque detection and characterization

2011; 68(5): 423–429.

Aleksandra Trninić-Pjević, Vesna Kopitović, Sonja Pop-Trajković, Artur Bjelica, Irena Bujas, Dunja Tabš,

Djordje Ilić, Dragan Stajić

Uticaj histeroskopije na ishod postupaka vantelesne oplodnje

2011; 68(6): 476–480.

Milan Terzić, Jelena Dotlić, Ivana Likić Ladjević, Jasmina Atanacković, Nebojša Ladjević

Evaluation of the risk malignancy index diagnostic value in patients with adnexal masses

2011; 68(7): 589–593.

Miloš S. Todorović, Slobodanka Mitrović, Branimir Aleksandrić, Nenad Mladjenović,

Suzana Matejić

Association of pulmonary histopathological findings with toxicological findings in forensic autopsies of illicit drugs users

2011; 68(8): 639–642.

Radmila Obradović, Ljiljana Kesić, Goran Jovanović, Dragan Petrović, Goran Radičević, Dragan Mihailović

Efikasnost lasera male snage u terapiji inflamirane gingive kod parodontopatije dijabetesnih bolesnika

2011; 68(8): 684–689.

Aleksandar Janković, Miroslav Vukosavljević, Siniša Avramović, Biljana Draganić

Optical coherence tomography in late solar retinopathy

2011; 68(8): 709–711.

Olivera Jovanikić, Toplica Lepić, Ranko Raičević, Dragana Veljančić, Andjelka Ristić,

Branko Gligić

Debljina intimomedijalnog kompleksa vertebralnih arterija: novi upotrebljivi parametar u proceni aterosklerotskog procesa?

2011; 68(9): 733–738.

Tamara Alempijević, Rada Ješić, Petar Svorcan, Aleksandra Sokić Milutinović, Nada Kovačević, Tatjana

Radaljac, Dragan Popović, Dušan Dj. Popović, Miodrag Krstić

Ultrasound measurement of visceral fat in patients with primary biliary cirrhosis

2011; 68(9): 739–743.

Djordje Jelić, Dragan Mašulović

Bone bruise of the knee associated with the lesions of anterior cruciate ligament and menisci on magnetic resonance imaging

2011; 68(9): 762–766.

Brankica Vasiljević, Svjetlana Maglajlić-Djukić, Sanja Stanković, Dragana Lutovac, Miroslava Gojnić
Prognostički značaj kolor dopler neurosonografije za nastanak neuroloških sekvela kod novorođenčadi sa hipoksičnoishemijskom encefalopatijom
2011; 68(10): 825–831.

Živko Perišić, Nataša Perišić, Svetlana Goločorbin Kon, Dušan Vešović, Ana Mitrović Jovanović, Momir Mikov
The influence of probiotics on the cervical malignancy diagnostics quality
2011; 68(11): 956–960.

Milena Djurić, Ružica Kravljanac
Značaj i uloga EEG nalaza u dijagnostici i lečenju febrilnih napada
2011; 68(12): 1063–1067.

TERAPIJSKE PROCEDURE

Ana Antić, Zoran Stanojković
Primena eritrocita kod onkoloških bolesnika lečenih radio- i hemioterapijom
2011; 68(1): 28–34.

Zoran Stanojković, Ana Antić
Inaktivacija patogena u zamrznutoj svežoj plazmi primenom riboflavina i ultravioletnog zračenja: uticaj na koncentraciju proteina i faktor VIII koagulacije
2011; 68(1): 51–56.

Milan Mandić, Nataša Rančić
Laseri male snage u terapiji akutnog lumbalnog bolnog sindroma
2011; 68(1): 57–61.

Emilija Dubljanin-Raspopović, Marko Kadija, Dragan Mirkov, Marko Bumbaširević
Značaj vežbi otvorenog i zatvorenog kinetičkog lanca nakon rekonstrukcije prednje ukrštene veze
2011; 68(2): 170–174.

Predrag Romić, Darko Nožić, Maja Šurbatović, Milić Veljović, Mihajlo Stojić, Rade Vuković
Mehanička ventilacija kod bolesnika sa najtežim oblicima gripa A H1N1
2011; 68(3): 235–240.

Nuri Arslan, Mustafa Emi, Engin Alagöz, Bahri Üstünsöz, Kaan Oysul, Fikret Arpacı, Şahin Uğurel, Murat Beyzadeoğlu, Mehmet Ali Özgüven
Selective intraarterial radionuclide therapy with Yttrium-90 (Y-90) microspheres for hepatic neuroendocrine metastases: initial experience at a single center
2011; 68(4): 341–348.

Sanja Ostojić, Sanja Djoković, Nadežda Dimić, Branka Mikić
Cochlear implant – speech and language development in deaf and hard of hearing children following implantation
2011; 68(4): 349–352.

Slobodan Marjanović, Dragana Stamatović, Ljiljana Tukić, Olivera Tarabar, Marija Elez, Lavinika Madjaru, Bela Balint, Željka Tatomirović, Nada Kuljić-Kapulica, Nebojša Andjelković
Autologna transplantacija matičnih ćelija hematopoeze u lečenju multiplog mijeloma – iskustvo jednog centra
2011; 68(5): 387–392.

Zoran Stanojković, Ana Antić, Miodrag Stojanović

Efekat inaktivacije patogena primenom riboflavina i ultravioletnog zračenja na kvalitet trombocitnih koncentrata

2010; 68(6): 489–494.

Milovan Petrović, Gordana Panić, Aleksandra Jovelić, Tibor Čanji, Ilija Srdanović, Tanja Popov, Miodrag Golubović

Therapeutic hypothermia and neurological outcome after cardiac arrest

2011; 68(6): 495–499.

Goran Jovanović, Nikola Burić, Nebojša Krunić, Miloš Tijanić, Simona Stojanović

Procena efikasnosti primene lasera male snage u terapiji alveolarnog osteitisa

2011; 68(6): 506–510.

Violeta Knežević, Aleksandra Milošević, Slavenka Vodopivec, Dušan Božić, Ivana Budošan, Milena Majić
Uticaj nivoa hemoglobina i visine doze rekombinantnog humanog beta eritropoetina na preživljavanje bolesnika na hemodijalizi

2011; 68(9): 749–755.

Zoran Jović, Zdravko Mijailović, Slobodan Obradović, Dragan Tavčiovski, Radomir Matunović, Sinisa Rušević, Predrag Djurić

Successful implantation of a permanent pacemaker through a persistent left superior vena cava by using a right subclavian approach

2011; 68(9): 792–794.

Miroljub Drašković, Ivan Leković, Zoran Bjelanović, Sidor Mišović, Jefta Kozarski

Primena vakuuma u lečenju komplikacija hirurških rana

2011; 68(10): 846–850.

Stanko A. Mrvić, Miloš Z. Milosavljević, Dragan Stojković, Slobodan S. Milisavljević, Dragče Radovanović, Slobodanka Lj. Mitrović

Foreign body extraction through the rigid bronchoscopy

2011; 68(10): 878–880.

Mirko Teofilovski, Biljana Parapid, Miodrag Rakić, Nikola Popović, Gordana Teofilovski-Parapid

Specifičnosti protetičkoortotičke rehabilitacije bolesnika sa amputacijom i kranocerebralnom povredom

2011; 68(12): 1013–1020.

Miodrag Jocić, Miroljub Trkuljić, Dragana Jovičić, Nemanja Borovčanin, Milena Todorović, Bela Balint
Mirasol PRT System inactivation efficacy evaluated in platelet concentrates by bacteria-contamination model

2011; 68(12): 1041–1046.

ANESTEZIJA I ANALGEZIJA

Jasna Jevdjić, Maja Šurbatović, Svetlana Drakulić-Miletić, Filip Žunić

Duboka sedacija dece midazolamom i propofolom tokom ambulantnog snimanja mozga magnetnom rezonancom

2011; 68(10): 842–845.

OPERATIVNE HIRURŠKE PROCEDURE

Radoslav Barjaktarović, Zoran Popović, Dragan Radoičić

Megaendoprosthesis in the treatment of bone tumors in the knee and hip region

2011; 68(1): 62–67.

Jelena Milošević, Marija Tasić, Vekoslav Lilić, Vladimir Antić, Predrag Vukomanović,
Sonja Pop-Trajković

Trudnoća nakon konzervativnog hirurškog lečenja mucinoznog adenokarcinoma jajnika

2011; 68(1): 77–80.

Zoran Bjelanović, Ivan Leković, Miroljub Drašković, Sidrom Mišović, Milić Veljović

Hirurško lečenje proširenih vena korišćenjem tumescentne lokalne anestezije

2011; 68(2): 155–160.

Djordje Radak

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

2011; 68(2): 166–169.

Lazar Davidović, Igor Končar, Dejan Marković, Radomir Sindjelić, Momčilo Čolić

Povrede grudne aorte i njenih grana

2011; 68(3): 257–265.

Dejan Vulović, Nenad Stepić, Aleksandar Pavlović, Saša Milićević, Branislav Piščević

Reconstruction of the columella and the tip of the nose with an island-shaped forehead flap

2011; 68(3): 277–280.

Dejan Ristić, Nebojša Jovanović, Voja Cvetković, Biljana Stanković, Branislav Vračević

Bilateral Monteggia fracture in adults

2011; 68(4): 363–365.

Miodrag Bogosavljević, Dragan Stokić, Žan Friščić, Branko M. Ristić

Unstable intertrochanteric fractures: How to prevent uncontrolled impaction and shortening of the femur

2011; 68(5): 399–404.

