



Izdavačka delatnost Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, Vase Stajića 9  
Glavni i odgovorni urednik: prof. dr GORDANA DEVEČERSKI

**MEDICINSKI PREGLED**  
**ČASOPIS DRUŠTVA LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA**  
*PRVI BROJ JE ŠTAMPAN 1948. GODINE.*

Glavni i odgovorni urednik  
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

Pomoćnici urednika  
Doc. dr BILJANA SRDIĆ  
Doc. dr VLADIMIR PETROVIĆ

**REDAKCIJSKI ODBOR**

Predsednik: prof. dr PETAR SLANKAMENAC  
Sekretar: prof. dr VIKTOR TILL

Prof. dr STOJANKA ALEKSIĆ, Hamburg  
Prof. dr KAREN BELKIĆ, Stockholm  
Prof. dr JEAN-PAUL BEREGI, Lille Cedex  
Prof. dr JELA BOROTA, Novi Sad  
Prof. dr MILAN BREBERINA, Novi Sad  
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr GROZDANA ČANAK, Novi Sad  
Prof. dr IVAN DAMJANOV, Kansas City  
Prof. dr DRAGAN DANKUC, Novi Sad  
Prof. dr GORDANA DEVEČERSKI, Novi Sad  
Prof. dr RAJKO DOLEČEK, Ostrava  
Prof. dr MIRJANA ĐERIĆ, Novi Sad  
Prof. dr SRĐAN ĐURĐEVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr VERA GRUJIĆ, Novi Sad  
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR, Novi Sad  
Prof. dr JÁNOS JAKÓ, Budapest  
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr DRAGAN KATANIĆ, Novi Sad  
Prof. dr ALEKSANDAR KIRALJ, Novi Sad  
Prof. dr ALEKSANDAR KNEŽEVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr DRAGAN KOVAČEVIĆ, Novi Sad

Prof. dr SMILJANA MARINKOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr MARIOS MARSELOS, Ioannina  
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA, Novi Sad  
Prof. dr MIROSLAV MILANKOV, Novi Sad  
Prof. dr IGOR MITIĆ, Novi Sad  
Prof. dr NADA NAUMOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr ANA OROS, Novi Sad  
Prof. dr VERA JERANT-PATIĆ, Novi Sad  
Prof. dr LJUBOMIR PETROVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr MIODRAG RADULOVAČKI, Chicago  
Prof. dr JOVAN RAJS, Danderyd  
Prof. dr ALEKSANDAR ROZENBERGER, Haifa  
Prof. dr PETAR E. SCHWARTZ, New Haven  
Prof. dr PETAR SLANKAMENAC, Novi Sad  
Prof. dr VIKTOR TILL, Novi Sad  
Prof. dr TAKASHI TOYONAGA, Kobe  
Prof. dr KONSTANTIN VIKTOROVIĆ SUDAKOV, Moskva  
Prof. dr NADA VUČKOVIĆ, Novi Sad  
Doc. dr ZORAN VUJKOVIĆ, Banja Luka  
Prof. dr PETAR VULEKOVIĆ, Novi Sad  
Prof. dr RELJA ŽIVOJNOVIĆ, Antwerpen

Lektori za srpski jezik: Dragica Pantić i Biljana Batić

Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić

Tehnički sekretar: Vesna Šaranović

Tehnička priprema: „Grafit“, Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

---

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 700 primeraka. Pretplata za pojedince sa teritorije Srbije za 2012. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.  
Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

**Rukopisi se dostavljaju sekretaru Redakcijskog odbora časopisa »Medicinski pregled« na adresu:  
Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajića 9,  
Tel. 021/528-767; Tel/Fax. 021/521-096;  
E-mail: dlv@neobee.net; Web: www.dlv.org.rs**

---

Štamparija: Uprava za zajedničke poslove pokrajinskih organa - Odsek za poslove štamparije