Pavle Kovačević, Bogoljub Mihajlović, Lazar Velicki, Aleksandar Redžek, Vladimir Ivanović, Nikola Komazec

Mini-sternotomija: preliminarno iskustvo u valvularnoj hirurgiji srca

2011; 68(5): 405–409.

Ivan Leković, Sidor Mišović, Zoran Bjelanović, Miroljub Drašković, Aleksandar Tomić

Primena supkutane paratibijalne fasciotomije u lečenju hroničnog venskog ulkusa

2011; 68(5): 430–434.

Milenko I. Rosić, Lenka Ilić, Živojin S. Jonjev

Nova modifikacija Bentall-ove procedure: primena aortoprotetskog hemostatskog šava

2011; 68(5): 441–443.

Milomir Gačević, Milan Milisavljević, Marijan Novaković, Danilo Vojvodić,
Ivica Milosavljević, Milena Jović, Boban Đorđević, Žarko Borović, Nikola Ostojčić,
Mikica Lalković, Saša Milićević

Skin vascularisation field by the ascending branch of the peroneal artery ramus perforans

2011; 68(7): 575–582.

Rajka Argirović, Milica Berisavac, Ivana Likić-Lađević, Saša Kadija, Vladimir Bošković, Vojislav Žižić

Upotreba transvaginane mrežice u korekciji prolapsa pelvičnih organa kao minimalno invazivnog hirurškog postupka

2011; 68(7): 583–588.

Saša Micković, Miroslav Mitrović, Nebojša Stanković, Mihailo Bezmarević, Milan Jovanović, Darko Mirković, Ivana Tufegdžić

Splenic artery pseudoaneurysm as a complication of pancreatic pseudocyst

2011; 68(7): 602–606.

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

Endovascular repair of posttraumatic multiple femoral-femoral and popliteal-popliteal arteriovenous fistula with Viabahn and excluder stent graft

2011; 68(7): 616–620.

Igor B Jovanović, Miroslav Samardžić, Mirjana Nagulić, Vladimir Bašcarević, Mirko Mićović, Svetlana Milošević

Primitivna trigeminalna arterija udružena sa arteriovenskom malformacijom cerebeluma

2011; 68(8): 699–704.

Dragan Sagić, Želimir Antić, Milan M. Stanišić, Nenad Ilijevski, Predrag Milojević, Dragan Mašulović, Djordje Radak

Simultaneous stenting of the left main coronary stem and internal carotid artery in a hemodynamically unstable patient

2011; 68(8): 712–715.

Aleksandar Nagorni, Goran Bjelaković

Endoskopska mukozna resekcija kolorektalnih tumora – naša prva iskustva

2011; 68(9): 744–748.

Žarko Dašić, Dragan Radoičić

Arthroscopic partial medial meniscectomy

2011; 68(9): 774–778.

Nebojša Marić, Vojkan Stanić, Vlado Cvijanović, Aleksandar Ristanović, Snežana Kovačević, Žarko Krivokapić, Olga Tasić Radić

Hirurško lečenje lokalizovanog oblika Kastlemanove bolesti plazmaćelijskog histološkog tipa

2011; 68(9): 795–799.

Ljubiša Nikolić, Vesna Jovanović

Istovremena fakoemulzifikacija, implantacija sočiva i endotelna keratoplastika (trostruka procedura)

2011; 68(9): 800–803.

Milenko Savić

Sakralni gigantocelularni tumor lečen kompletnom sakrektomijom i spinopelvičnom fiksacijom

2011; 68(9): 804–808.

Bratislav Trifunović, Jovan Delić, Darko Mirković, Milan Jovanović, Jovan Kršić, Zoran Zarić

Dehiscencije kolorektalnih anastomoza posle radikalnih operativnih zahvata zbog karcinoma rektuma

2011; 68(10): 856–860.

Željko Stepanović, Miroslav Živković, Snežana Vulović, Ljubiša Aćimović, Branko Ristić, Aleksandar Matić, Zoran Grujović

Visoka, otvorena, klinasta osteotomija tibije: analiza pet modaliteta unutrašnje fiksacije metodom konačnih elemenata

2011; 68(10): 867–871.

Jelena Nikolić, Zlata Janjić, Dragan Momčilović, Srdjan Ninković, Vladimir Harhai

Plantarna fibromatoza i Dupuytren-ova kontraktura kod adolescenta

2011; 68(10): 886–890.

Ivan Marjanović, Miodrag Jevtić, Sidor Mišović, Danilo Vojvodić, Uroš Zoranović,
Siniša Rusović, Momir Šarac, Ivan Stanojević

Rani inflamatorni odgovor organizma posle elektivne rekonstrukcije aneurizme abdominalne aorte: komparacija endovaskularne i klasične, otvorene rekonstrukcije

2011; 68(11): 948–955.

Sait Sirin, Kaan Oysul, Serdar Surenkok, Omer Sager, Ferrat Dincoglan, Bahar Dirican,
Murat Beyzadeoglu

Linear accelerator-based stereotactic radiosurgery in recurrent glioblastoma: a single center experience

2011; 68(11): 961–966.

Nebojša Bojanić, Djordje Nale, Sava Mičić, Aleksandar Janičić, Aleksandar Vuksanović, Ivan Vuković

Isolated eyeball metastasis of non-seminomatous germ cell testicular tumor

2011; 68(11): 985–987.

Aleksandra Tomić-Lučić, Snežana Jovanović, Milan Petronijević, Mirjana Veselinović

Perforacija kolona kao retka manifestacija Behčetove bolesti

2011; 68(11): 992–995.

Branko Prstojević, Mirko Mićović, Ivan Vukašinović, Mirjana Nagulić

Transvenous embolization of dural carotid cavernous fistula through the facial and ophthalmic vein

2011; 68(12): 1079–1083.

STOMATOLOGIJA

Jelena Djordjević, Ivana Šćepan, Branislav Glišić

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

2011; 68(2): 125–129.

Sava Matić, Mirjana Ivanović, Predrag Nikolić

Evaluation of a prevention programme efficiency for patients with fixed orthodontic appliances

2011; 68(3): 214–219.

Vladimir Koković, Ljubomir Todorović

Preimplantation filling of tooth socket with β -tricalcium phosphate/poly(lactic-polyglycolic acid) (β -TCP/PLGA) root analogue: clinical and histological analysis in a patient

2011; 68(4): 366–371.

Aleksandra Petković-Ćurčin, Smiljana Matić, Danilo Vojvodić, Novak Stamatović,
Tatjana Todorović

Cytokines in pathogenesis of peri-implantitis

2011; 68(5): 435–440.

Ivan Mikov, Ivan Turkalj, Marina Jovanović

Occupational contact allergic dermatitis in dentistry

2011; 68(6): 523–525.

Jelena Todić, Dragoslav Lazić, Radiovoje Radosavljević

Correlation analysis of craniomandibular index and gothic arch tracing in patients with craniomandibular disorders

2011; 68(7): 594–601.

Marija Igić, Dragan Mihailović, Ljiljana Kesić, Mirjana Apostolović, Ljiljana Kostadinović, Olivera Tričković Janjić, Jelena Milašin

Efikasnost hijaluronske kiseline u terapiji hroničnog gingivitisa kod dece

2011; 68(12): 1021–1025.

PSIHIJARIJA I PSIHOLOGIJA**MENTALNI POREMEĆAJI**

Tanja Obradović, Ružica Veličković, Ivana Timotijević, Marko Andjelković

Heritabilnost bipolarnog poremećaja raspoloženja – studija familija

2011; 68(4): 332–335.

BIOLOŠKE NAUKE**ŽIVOTNA SREDINA I JAVNO ZDRAVSTVO**

Bojan Vasić, Spaso Andjelić, Relja Lukić, Djordje Jevtović, Leposava Grbović, Tatjana Vasiljević, Gordana Dragović

Postekspozicijska profilaksa infekcije prouzrokovane virusima hepatitisa B, hepatitisa C i humane imunodeficijencije kod zdravstvenih radnika

2011; 68(11): 975–978.

BIOHEMIJSKI FENOMENI, METABOLIZAM I ISHRANA

Slavica Radjen, Goran Radjen, Mirjana Životić-Vanović, Sonja Radaković, Nadja Vasiljević, Dušica Stojanović

Uticaj suplementacije gvožđa na maksimalnu potrošnju kiseonika kod sportistkinja

2011; 68(2): 130–135.

Dušica Stojanović, Danica Marković

Nutrigenomika – nauka za 21. vek

2011; 68(9): 786–791.

TEHNOLOGIJA, INDUSTRIJA, POLJOPRIVREDA**HRANA I NAPICI**

Jelena Jovičić, Budimka Novaković, Ljilja Torović

Health claims made on food

2011; 68(3): 266–269.

INFORMATIKA

Silva Dobrić

Novo u Novoj godini

2011; 68 (1): 5–7.

Silva Dobrić

Autor godine Vojnosanitetskog pregleda za 2010.

2011; 68(3): 206–208.

OSOBE (PROFESIJE, OSOBINE, SKLONOSTI)

Snežana Janković

Physician in future: a human being or a robot?

2011; 68(2): 185–187.

ZDRAVSTVENA ZAŠTITA**KARAKTERISTIKE POPULACIJE**

Mirjana Djuričković, Mirjana Ivanović

Stanje oralnog zdravlja kod dece uzrasta od 12 godina u Crnoj Gori

2011; 68(7): 550–555.