## SADRŽAJ

### UVODNIK

Milanka Tatić SPINALNA ANESTEZIJA NOVOROĐENČADI.....	359-362
---	---------

### ORIGINALNI NAUČNI RADovi

Andrija Golubović, Milan Ranisavljević, Zoran Radovanović, Vladimir Selaković, Aljoša Mandić i Dragana Đilas ANALIZA BIOPSIJE STRAŽARSKIH LIMFNIH ČVOROVA KOD KARCINOMA DOJKE – 12 GODINA NAKON UVOĐENJA U KLINIČKU PRAKSU.....	363-367
Tatjana Stojković, Ivana Binić i Jelica Todorović EVALUACIJA EFEKTA LOKALNE PRIMENE DEZOKSIMETAZONA I DITRANOLA NA PSORIJATIČNU LEZIJU PRIMENOM ULTRAZVUKA OD 20 MHZ.....	368-372
Tatjana Krstić i Marina Oros PREVLADAVANJE STRESA I ADAPTACIJA MAJKI DECE S CEREBRALNOM PARALIZOM.....	373-377
Branka Kovačev Zavišić, Vesna Ristanović, Tijana Ičin i Jovanka Novaković Paro EFIKASNOST IBANDRONATA U MESEČNOJ DOZI OD 150 MG PERORALNO U LEČENJU POSTMENOPAUSNE OSTEOPOROZE POKAZANA KOŠTANIM BIOHEMIJSKIM MARKERIMA – ADHERO STUDIJA.....	379-382

### PREGLEDNI ČLANCI

Samir Delibegović OSNOVNI PRINCIPI LAPAROSKOPSKE APENDEKTOMIJE.....	383-387
Danijela Vučević, Đorđe Radak, Tatjana Radosavljević, Dušan Mladenović i Ivan Milovanović ZAPALJENSKI PROCES U ATEROGENEZI: NOVE ČINJENICE O STAROM PLAMENU.....	388-395
Sanja Mazić, Biljana Lazović i Marina Đelić ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNE KOMORE KAO UZROK IZNENADNE SRČANE SMRTI MLADIH – PREGLED LITERATURE.....	396-404

### STRUČNI ČLANCI

Ana Tadić, Siniša Mirković, Branislava Petronijević i Milica Jeremić Knežević STABILIZACIJA DONJE TOTALNE PROTEZE UPOTREBOM MINIDENTALNIH IMPLANTATA.....	405-408
Maja Olujić, Ana Oros, Aleksandra Bregun Doronjski i Gordana Velisavljev Filipović TESTIRANJE KRITERIJUMA ZA SKRINING PREMATURNE RETINOPATIJE.....	409-414
Sanja Kocić, Snežana Radovanović, Dragan Vasiljević, Mirjana Milosavljević, Gordana Đorđević i Sandra Živanović POL KAO FAKTOR SUICIDNOG RIZIKA.....	415-420
Branislava M. Majstorović, Branko D. Milaković, Dragana A. Kastratović, Biljana R. Miličić i Vera R. Vučićević SMANJENJE DIREKTNIH TROŠKOVA U ANESTEZIJI NIJE PUT KA RACIONALIZACIJI TROŠKOVA U ANESTEZIJI	421-427

### PRIKAZI SLUČAJEVA

Jelena Amidžić, Matilda Đolai, Mihaela Mocko Kačanski, Aleksandar Gluhović, Jelena Ilić i Snežana Božanić PLANOCELULARNI KARCINOM U ZRELOM CISTIČNOM TERATOMU JAJNIKA.....	429-431
Sanvila Rašković, Jasna Bolpačić, Vesna Tomić Spirić, Ljiljana Stefanović, Mirjana Bogić i Aleksandra Perić Popadić ZNAČAJ ISPITIVANJA DISFAGIJE KOD BOLESNIKA S DERMATOMIOZITISOM – PRIKAZ SLUČAJA.....	432-435
Marinos Nikolaou, Marina Karakantza, George Adonakis, George Theodorou, Nikolaos Zoumbos i George Decavalas PRIKAZ SLUČAJA TROMBOTIČKE TROMBOCITOPENIJSKE PURPURE U TRUDNOĆI NASTALE ZBOG IZRA- ZITOG NEDOSTATKA ADAMTS 13.....	436-439

### SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI

Marija Kutlešić i Ranko Kutlešić EPIDURALNA ANALGEZIJA U POROĐAJU: SPECIFIČNOSTI, DILEME I KONTROVERZE.....	441-447
--	---------