KVALITET, PRISTUP I PROCENE ZDRAV. ZAŠTITE

Nina Kuburović, Slaviša M. Djuričić, Andjelija Nešković, Velimir Dedić, Vladimir Kuburović

Procena kvaliteta rada u pedijatrijskim ustanovama tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite u Srbiji

2011; 68(1): 21–27.

ISTORIJA MEDICINE

Milan Crnobaric

Istorijski koreni homeopatije

2011; 68(2): 189–192.

Slavica Ristić, Siniša Ristić, Sladjana Jović

Razvoj zdravstvene kulture u Srbiji u prvoj polovini 19.veka

2011; 68(8): 716–719.

RATNA MEDICINA**KADAR**

Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Miško Živić

Medical Corps Colonel Doctor Sava Petković “Flora of the town of Niš Region” – inheritance for the future

2011; 68(3): 281–285.

Ljubiša Nikolić

Serbian painters in the Army Medical Corps 1914–1918

2011; 68(7): 621–625.

Aleksandar S. Nedok

Potpukovnik dr Laza Lazarević – lekar, književnik, ratnik (1851–1890)

2011; 68(12): 1084–1087.

SANITETSKE JEDINICE I USTANOVE

Elizabeta Ristanović

Povodom 167 godina tradicije – Vojnomedicinska akademija: juče, danas, sutra

2011; 68(3): 201–205.

HIRURGIJA

Vesna Šuljagić, Miodrag Jevtić, Boban Djordjević, Predrag Romić, Radoje Ilić, Nebojša Stanković, Novak Milović, Marijan Novaković, Jefta Kozarski, Zoran Roganović, Zoran Popović, Aleksandra Jovelić

Epidemiology of nosocomial colonization/infection caused by Acinetobacter spp. in patients of six surgical clinics in war and peacetime

2011; 68(8): 661–668.

NEUROLOGIJA, PSIHOLOGIJA, PSIHIJARIJA

Milanko Čabarkapa, Vesna Korica, Sanja Rodjenkov

Povezanost osobina ličnosti sa doživljajem profesionalnog stresa kod vojnog letačkog osoblja
2011; 68(2): 143–149.

Vladan Radosavljević, Ksenija Stojković, Marko Andrejić, Srđan Marković

Prevenција zaraznih bolesti u Vojsci Srbije
2010; 67(3): 243–248.



INDEKS AUTORA

Aćimović Ljubiša	832, 867	Bogdanović Andrija	150
Alagöz Engin	341	Bogosavljević Miodrag	393
Aleksandrić Branimir	639	Bojanić Nebojša	985
Alempijević Tamara	270, 739	Bojanović Mila	46
Andjelić Dekić Nataša	359	Bokonjić Dubravko	1033
Andjelić Spaso	967, 975	Bonači-Nikolić Branka	452
Andjelković Marko	332	Boričić Ivan	359
Andjelković Nebojša	387	Boričić Kostić V. Marija	35, 136
Andjelković Zoran	669, 767	Borovčanin Nemanja	1041
Andrejević Sladjana	452	Borović Žarko	575
Antić Ana	28, 51, 489	Bošković Ksenija	481
Antić Vladimir	77	Bošković Vladimir	583
Antonić Želimir	712	Bošković Željko	455
Antonijević Biljana	930, 1033	Božić Biljana	301
Apostolović Mirjana	1021	Božić Dušan	749
Argirović Rajka	583	Branković Srbobran	923
Arpacı Fikret	341	Budakov Branislav	73
Arslan Nuri	341	Budošan Ivana	749
Atanacković Jasmina	589, 861	Bujas Irena	476
Avramović Siniša	709	Bukara-Radujković Gordana	650
Babac Snežana	209	Bumbaširević Marko	170
Babić R. Rade	281	Burić Nikola	506
Babović S. Siniša	231, 471	Cakić Zlatica	607
Bahri Üstünsöz	341	Cekić Sonja	231
Bajčetić Miloš	455	Cerović Snežana	669
Bajkin Ivana	756	Cincović R. Marko	539
Balint Bela	301, 387, 1026, 1041	Crnobaric Milan	189
Banović Marko	136	Cvetković Voja	363
Barjaktarović Radoslav	62	Cvijanović Vlado	795
Basić Zorica	15	Cvijović Goran	676
Baskić Dejan	690	Cvitan Ž. Edita	35
Basta Ivana	327	Cvok Tijana	1068
Basta Nikolić Marijana	417	Čabarkapa Milanko	143
Bašćarević Vladimir	699	Čanović Dragan	832
Bašić Hakija	41	Čanji Tibor	495
Bašić Marin	178	Čekanac Radovan	248
Begović Kuprešanin Vesna	248	Čekerevac Ivan	643
Belić Branislava	539	Čemerikić-Martinović Vesna	556
Benedeto-Stojanov Daniela	872	Čemerlić-Adjić Nada	410
Berisavac Milica	583	Čizmić Milica	161
Beyzadeoğlu Murat	341, 961	Čolić Miodrag	301
Bezmarević Mihailo	602	Čolić Momčilo	257
Bjelaković Goran	744, 872	Čolović Milica	444
Bjelanović Zoran	155, 430, 846	Čolović Nataša	444
Bjelica Artur	476	Čukić Dragana	1075

Ćetković Aleksandar	274	Dragović Tamara	767
Ćirić Zdravković Snežana	611	Drakulić-Miletić Svetlana	842
Ćojbašić Irena	911	Drašković Miroslav	155, 430, 846
Ćulafić M. Djordje	519	Drušević Jelena	452
Ćupurdija Vojislav	643	Dubljanin-Raspopović Emilija	170
Ćurčić Aleksandar	940	Duka Miloš	353
Ćurčić Marijana	930	Džopalić Tanja	301
Ćurčić Petar	248	Elez Marija	387, 1026
Damjanov Dragomir	917	Emi Mustafa	341
Damjanović Dušan	327	Eri Živka	988
Damjanović Miodrag	611	Filipović Aleksandar	891
Damjanović Svetozar	270, 274	Filipović Danka	481
Dašić Žarko	774	Friščić Žan	393
Davidović Lazar	257	Gačević Milomir	575
Dedić Velimir	21	Gajdobranski Djordje	9
Delić Jovan	856	Gazikalović Slobodan	220
Deljanin Ilić Marina	393	Glavtović Rade	248
Dimić Nadežda	349	Gligić Branko	733, 851
Dimitrijević Aleksandra	181	Gligoričević V. Jasmina	515
Dimitrijević Jovan	561	Glišić Branislav	125
Dincoglan Ferrat	961	Gojnić Miroslava	825
Dinčić Dragan	779	Goločorbin Kon Svetlana	956
Dinčić Evica	455	Golubović Miodrag	495
Dirican Bahar	961	Govorčin Mira	423
Djajić Vlado	241	Stojanović Sanja	423
Djan Igor	9	Grbović Leposava	967, 975
Djekić-Ivanković Marija	930	Grujović Zoran	867
Djenić Nebojša	872	Gudelj Ognjen	1057
Djokić Dragoljub	690	Gudović Radmila	471
Djokić Dragomir	1071	Gvozdrenović Ljiljana	73
Djoković Sanja	349	Hadnadjev Ljiljana	917
Djordjević Biljana	314, 567	Harhai Vladimir	886
Djordjević Boban	575, 661	Hristović Dejan	248
Djordjević Danijela	611	Hromiš Sanja	309
Djordjević Dragan	248	Icin Tijana	756
Djordjević Jelena	125	Igić Marija	1021
Djordjević Maja	1071	Ignjatović I. Igor	519
Djordjević Valentina	175	Ignjatović Ristić Dragana	809
Djukić Dejanović Slavica	809	Ilić Djordje	476
Djukić Vladimir	274	Ilić Lenka	441
Djukić-Ćosić Danijela	930	Ilić Milena	447
Djuranović Srdjan	270	Ilić Miroslav	309
Djuričić M. Slaviša	21, 1071	Ilić Nevenka	643, 690
Djuričković Mirjana	550	Ilić Radoje	661, 851
Djurić Janko	181	Ilić Stevan	387
Djurić Milena	1063	Ilić Tanja	756
Djurić Mirna	881	Ilić V. Nela	241
Djurić Predrag	792	Ilić V. Tihomir	241
Djurović Marina	274	Ilijevski Nenad	712
Dobrić Silva	5, 15, 206	Ivanković Zoran	209
Doknić Mirjana	274	Ivanović Branislava	779
Dolićanin Zana	567	Ivanović Mirjana	214, 550
Dominović-Kovačević Aleksandra	241	Ivanović Vladimir	405
Dotlić Jelena	589, 861	Jaković Nataša	231
Draganić Biljana	709	Jakovljević Vladimir	655
Dragičević Ana	301	Jakšić Vesna	231
Dragojević-Dikić Svetlana	607	Jančić A. Snežana	515
Dragović Gordana	967, 975	Janičić Aleksandar	985

Janićijević Petrović Mirjana	225	Kopitović Vesna	476
Janković Aleksandar	709	Koračević Goran	611
Janković Borisav	220	Korica Vesna	143
Janković M. Slobodan	372	Kostadinović Ljiljana	1021
Janković Snežana	150	Kostić Gordana	643, 690
Janković Snežana	185	Kostić Smiljana	455
Janković Veličković Ljubinka	511, 567	Kostić V. Sanja	241
Janjić Vladimir	809	Košutić Jovan	979
Janjić Zlata	886	Kovač Mirjana	175
Jelić Djordje	762	Kovačević Nada	270, 739
Jelić Svetislav	359	Kovačević Pavle	405
Jeremić Dejan	655, 935	Kovačević Snežana	795
Jeremić Dimitrije	321	Kozarski Jefta	661, 846
Ješić Rada	739	Kravljanac Ružica	1063
Jevđjić Jasna	842	Krivokapić Žarko	795
Jevtić Miodrag	616, 661, 948	Krsmanović Željko	455
Jevtović Djordje	967, 975	Krstić Miodrag	270, 739
Jocić Miodrag	1041	Krstić Nebojša	611
Jonjev S. Živojin	441	Krstić S. Miljan	515
Jovanikić Olivera	733	Krstonošić Bojana	471
Jovanović B. Igor	699	Kršić Jovan	856
Jovanović B. Zagorka	35	Krunić Nebojša	506
Jovanović Goran	506, 684	Kuburović Nina	21
Jovanović Marina	523	Kuburović Vladimir	21
Jovanović Milan	602, 856	Kuljić Kapulica Nada	248, 387
Jovanović Nataša	705	Kuzmanović Jelena	837
Jovanović Nebojša	363	Kuzmić Janković Snežana	669, 767
Jovanović Snežana	992	Lačković Vesna	455
Jovanović Vesna	800	Lačković Maja	455
Jovelić Aleksandra	410, 495, 661	Ladjević Nebojša	589, 861
Jovičić Bosiljka	979	Lakić Siniša	650
Jovičić Dragana	1041	Lalošević Dušan	881
Jovičić Jelena	266	Lalošević Vesna	881
Jovičić Milentijević Maja	178	Laušević Željko	556
Jović Milena	575	Lavrnić Dragana	327
Jović Sladjana	716	Lavrnić Slobodan	327
Jović Zoran	792	Lazić Dragoslav	594
Kadija Marko	170	Lazić Zoran	353
Kadija Saša	583	Lazić Zorica	643
Kanjuh Vladimir	851	Lekić D. Dragana	519
Kastratović Tatjana	181	Lekić S. Nebojša	519
Katanić Dragan	500	Leković Ivan	155, 430, 846
Katić V. Vuka	515	Lepić Toplica	733
Katić Vera	837	Levakov Ivan	321
Kerkez Mirko D.	519	Likić Ivana	861
Kesić Ljiljana	684, 1021	Likić Ladjević Ivana	583, 589
Kilibarda Vesna	15	Lilić Goran	314
Klem Ištvan	988	Lilić Vekoslav	41, 77, 314
Knežević Milan	832	Lončarević Olivera	643
Knežević Violeta	749	Lovrenski Aleksandra	988
Kocić Branislava	923	Lučić Miloš	423
Kojičić Marija	309	Lukić Relja	975, 967
Kojić Miroslav	248	Lukić Stevo	81
Koković Vladimir	366	Lutovac Dragana	825
Kolarević Daniela	359	Ljubenov Marika	1026
Kolarov Violeta	309	Ljubisavljević Srdjan	68
Komazec Nikola	405	Mačukanović-Golubović Lana	911
Končar Igor	257	Madjaru Lavinika	387

Maglajlić-Djukić Svjetlana	825	Milosavljević Ivica	575, 669
Majić Milena	749	Milosavljević Jelica	1068
Majstorović Ivana	301	Milosavljević Z. Miloš	878
Malešević Milomir	1026	Milosavljević Zoran	447
Maličević Živorad	561	Milošević Aleksandra	749
Mandić Milan	57	Milošević Jelena	41, 77
Mandić Vesna	175	Milošević Svetlana	699
Marić Dušan	9	Milošević T. Nebojša	471
Marić L. Dušica	471	Milošević Violeta	150
Marić Nebojša	795	Milovanović R. Dragan	809
Marinković Dejan	1057	Milovanović Zorka	359
Marinković S. Nadica	561	Milović Novak	661
Marjanović Ivan	616, 948	Milutinov Senka	309
Marjanović Slobodan	387, 1026	Miljić Dragana	274
Marjanović Vesna	567	Minić Predrag	220, 1071
Marković Danica	786	Mirkov Dragan	170
Marković Dejan	257	Mirković Darko	602, 856
Marković Obren	1071	Mišović Sidor	155, 430, 616, 846, 948
Marković-Lipkovski Jasmina	705	Mitrović Ana	607
Marušić Goran	321	Mitrović Jovanović Ana	956, 1051
Mašulović Dragan	712, 762	Mitrović Lj. Slobodanka	878
Matić Aleksandar	867	Mitrović Milena	756
Matić Sava	214	Mitrović Miroslav	602
Matić Smiljana	435	Mitrović Slobodanka	639
Matović Vesna	930	Mladenović Antić Snežana	923
Matsutani Takaji	1047	Mladenović Dragan	353
Matunović Radomir	851, 792, 1057	Mladenović Segedi Ljiljana	940
Micev Marjan	270, 274	Mladjenović Nenad	639
Micić Dragan	676	Matejić Suzana	639
Micković Saša	602	Momčilović Dragan	886
Mićić Sava	985	Mrvić A. Stanko	878
Mićović Mirko	699, 1079	Nagorni Aleksandar	744, 872
Mihailović Branko	353	Nagulić Mirjana	699, 1079
Mihailović Dragan	46, 684, 1021	Nale Djordje	985
Mihajlović Bogoljub	405	Naumović Nada	481, 500
Mihalj Marija	73	Nedeljković Ivana	136
Mihaljević Biljana	150	Nedok S.Aleksandar	1084
Mijač D. Dragana	519	Nešković Andjelija	21
Mijailović Vesna	452	Nikolić Branka	607, 1051
Mijailović Zdravko	792, 1057	Nikolić Dejan	231
Mijajlović D. Milija	35	Nikolić Jelena	886
Mijović Milan	891	Nikolić Ljubica	979
Mikić Branka	349	Nikolić Ljubiša	621, 800
Mikić Dragan	248	Nikolić Olivera	417, 423
Mikov Ivan	523	Nikolić Predrag	214
Mikov Momir	956	Ninković Srdjan	886
Miković Željko	175	Novaković Budimka	266
Miladinović Milan	353	Novaković Marijan	575, 661
Milanović Milomir	248	Novaković Paro Jovanka	756
Milašin Jelena	1021	Novković Ljiljana	643
Milenković Svetislav	231	Nožić Darko	235, 248
Milić Lemić Aleksandra	336	Obradović Dragan	1057
Milić Miljan	988	Obradović Dragana	544
Milić Nada	231	Obradović Miljana	556
Miličević Saša	277, 575	Obradović Radmila	684
Milisavljević Milan	575	Obradović Slobodan	792, 851
Milisavljević S. Slobodan	878	Obradović Tanja	332
Milojević Predrag	712	Ostojić Gordana	1026

Ostojić Miodrag	136	Ilinčić Dejan	988
Ostojić Nikola	575	Prčović Biljana	851
Lalković Mikica	575	Prijčić Sergej	979
Ostojić Sanja	349	Prstojević Branko	1079
Oysul Kaan	341, 961	Pucar Dragan	161, 767
Özgüven Mehmet Ali	341	Puščić Vesna	809
Panić Gordana	495	Radak Djordje	166, 712
Pantić-Aksentijević Snežana	1051	Radaković Sonja	130
Panjković Milana	988	Radaljčić Tatjana	739
Parapid Biljana	1013	Radenković Saša	81
Parezanović Ilić Katarina	940	Radičević Goran	684
Pavlović Aleksandar	277	Radjen Goran	130
Pavlović Aleksandra	35	Radjen Slavica	130
Pavlović Katica	410	Radoičić Dragan	62, 774
Pavlović Milan	611	Radojičić P. Aleksandra	35
Pavlović Stevan	705	Radojković Danijela	81
Pejić Katarina	220	Radojković Dragica	175
Pejović Sanja	809	Radojković Milica	444
Pekić Sandra	274	Radosavljević Radiovoje	594
Peljto Amir	655	Radovanović Dragče	832, 878
Perić Stojan	327	Radovanović Zoran	515
Perišić Nataša	956	Radović Janošević Dragana	41
Perišić Živko	956, 1051	Radunović Milica	690
Peruničić Jovanović Maja	150	Rafajlovski Sašo	851, 1057
Pešić Ivana	567	Raičević Ranko	455, 733
Pešić Milica	81, 676	Rajić Dimitrijević Radmila	248
Pešut Dragica	1068	Rakičević Ljiljana	175
Petakov Milan	274	Rakić Miodrag	1013
Petković Lazar	9	Rakić Sanja	979
Petković Mirjana	9	Rakić Snežana	607
Petković-Ćurčin Aleksandra	435	Rančić Nataša	57
Petrić Aleksandra	314	Ranković Nebojša	690
Petronijević Milan	992	Rašić M. Dejan	359
Petrović Aleksandar	178	Ravanić B. Dragan	809
Petrović Dragan	684	Ražnatović J. Zoran	519
Petrović Gordana	872	Redžek Aleksandar	405
Petrović Kosta	417, 423	Resanović Radmila	15
Petrović Marina	643, 690	Risimić Dijana	231
Petrović Milan	136	Ristanović Aleksandar	795
Petrović Milovan	495	Ristanović Dušan	471
Petrović Nenad	225	Ristanović Elizabeta	201
Petrović Olga	136	Ristić Ana	511, 567
Petrović Zora	917	Ristić Andjelka	733, 851
Petrović-Lazić Mirjana	209	Ristić Branko	867
Pilija Vladimir	73	Ristić Dejan	363
Piščević Branislav	277	Ristić M. Branko	399
Plamenac-Bulat Zorica	930	Ristić Siniša	716
Popević Spasoje	1068	Ristić Slavica	716
Popov Tanja	495	Ristić Slobodan	444
Popović Dj. Dušan	270, 739	Rodjenkov Sanja	143
Popović Dragan	739	Roganović Zoran	661
Popović Nikola	1013	Romić Predrag	235, 661
Popović Svetlana	248	Rosić I. Milenko	441
Popović Vera	274	Rusović Siniša	616, 792
Popović Zoran	62, 661	Sager Omer	961
Pop-Trajković Sonja	77, 476	Sagić Dragan	712
Považan Anika	881	Sakurai Yoshihiko	1047
Považan Djordje	881, 988	Samardžić Janko	1057