## CONTENTS

### EDITORIAL

- Milanka Tatić  
SPINAL ANESTHESIA IN NEONATES..... 359-362

### ORIGINAL STUDIES

- Andrija Golubović, Milan Ranisavljević, Zoran Radovanović, Vladimir Selaković, Aljoša Mandić and Dragana Đilas  
ANALYSIS OF SENTINEL NODES BIOPSY IN BREAST CANCER – 12 YEARS AFTER INTRODUCTION INTO CLINICAL PRACTICE..... 363-367
- Tatjana Stojković, Ivana Binić and Jelica Todorović  
EVALUATION OF EFFECT OF LOCAL ADMINISTRATION OF DESOXIMETASONE AND DITRANOL IN PSORIATIC LESION BY APPLYING 20MHz ULTRASOUND..... 368-372
- Tatjana Krstić and Marina Oros  
COPING WITH STRESS AND ADAPTATION IN MOTHERS OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY..... 373-377
- Branka Kovačev Zavišić, Vesna Ristanović, Tijana Ičin and Jovanka Novaković Paro  
EFFICACY OF IBANDRONAT 150 MG GIVEN ONCE A MONTH IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS ON THE BASIS OF BIOCHEMICAL BONE MARKERS- ADHERO STUDY..... 379-382

### REVIEW ARTICLES

- Samir Delibegović  
BASIC OF PRINCIPLES LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY..... 383-387
- Danijela Vučević, Đorđe Radak, Tatjana Radosavljević, Dušan Mladenović and Ivan Milovanović  
INFLAMMATORY PROCESS IN ATHEROGENESIS: NEW FACTS ABOUT OLD FLAME..... 388-395
- Sanja Mazić, Biljana Lazović and Marina Đelić  
ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY AS A CAUSE OF SUDDEN DEATH IN YOUNG PEOPLE - LITERATURE REVIEW..... 396-404

### PROFESSIONAL ARTICLES

- Ana Tadić, Siniša Mirković, Branislava Petronijević and Milica Jeremić Knežević  
STABILISATION OF LOWER DENTURE USING MINI DENTAL IMPLANTS..... 405-408
- Maja Olujić, Ana Oros, Aleksandra Bregun Doronjski and Gordana Velisavljev Filipović  
TESTS OF SCREENING CRITERIA FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY..... 409-414
- Sanja Kocić, Snežana Radovanović, Dragan Vasiljević, Mirjana Milosavljević, Gordana Đorđević and Sandra Živanović  
SEX AS SUICIDAL RISK FACTOR..... 415-420
- Branislava M. Majstorović, Branko D. Milaković, Dragana A. Kastratović, Biljana R. Miličić and Vera R. Vučičević  
REDUCTIONS IN ANESTHESIA DIRECT COSTS IS NOT THE RIGHT WAY FOR RACIONALIZATION OF ANESTHESIA COSTS.. 421-427

### CASE REPORTS

- Jelena Amidžić, Matilda Đolai, Mihaela Mocko Kačanski, Aleksandar Gluhović, Jelena Ilić and Snežana Božanić  
SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN MATURE CYSTIC TERATOMA OF THE OVARY..... 429-431
- Sanvila Rašković, Jasna Bolpačić, Vesna Tomić Spirić, Ljiljana Stefanović, Mirjana Bogić and Aleksandra Perić Popadić  
IMPORTANCE OF DYSPHAGIA EXAMINATION IN PATIENT WITH DERMATOMYOSITIS - CASE REPORT..... 432-435
- Marinos Nikolaou, Marina Karakantza, George Adonakis, George Theodorou, Nikolaos Zoumbos and George Decavalas  
A CASE OF SEVERE ADAMTS 13 DEFICIENCY PRESENTING AS THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PREGNANCY..... 436-439

### SEMINAR FOR PHISICIANS

- Marija Kutlešić and Ranko Kutlešić  
EPIDURAL ANALGESIA IN LABOR: SPECIFIC CHARACTERISTICS, DILEMMAS AND CONTROVERSIES..... 441-447



## UVODNIK

### EDITORIAL

Medicinski fakultet Novi Sad  
Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine, Novi Sad  
Klinika za dečju hirurgiju