Samardžić Miroslav	699	Stojanović Dušica	130, 786
Sarajlija Adrijan	220, 1071	Stojanović M. Marija	837
Saranović Milena	607	Stojanović Marko	274
Savić Milenko	804	Stojanović Miodrag	489
Savić Nataša	220	Stojanović Sanja	417
Savić Željka	917	Stojanović Simona	506
Savović Slobodan	73	Stojić Mihajlo	235
Sazdanović Maja	655	Stojiljković P. Miloš	1033
Sazdanović Predrag	655	Stojimirović Biljana	556, 705
Sečen Svetozar	881	Stojković Aleksandar	611
Selea Anujka	676	Stojković Dragan	878
Shima Midori	1047	Stokanović Dragana	511
Sikimić Milan	607	Stokić Dragan	393
Simeunović Dejan	231	Stokić Edita	756
Simić Dragan	779	Stošić-Opinčal Tatjana	327
Sindjelić Radomir	257	Surenkok Serdar	961
Sirin Sait	961	Svorcan Petar	739
Sokić Dragoslav	526	Šarac Momir	616, 948
Sokić Milutinović Aleksandra	739	Šćepan Ivana	125
Somer Dalibor	410	Škrijelj Fadil	526
Sovtić Aleksandar	220	Špirić Željko	1057
Spasić Mirjana	81	Špuran Milan	270
Srdanović Ilija	495	Šternić Čovičković M. Nadežda	35
Srećković Sunčica	225	Šuluburić Dušica	676
Srzentić Snežana	175	Šuljagić Vesna	661
Stajević Mila	979	Šumarac-Dumanović Mirjana	676
Stajić Dragan	476	Šundić Ana	35
Stamatović Dragana	387, 1026	Šurbatović Maja	235, 842
Stamatović Novak	435	Tabš Dunja	476
Todorović Tatjana	435	Tadić Marijana	779
Stamenković Miroslav	544	Takeda Tomohiro	1047
Stamenković-Pejković Danica	676	Tanasić Ivan	336
Stanić Vojkan	795	Tanasković Irena	181
Stanimirović Branko	1051	Tanasković Ivana	309
Stanišić M. Milan	712	Tarabar Olivera	387, 1026
Stanković Biljana	363	Tasić Marija	77
Stanković Branislav	696	Tasić Radić Olga	795
Stanković Milan	46	Tatić Svetislav	274
Stanković Nebojša	602, 661	Tatić Vujadin	851
Stanković Nedeljkić Nataša	923	Tatomirović Željka	387, 1026
Stanković Sanja	136, 825	Tatović Milica	209
Stanković Snežana	241	Tavčar Ivan	767
Stanković Vesna	181	Tavčiovski Dragan	792
Stanković-Babić Gordana	281	Teofilovski Mirko	1013
Stanojević Aleksandra	930	Teofilovski-Parapid Gordana	1013
Stanojević Ivan	948	Terzić Milan	589, 861
Stanojević Zorica	314	Terzić Tatjana	444
Stanojković Zoran	28, 51, 489	Tihaček Šojić Ljiljana	336
Stefanović Dara	248	Tijanić Miloš	506
Stefanović Ivan	231	Till Viktor	417
Stefanović M. Srdjan	372	Timotijević Ivana	332
Stefanović Milan	41	Tiodorović Branislav	923
Stepanović Željko	867	Todić Jelena	594
Stepić Nenad	277	Todorović Ljubomir	366
Stević Ruža	1068	Todorović Milena	1026, 1041
Stoičkov Viktor	393	Todorović S. Miloš	639
Stojadinović Miroslav	447	Tomašević Zorica	359
Stojanov Dragan	872	Tomašević-Todorović Snežana	481

Tomić Aleksandar	430	Vojvodić Danilo	435, 575, 948
Tomić Gordana	35	Vorgučin Ivana	500
Tomić Naglić Dragana	756	Vračarić Vladimir	917
Tomić-Lučić Aleksandra	992	Vračević Branislav	363
Torović Ljilja	266	Vučević Dragana	301
Toševski Jovo	655	Vučinić Slavica	1033
Trbojević-Stanković Jasna	556	Vučković Ljiljana	891
Tričković Janjić Olivera	1021	Vujičić Biljana	353
Trifunović Danijela	136	Vujisić Tešić M. Bosiljka	35, 136
Trifunović Bratislav	856	Vukašinović Ivan	1079
Trkuljić Mirosljub	1041	Vukomanović Predrag	77
Trninić-Pjević Aleksandra	476	Vukomanović Vladislav	979
Trpinac Dušan	556	Vukosavljević Miroslav	225, 709
Tubić Pavlović Aleksandra	41	Vuković Ivan	985
Tufegdžić Ivana	602	Vuković Rade	235
Tukić Ljiljana	387, 1026	Vuksanović Aleksandar	274, 985
Turkalj Ivan	523	Vulović Dejan	277
Uğurel Şahin	341	Vulović Maja	935
Uzurov-Dinić Vera	881	Vulović Snežana	867
Vasić Bojan	967, 975	Yoshioka Akira	1047
Vasiljić Saša	301	Yoshioka Takeshi	1047
Vasiljević Brankica	825	Zamurović Milena	1051
Vasiljević Nadja	130	Zarić Zoran	856
Vasiljević Tatjana	975	Zdravković Dragan	650
Vasiljević Zorica	220	Zidverc Trajković J. Jasna	35
Vasiljević-Pokrajčić Zorana	136	Zoranović Uroš	161, 616, 948
Velicki Lazar	405	Rusović Siniša 948	
Veličković Ružica	332	Zvezdin Biljana	309
Veličković V. Ljubinka	515	Živadinović Radomir	314
Veličković Vesna	690	Živanović Aleksandar	181
Veljančić Dragana	733	Živanović Mačužić Ivana	655, 935
Veljović Milić	155, 235, 248	Živković Miroslav	867
Veselinović Mirjana	992	Živković Miroslava	68
Vešović Dušan	956	Živković-Marinkov Emilija	46
Višnjevac Nemanja	940	Živojinov Srdjan	321
Višnjić Milan	567	Životić-Vanović Mirjana	130
Vlaški Jovan	500	Žižić Vojislav	583
Vodopivec Slavenka	749	Žunić Filip	842
Vojinov Saša	321		



INDEKS DESKRIPTORA

A CAROTIS, STENOZA	423	ARTERIOSKLEROZA	231
A. CAROTIS COMMUNIS	733	ARTERIOVENSKA FISTULA	616
A. CAROTIS, BOLESTI	423, 712	ARTEROVENSKJE MALFORMACIJE	699
A. SPLENICA	602	ARTRITIS, REUMATOIDNI	481
A. VERTEBRALIS	733	ARTROSKOPIJA	744
ABORTUS, HABITUALNI	41	ASPERGILOZA, PULMONALNA	988
ABORTUS, LEGALNI	41	ASTMA	309, 690
ACETABULUM	935	ATEROSKLEROZA	733
ACINETOBACTER	661	AUTOPSIJA	21, 73, 639
ADENOKARCINOM	77	BAKTERIJE, AEROBNE	46
ADENOKARCINOM, FOLIKULARNI	891	BAKTERIOLOGIJA	489
ADENOMIOM	519	BEHČETOV SINDROM	992
ADOLESCENCIJA	9	BIOLOGIJA ČELIJE	684
ADOLESCENTI	73, 214, 500, 650, 886	BIOLOŠKI POKAZATELJI	68
ADSORPCIJA	15	BIOPSIJA	988
AKCELERATORI ČESTICA	961	BIOPSIJA IGLOM	669
ALERGENI	309	BOL, MERENJE	506
ALVEOLITIS	506	BOLEST, PRENOŠENJE	248
AMBLIOPIJA	696	BOLEST, PROGRESIJA	248, 705
AMNEZIJA, TRANZITORNA, GLOBALNA	35	BOLNICE, DEČJE	21
AMPUTACIJA, TRAUMATSKA	1013	BOTANIKA	281
ANALGEZIJA	57	BRONHOSKOPIJA	878, 988
ANASTOMOZA, HIRURŠKA	856	BRONHUSI	878
ANATOMIJA	471, 655, 935	BRONHUSI, NEOPLAZME	150
ANATOMIJA, TOPOGRAFSKA	575	BUBREG, HRONIČNA INSUFICIJENCIJA	556, 749
ANDROGENI, ANTAGONISTI	321	CADASIL	455
ANEMIJA	28, 130	CD40 LIGAND	301
ANESTEZIJA, LOKALNA	155	CELULITIS	607
ANEURIZMA, DISEKANTNA	410	A. CENTRALIS RETINAE	231
ANGINA PEKTORIS, VARIJANTA	611	CENTRALNI NERVNI SISTEM, VASKULARNE	
ANGIOGRAFIJA MOZGA	423	MALFORMACIJE	699
ANGIOGRAFIJA, DIGITALNA SUPTRAKCIJA	1079	CEREBROVASKULARNI POREMEĆAJI	68
ANGIONEUROTSKI EDEM	372	CIKLOFOSFAMID	992
ANGIOTENZIN-KONVERTUJUĆI ENZIM, INHIBITORI	372	CINK OKSID-EUGENOL PASTA	506
ANKSIJZNOST	481	CISTEKTOMIJA	511
ANOMALIJE	73, 270, 792	CITODIJAGNOSTIKA	314, 444
ANTIDOTI	1033	CITOKINI	435
ANTIGENI, DIFERENCIJACIJA	515	C-REAKTIVNI PROTEIN	756
ANTIKONVULZIVI	1033	CREVA, PERFORACIJA	992
ANTINEOPLASTICI	911	CREVO, TANKO, BOLESTI	270
ANTIRETROVIRUSNI LEKOVI	967	ČELIJA, CIKLUS	567
ANTITROMBIN III, NEDOSTATAK	175	ČELIJE UBICE, PRIRODNE	41
AORTA, ANEURIZMA	410, 948	ČELIJE, BROJ	471
AORTA, RUPTURA	441	ČELIJE, DENDRITIČNE	301
AORTA, TORAKALNA	257	ČELIJE, GIGANTSKE	178
APOPTOZA	511	ČELIJE, MATIČNE	387

DECA	9, 349, 500, 526, 550, 650, 842, 979, 1021, 1063	FITOTERAPIJA	930
DECA, PREDŠKOLSKA	9, 220,349,650	FLEBITIS	544
DEMOGRAFIJA	136	FLUORESCENTNA ANTITELA, TEHNIKA	881
DENDRITI	655	FOSFODIESTERAZE, INHIBITORI	979
DEPRESIJA	481	GASTROINTESTINALNE BOLESTI	872
DERMATITIS, ATOPIJSKI	690	GENI, EKSPRESIJA	832
DERMATITIS, KONTAKTNI	523	GENI, P53	832
DIJABETES MELITUS	684	GENOM	786
DIJABETES MELITUS, INSULIN-NEZAVISNI	676	GINGIVITIS	1021
DIJABETES MELITUS, INSULIN-ZAVISNI	650, 756	GLAS, KVALITET	209
DIJABETESNE ANGIOPATIJE	161	GLAS, POREMEĆAJI	209
DIJAGNOSTIČKE GREŠKE	809	GLAUKOM	225
DIJAGNOSTIČKE TEHNIKE I PROCEDURE	417, 872, 917, 1051	GLIKEMIJA	676, 756
DIJAGNOZA	35, 68, 181, 327, 359,417, 445, 519, 526, 544, 602, 607, 690, 696, 699, 709, 795, 809, 851, 878, 988, 1063, 1068, 1079	GLIOBLASTOM	961
DIJAGNOZA, DIFERENCIJALNA	81, 241, 257, 270, 327, 589, 669, 881, 1068	GLUKOZA U KRVI, SAMOPRAĆENJE	650
DIJAGNOZA, KOMPJUTER-ASISTIRANA	353	GLUVOĆA	349
DIJALIZA	749	GOJAZNOST	500
DIJALIZA, PERITONEUMSKA	556	GOJAZNOST	739
DISANJE, MEHANIČKO	235	GOŠEOVA BOLEST	1071
DISEKCIJA	431	GOVOR, PRODUKCIJA, MERENJE	209
DOJKA, NEOPLAZME	178	GRANULACIONO TKIVO	46
DUODENUM, ULKUS	872	GRIP A VIRUS, PODTIP H1N1	235, 248
EHOKARDIOGRAFIJA	851	GRLIĆ MATERICE, NEOPLAZME	314, 1051
EHOKARDIOGRAFIJA, STRES	393	GUŠAVOST	767
ELEKTROENCEFALOGRAFIJA	526, 1063	GVOŽĐE	130
ELEKTROMIOGRAFIJA	241	HEMATOLOŠKE NEOPLAZME	1026
ELEKTROSTIMULATOR SRCA	792	HEMODYNAMIKA	979
EMBOLIZACIJA, TERAPIJSKA	1079	HEMOFILIJA A	1047
ENDARTEREKTOMIJA A. CAROTIS	166	HEMOGLOBINI	749
ENDOMETRIJUM	41	HEPACIVIRUS	975
ENDOSKOPIJA	948	HEPATITIS B VIRUS	975
ENDOSKOPIJA, GASTROINTESTINALNA	744	HEPATOM	359
ENTEROBACTER SAKAZAKII	837	HIGIJENA, ORALNA	214
EOZINOFILIJA	881	HIJALURONSKA KISELINA	1021
EPILEPSIJA	81, 526	HIPERBARIČKA OKSIGENACIJA	539
EPILEPSIJA, ROLANDIČNA	526	HIPERSENZIBILNOST, RANA	690
ERITROCITI	539	HIPERTENZIJA	410, 779, 1057
ERITROPOETIN, REKOMBINANTNI	749	HIPERTENZIJA, PORTALNA	602, 917
ESTETIKA, STOMATOLOŠKA	125	HIPOPARATIREOIDIZAM	81
ETANOL	767	HIPOTERMIJA, IZAZVANA HLADNOĆOM	495
ETIKA, MEDICINSKA	185	HIRURGIJA DIGESTIVNOG SISTEMA, PROCEDURE	602, 856
EVOCIRANI POTENCIJALI	241	HIRURGIJA, GINEKOLOŠKA, PROCEDURE	77, 583, 851
FAKOEMULZIFIKACIJA	800	HIRURGIJA, KARDIJALNA, PROCEDURE	851
FAKTOR NEKROZE TUMORA	756	HIRURGIJA, KARDIOVASKULARNA, PROCEDURE	257, 441
FAKTOR VIII	51, 1047	HIRURGIJA, MINIMALNO INVAZIVNE PROCEDURE	405
FAKTORI RIZIKA	136, 143, 185, 209, 393, 410, 435, 643, 696, 739, 779, 856, 1051	HIRURGIJA, OPERATIVNE PROCEDURE	992
FARMAKOPEJE	281	HIRURGIJA, ORALNA, PREPROTETSKE PROCEDURE	366
FASCIJA	431	HIRURGIJA, REKONSTRUKTIVNA, PROCEDURE	277, 575, 886
FEBRILNI NAPADI	1063	HIRURGIJA, TORAKALNA	441
FEMUR, PRELOMI	9	HIRURGIJA, TORAKALNA, PROCEDURE	795
FETUS, SMRT	471	HIRURGIJA, VASKULARNA, PROCEDURE	155, 616, 948
FIBROBLASTI	886		
FIKSATORI, UNUTRAŠNJI	363, 867		

HIRURŠKA MREŽICA	583	KOHLEA, IMPLANTAT	349
HISTEREKTOMIJA	274	KOHLEARNA IMPLANTACIJA	349
HISTEROSKOPIJA	476	KOLENO	170
HISTOLOGIJA	46, 561, 655	KOLENO, POVREDE	762
HISTOLOŠKE TEHNIKE	366, 471, 515	KOLENO, PROTEZA	62
IMUNOHISTOHEMIJA	455, 515, 556, 832	KOLON	992
HISTOLOŠKE TEHNIKE	589, 639, 669, 861, 988	KOLOREKTALNE NEOPLAZME	744
HIV	967, 975	KOMORBIDITET	309,1057
HOMEOPATIJA	189	KONTRAKTURA	399
HOSPITALIZACIJA, DUŽINA	21	KONTRAKTURA, DIPITRENOVA	886
HRANA	266, 786	KONTUZIJE	762
HRANA, OBELEŽAVANJE	266	KONVULZIJE	539
HROMATOGRAFIJA, TEČNA, POD VISOKIM PRITISKOM	15	KORONARNA BOLEST	393, 712
IGE	690	KOST	762
IMPLANTATI, STOMATOLOŠKI	435	KOST, RESORPCIJA	366
IMUNOGLOBULINI, INTRAVENSKI	452	KOSTI, NEOPLAZME	62
IMUNOLOŠKI TESTOVI	220	KOSTNA SRŽ	1026
IMUNOTOLERANCIJA	1047	KOŽA, NEOPLAZME	277
INFARKT MIOKARDA	611	KRANIOCEREBRALNE POVREDE	1013
INFEKCIJA	220	KRANIOFACIJALNE ANOMALIJE	594
INFEKCIJA, BAKTERIJSKA	1041	KRV	1026
INFEKCIJA, INTRAHOSPITALNA	661, 923	KRV, KONZERVACIJA	489
INFEKCIJA, PUERPERIJUM	607	KRVARENJE, GASTROINTESTINALNO	917
INTERFERON-GAMA	301	KUK, PRELOMI	399
INTERLEUKIN-6	756	KUK, PROTEZA	62
INJEKCIJE, INTRA-ARTERIJSKE	341	KUK, ZGLOB	935
ISHEMIJA	161	KVALITET ŽIVOTA	62, 185, 940
ISTORIJA MEDICINE	189	LACTOBACILLUS REUTERI	956
ISTORIJA MEDICINE, XIX VEK	716,1084	LACTOBACILLUS RHAMNOSUS	956
IŠČAŠENJE	363	LASERI MALE SNAGE	506
ITRIJUM	341	LEČENJE	28, 51, 125, 130, 187, 225, 281, 366, 405, 441, 452, 526, 550, 575, 616, 872, 878, 917, 992, 1026, 1051, 1079
JAJNIK, NEOPLAZME	274	LEČENJE KOMBINOVANJEM ANTINEOPLASTIKA, PROTOKOLI	150, 387, 6643, 985
JAJNIK, NEOPLAZME	77, 589, 861	LEČENJE LASEROM	225
JEDNJAK I ŽELUDAC, VARIKSI	872, 917	LEČENJE LASEROM MALE SNAGE	57, 684
JETRA	341, 561	LEČENJE LEKOVIMA	28, 220, 248, 270, 455, 607, 611, 779, 911, 1057
JETRA, BILIJARNA CIROZA	739	LEČENJE, ISHOD	9, 28, 77, 130, 136, 155, 175, 181, 225, 235, 277, 359, 405, 441, 452, 495, 519, 583, 602, 607, 696, 699, 705, 712, 744, 795, 804, 809, 851, 891, 911, 956, 979, 1013, 1026, 1041, 1071
JETRA, BOLESTI IZAZVANE ALKOHOLOM	917	LEČENJE, KOMPLEMENTARNO	189
JEZICI, TESTOVI	349	LEČENJE, PALIJATIVNO	961
KADMIJUM	930	LEĐA, BOL	57
KALCIJUM, POREMEĆAJI METABOLIZMA	81	LEKARI	185, 281
KANTARION	930	LEKARI, VOJNI	1084
KARCINOID	274	LEKOVI	225
KARCINOM PRELAZNIH ĆELIJA	447	LEKOVI, NEŽELJENO DEJSTVO, SISTEMI ZA IZVEŠTAVANJE	372
KARCINOM, ADENOIDNI CISTIČNI	178	LEKOVI, ODNOS DOZA –REAKCIJA	842
KARCINOM, ENDOMETROIDNI	181	LEUKEMIJA, MIJELOIDNA, HRONIČNA, BCR-ABL	
KARCINOM, PAPILARNI	447	POZITIVNA	911
KARCINOMI	567	LH	321
KARDIOVASKULARNE BOLESTI	739	LIČNOST	185
KARLIČNI ORGANI, PROLAPS	583	LIČNOST, UPITNICI	143
KAROTIDNO-KAVERNOZNA FISTULA	1079	LIGAMENT, PREDNJI, UKRŠTEN	170
KASTLEMANOVA BOLEST	795		
KATETERIZACIJA SRCA	792		
KI-67 ANTIGEN	567		
KIČMENA MOŽDINA, BOLESTI	241		
KINEZITERAPIJA	170		
KISEONIK, POTROŠNJA	130		
KLADRIBIN	444		

LIMFANGIEKTAZIJA, INTESTINALNA	270	N-METIL-3,4-METILENDIOKSIAMFETAMIN	561
LIMFOM, NEHOČKINOV	150	NOGA	575
LIPIDI	231	NOGA, POVREDE	616
LOBANJA	73	NOS, NEOPLAZME	277
MAGNETNA REZONANCA, SNIMANJE	241, 327, 455, 762, 842	NOVOROĐENČE	220
MAJKINA DUŠICA	930	NOVOROĐENČE	471, 825
MALOKLUZIJA	125	NUKLEUS AKUMBENS	655
MANDIBULA	336, 594	NUMERIČKA ANALIZA, KOMPJUTERSKI	
MASNO TKIVO, POTKOŽNO, MERENJE	739	ASISTIRANA	336
MASTOCITOZA	444	NUTRIGENOMIKA	786
MATERICA, BOLESTI	476	OBIDOKSIM HLORID	1033
MATERICA, PROLAPS	940	OBRAZOVANJE BOLESNIKA	676
MEDICINA, BILJNA	837	ODLUČIVANJE	187
MEDICINA, RATNA	621	ODOJČE	690
MEKA TKIVA, POVREDE	575, 1075	ODRASLE OSOBE	881
MEMANTIN	1033	OFTALMOSKOPIJA	709
MENISKUS TIBIJE	744	OKLUZIJA	231
MENOPAUZA	589, 861	OKO	985
MENTALNI POREMEĆAJI	809	OKO, BOLESTI	709
METABOLIČKI SINDROM X	500	OKO, ENUKLEACIJA	985
METILMETAKRILATI	523	OKSIMI	1033
METILPREDNIZOLON	992	OPLOĐENJE, IN VITRO	476
MIDAZOLAM	842	ORBITA	359
MIKROBIOLOŠKE TEHNIKE	837	ORGANOFOSFORNA JEDINJENJA	1033
MIKROCIRKULACIJA	161	ORHIEKTOMIJA	985
MIKROSKOPIJA	556	ORTODONCIJA	336
MIKSOM	851	ORTODONCIJA, KOREKTIVNA	125
MIŠEVI	539	ORTODONTSKI APARATI	214
MIŠIĆI GLATKI, KRVNIH SUDOVA	455	ORTOPEDIJA	399
MOKRAĆNA BEŠIKA	511, 567	ORTOPEDSKE PROCEDURE	9, 62, 867
MOKRAĆNA BEŠIKA, NEOPLAZME	447	OSETLJIVOST I SPECIFIČNOST	314, 476, 594, 756, 762, 832
MORTALITET	21, 136, 248, 257, 495	OSTEOGENEZA 73	
MOZAK	471, 643	OSTEOTOMIJA 867	
MOZAK, BOLESTI	452	OTITIS MEDIJA, SUPURATIVNI	46
MOZAK, HIPOKSIJA-ISHEMIJA	166, 825	PACOVI	561
MOZAK, ISHEMIJA	68	PAMĆENJE	481
MOZAK, MALI	699	PANKREAS, PSEUDOCISTA	602
MOZAK, NEOPLAZME	809	PANKREATITIS, HRONIČNI	602
MOZAK, VELIKI, TRANZITORNA ISHEMIJA	166	PAPILOMA VIRUS	314
MREŽNJAČA, BOLESTI	544	PARALIZA, CEREBRALNA	825
MULTIPLA SKLEROZA	544	PATOLOGIJA	556
MULTIPLI MIJELOM	387	PERIODONTALNE BOLESTI	684
MUTACIJA	1071	PERIODONTALNI INDEKS	214, 550, 684
NASLEDNE BOLESTI	1071	PERITONEUM	556
NASLEDNE OSOBINE, ZASTUPLJENOST	332	PERORALNA PRIMENA	956
NEFRITIS, LUPUSNI	705	PILOTI, VOJNI	143
NEGA BOLESNIKA	21	PLAZMA	51
NEOPLAZME 28, 511		PLUĆA, BOLESTI	881, 1071
NEOPLAZME, GIGANTOCELULARNE	804	PLUĆA, EDEM	639
NEOPLAZME, METASTAZE	341, 359, 643, 985	PLUĆA, NESITNOĆELIJSKI KARCINOM	643
NEOPLAZME, ODREĐIVANJE STADIJUMA	150	POKRETLJIVOST	399, 594
NERVNI SISTEM, CENTRALNI	539	POL	935
NEUROENDOKRINI TUMORI	341	POLI I-C	301
NEUROHIRURŠKE PROCEDURE	699, 804, 1079	POLIMERI	366
NEUROLOŠKE MANIFESTACIJE	495	POREMEĆAJI IZAZVANI SUPSTANCAMA	639
NEURONI	471, 655	PORODICA	332, 447
NEUROPATIJE, BRAHIJALNI PLEKSUS	327	POROĐAJ	77

POROĐAJ, AKUŠERSKI	175	SMRT, IZNENADNA	73
POROĐAJ, PREVREMENI	825	SOČIVO, INTRAOKULARNA IMPLANTACIJA	800
POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE	441, 506, 744, 856	SPAZAM	57
POSTOPERATIVNI PERIOD	170, 589, 948	SPONDILOZA	241
POTKOLENICA	161	SRBIJA	189, 594, 621, 716, 930, 935, 1084
POTROŠAČI, ZDRAVSTVENE INFORMACIJE	266	SRCE, BLOK	611
POVREDE	257, 744	SRCE, INSUFICIJENCIJA	136, 979
POVREDE, MULTIPLE	1013	SRCE, NEOPLAZME	851
PREDOZIRANOST	639	SRCE, ZASTOJ	495
PREVENTIVNO-MEDICINSKA ZAŠTITA	166	STANDARDI	930
PREŽIVLJAVANJE	749	STAPHYLOCOCCUS AUREUS	46
PREŽIVLJAVANJE, ANALIZA	387	STARE OSOBE	779
PRIBOR, OPTIČKI	336	STATISTIČKA INTERPRETACIJA PODATAKA	46, 125
PROBIOTICI	956	STENTOVI	616, 712
PROFESIONALNA IZLOŽENOST	143, 209,, 523, 975	STOMATOLOGIJA	353, 523
PROFILAKSA, POSTEKSPOZICIJSKA	975	STOMATOLOGIJA, PREVENTIVNA	214
PROGNOZA	68, 178, 220, 341, 399, 431, 544,825, 1051, 1063	STOPALO	886
PROPOFOL	842	STRANA TELA	878
PROSTATA, HIPERPLAZIJA	515	STREPTOCOCCUS PYOGENES	607
PROSTATA, NEOPLAZME	321, 515	STRES, PSIHIČKI	143, 1057
PROSTATA, SPECIFIČNI ANTIGEN	321	SUNČEVA SVETLOST	709
PROTEINI	567	SVETSKA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA	930
PROTEZE I IMPLANTATI	399	ŠAKA	523, 886
PRVI SVETSKI RAT	621	ŠOK, SEPTIČKI	607
PSEUDOANEURIZMA	602	TALIJUM, RADIOIZOTOPI	161
PSEUDOMONAS AERUGINOSA	46, 923	TELEMEDICINA	353
PSIHOZE, MANIČNO-DEPRESIONE	332	TELESNA MASA, INDEKS	231, 500, 861
RADIJUS	363	TEMPERATURA	561
RADIOGRAFIJA	166	TESTIS, NEOPLAZME	985
RADIOHIRURGIJA	961	TESTOSTERON	321
RADIOTERAPIJA	28, 643	TIBIJA	867
RANA, HIRURŠKA, DEHISCENCIJA	846, 856	TIREOIDEKTOMIJA	891
RANA, HIRURŠKA, INFEKCIJA	846	TIREOIDITIS, AUTOIMUNSKI	452
RANA, ZARASTANJE	846	TIREOIDNA ŽLEZDA, BOLESTI	669, 767
RAT	661, 1084	TIREOIDNA ŽLEZDA, HORMONI	767
RECEPTORI, ANTIGEN T ĆELIJA, ALFA-BETA	1047	TIREOIDNA ŽLEZDA, NEOPLAZME	669, 891
RECIDIV	444, 961	TOKSIČNOST, AKUTNA, TESTOVI	539
REHABILITACIJA	170, 363, 1013	TOKSIKOLOGIJA	639
REKTUM, NEOPLAZME	856	TOKSOKARIJAZA	881
REMISIJA, INDUKCIJA	150, 444, 452	TOMOGRAFIJA	274
REOPERACIJA	274	TOMOGRAFIJA, KOMPJUTERIZOVANA,	
RESPIRATORNI SINCICIJALNI VIRUSI	220	RENDGENSKA	417, 423, 988
RETINA, BOLESTI	709	TOMOGRAFIJA, OPTIČKA, KOHERENTNA	709
REŽNJEVI, HIRURŠKI	431, 575	TRABEKULEKTOMIJA	225
RINITIS	309	TRAHEOBRONHOMEGALIJA	1068
RIZIK, PROCENA	500, 589, 661, 837, 861	TRANPLATACIJA ENDOTELA ROŽNJAČE SA	
SAKRUM	804	DESCEMETOVOM MEMBRANOM	800
SCINTIGRAFIJA	161	TRANSFUZIJA ERITROCITA	28
SEDACIJA, DUBOKA	842	TRANSFUZIJA TROMBOCITA	1041
SENZITIVNOST I SPECIFIČNOST	68	TRANSPLANTACIJA HEMATOPOEZNIH MATIČNIH ĆELIJA	1026
SEROTIPIZACIJA	923	TRANSPLANTACIJA, AUTOLOGNA	387
SERUM	68	TRANSPLANTACIJA, HOMOLOGNA	1026
SINDROM ZLOSTAVLJANOG DETETA	1075	TROMBOCITI	489, 1041
SISTOLA	779	TROMBOCITI, BROJ	489
SLAVNE LIČNOSTI	621	TROMBOZA, VENSKA	602
SLUH, GUBITAK	349	TROVANJE	1033
SMRT	1075	TRUDNOĆA	77, 175, 181, 967

TRUDNOĆA, ISHOD	476	VILICE, ODNOSI	594
TUMORSKI MARKERI, BIOLOŠKI	274, 511	VIRUSI, INAKTIVACIJA	51
TUNIKA INTIMA	733	VIRUSNE BOLESTI	235
TUNIKA MEDIA	733	VITAMIN B1	15
ULKUS KRURIS	431	VITAMIN B2	15, 51, 489, 1041
ULNA, PRELOMI 363		VITAMIN B6	15
ULTRASONOGRAFIJA	589, 739, 861	VOJNI KOLEKTIV	281
ULTRASONOGRAFIJA, DOPLER	733	VRAT	241
ULTRASONOGRAFIJA, DOPLER, KOLOR	423	ZAKONODAVSTVO	266
ULTRASONOGRAFIJA, DOPLER, TRANSKRANIJUMSKI	825	ZALISCI SRCA, BOLESTI	405
ULTRAVIOLETNI ZRACI	51, 489, 1041	ZALISTAK, AORTNI	405
ULTRAZVUK	767	ZALISTAK, MITRALNI	405
UPITNICI	332, 676	ZAPALJENJE	46, 435
UROGRAFIJA	417	ZAPALJENJE, MEDIJATORI	435, 948
UROLOŠKE BOLESTI	417	ZAVRTNJI ZA KOST	867
USTA, HIGIJENA	550	ZDRAVSTVENA KULTURA	716
USTA, ZDRAVLJE	550	ZDRAVSTVENA ZAŠTITA, OBEZBEĐENJE	
UTOPLJENJE	73	KVALITETA	21
V. CAVA SUPERIOR	792	ZDRAVSTVENA ZAŠTITA, OCENA KVALITETA	21
V. JUGULARIS	35	ZDRAVSTVENO OSOBLJE	975
V. SPLENICA	602	ZDRAVSTVO, UNAPREĐENJE	266
V. SUBCLAVIA	792	ZEOLITI	15
VAGINA	583	ZGLOB, NESTABILNOST	170
VAGINA, NEOPLAZME	1051	ZNACI I SIMPTOMI	690, 809
VAGINALNI BRISEVI	956	ZUB, EKSTRAKCIJA	366, 506
VAKCINACIJA	1051	ZUB, IMPAKCIJA	353
VAKUUM	846	ZUB, INDEKS PLAKA	214
VAZOKONSTRIKCIJA	611	ZUB, KARIJES	550
VEENE, INSUFICIJENCIJA	35	ZUBI, IMPLANTATI	366
VEENE, VARIKOZNE	155, 431	ŽELUDAC, NEOPLAZME	519, 832, 872
VEŽBANJE	130	ŽELUDAC, NEOPLAZME	872
VILICE	359	ŽELUDAC, ULKUS	872
VILICE, ANOMALIJE	594	ŽENE	130

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 preplati na časopis za sve autore (i koautore). Za objavljene radove VSP zadržava autorsko pravo. **Primaju se radovi napisani samo na engleskom jeziku.**

Od 1. januara 2012. godine Vojnosanitetski pregled prelazi na e-Ur: Elektronsko uređivanje časopisa.

Svi korisnici sistema: autori, recenzenti i urednici moraju biti registrovani jednoznačnom e-mail adresom. Registraciju je moguće izvršiti na adresi:

<http://scindeks-eur.ceon.rs/index.php/vsp>

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 prilozii. Radovi tipa originalnih članaka, prethodnih ili kratkih saopštenja, metaanalize i kazuistike **objavljaju se uz apstrakte na srpskom i engleskom jeziku.**

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

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

Za obradu teksta koristiti program **Word for Windows** verzije 97, 2000, XP ili 2003, a samo izuzetno i neki drugi. Za izradu grafičkih priloga koristiti standardne grafičke programe za **Windows**, poželjno iz programskog paketa **Microsoft Office (Excel, Word Graph)**. Kod kompjuterske izrade grafika izbegavati upotrebu boja i senčenja pozadine.

Prispeli radovi kao anonimni podležu uređivačkoj obradi i recenziji najmanje dva urednika/recenzenata. Primedbe i sugestije urednika/recenzenata dostavljaju se autoru radi konačnog oblikovanja. Otisak članka šalje se prvom autoru na korekturu, koji treba vratiti u roku od tri 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 po-

datke iz literature i ne iznositi opširna razmatranja o predmetu rada, kao ni podatke ili zaključke iz rada o kome se izveštava.

Metode. Jasno opisati izbor metoda posmatranja ili eksperimentalnih metoda (ispitanici ili 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, navodi se prvih šest i dodaje et al. Svi podaci o citiranoj literaturi moraju biti tačni. Literatura se u celini citira na engleskom jeziku, a iza naslova se navodi jezik članka u zagradi. Ne prihvata se citiranje apstrakata, sekundarnih publikacija, usmenih saopštenja, neobjavljenih radova, službenih i poverljivih dokumenata. Radovi koji su prihvaćeni za štampu, ali još nisu objavljeni, navode se uz dodatak „u štampi“. Rukopisi koji su predati, ali još nisu prihvaćeni za štampu, u tekstu se citiraju kao „neobjavljeni podaci“ (u zagradi). Podaci sa *Interneta* citiraju se uz navođenje datuma.

Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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

Tabele

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

Ilustracije

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

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

Skraćenice i simboli

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

Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji ili na sajtu:

www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/uputstvo_za_autore.pdf

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

Vojnosanitetski 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.

From January 1, 2012 the Vojnosanitetski pregled is going to be edited using the service e-Ur: Electronic Journal Editing.

All users of the system: authors, editors and reviewers have to be registered users with only one e-mail address. Registration should be made on the web-address:

<http://scindeks-eur.ceon.rs/index.php/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, 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).

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 3 days. Manuscripts accepted for publication are not being returned.

Preparation of manuscript

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

1. Title page

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

2. Abstract and key words

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

3. Text

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

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

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

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

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

References

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

Examples of references:

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

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

Blinder MA. Anemia and Transfusion Therapy. In: Ahya NS, Flood K, Paranjothi S, editors. *The Washington Manual of Medical Therapeutics*, 30th edition. Boston: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001. p. 413–28.

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

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

Tables

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

Illustrations

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

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

Abbreviations and symbols

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

Detailed Instructions are available at the web site: www.vma.mod.gov.rs/vsp/download/instructions_to_authors.pdf.



VOJNOSANITETSKI PREGLED
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija
Tel/Fax: +381 11 2669689
vmaini1@EUnetr.rs

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2012. 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 (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____



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

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2012. 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 (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____