Uvodnik  
Editorial  
UDK 616-089.5-053.31

## SPINAL ANESTHESIA IN NEONATES

*SPINALNA ANESTEZIJA NOVOROĐENČADI*

**Milanka TATIĆ**

### History

Regional anesthesia is a discipline within the field of anesthesiology which has been developing in a very specific way. In the last decade it has spread enormously and gained widespread popularity, which certainly resulted from a significant decrease, even elimination of stress within surgical interventions, efficient analgesia and postoperative recovery. It is believed that this discipline is among the oldest in anesthesiology, because the use of some types of regional anesthesia during circumcision was described in ancient Egypt 2500 BC. In 1899 August Bier presented and published the first study on the implementation of regional anesthesia in children, describing the small doses of local anesthetics (cocaine) in the subarachnoid space caused by surgical anesthesia in 67% of the patient's body, which is adequate for the 45 minute surgical procedure. He was followed by Bainbridge, who applied spinal anesthesia (SA) in children in the USA in 1900. In Europe, the application of SA was announced by Tyrel Gray in 1909, who described 100 spinal anesthesia in children undergoing surgical procedures below the diaphragm. Soon afterwards, the application of spinal anesthesia in children was reported by other authors (Junkin, Robson, Berkowitz, Greene). In 1956 Leight and Belton reported that the incidence of spinal anesthesia in children in Canada was about 10% [1]. However, this was the period of the introduction of new anesthetics (both inhaled and intravenous) and muscle relaxants into clinical practice, which was the reason why the application of regional anesthesia was reduced in daily clinical practice. In addition, this was the period when the authorities claimed that children, especially infants rarely or even never felt pain.

This theory was not denied before 1987 when Anand described the anatomical and physiological response to pain at 24 weeks' gestational age.

His claim and discovery led to new understanding of the concept of pain in the fetus and newborn [2]. All these data indicate that it was not until this period that intraoperative and postoperative analgesia of newborn was the area of clinical research which had received little attention. Afterwards, intraoperative and postoperative analgesia in pediatric patients changed its concept and purpose, especially in the last decade with the increasing knowledge about the perception of pain, better understanding of the effects of drugs, with the use of different analgesic techniques, all of which contributed to decreased intraoperative and postoperative response to surgery and resulting stress.

### Anatomical differences

Anatomical and physiological characteristics of the newborn in relation to other age categories are the basic elements that impose a different approach in the execution of the block and drug application. The administration of regional anesthesia varies in infants, children aged 4 to 5 years or 13 and 14 years. A newborn is a special "entity", especially because some anatomical differences are present only a few months after birth until the formation is completed and definitive anatomy is reached.

After the birth the dural sack ends at S4, while in adults at the S2. The spinal cord in newborns ends at L3, after the first year of life at the L1-L2. It is significant to say that the intercristal lines (Truiffers line) in infants are found between the L5-S1, and in older children at the level of L4-L5 [3,4]. Lumbar lordosis is not present in newborns and infants until they grow up to take the upright posture.

The fact that the amount of cerebrospinal fluid in children is much higher (4 ml/kg) than in adults (2 ml/kg) is also significant. In addition, children may have as much as 50% of cerebrospinal fluid located in the spinal canal. This also indicates a greater dilution of the drug and increasing blood flow in children after spinal anesthesia, which explains why a higher dose of local anesthetic is required when the child is younger and interprets the shorter effect of spinal anesthesia (60-90 minutes) as well. In addition, the level of albumin and alpha 1 glycoprotein in plasma is decreased in newborns resulting in reduced binding capacity of local anesthetic, which means that the local anesthetic concentration is increased, resulting in higher possibility of toxic effects of drugs [5,6].

### Physiological aspects of spinal anesthesia

It is cardiovascular stability that has imposed spinal anesthesia in newborns as an alternative to general anesthesia. In children under 5 years of age there are minimal or virtually no changes in heart action and blood pressure. It is these aspects which have made regional anesthesia popular in the neonatal age, combined with the general or an independent one [7]. Cardiovascular stability of newborns during spinal anesthesia is explained by the smaller venous capacity and blood volume in the lower limbs, immaturity of the sympathetic nervous system, and less local anesthetic sympathetic blockade and significantly higher total amount of cerebrospinal fluid.

### Indications

Spinal anesthesia in children is needed in the area of intervention in the lower abdomen, in urology, surgery, perineal region and lower extremities. Spinal anesthesia is preferred in rectal biopsies and rectal abscess incision as well, being a significant alternative to general anesthesia for this intervention. In the patients at a significantly increased risk of general anesthesia, with possible difficult intubation, muscular dystrophy, family history of malignant hyperthermia and the existence of the "full stomach" and a possible risk of aspiration, the technique of spinal anesthesia is believed to be a good choice and therefore it is often applied when required by indications [8,9]. Its application is particularly important in infants at high-risk, such as premature infants and / or ex-premature infants [10-12]. The history of disease of these patients often includes several important elements: apnea due to prematurity, bronchopulmonary dysplasia (BPD) or chronic lung disease [13]. It is the incidence of postoperative apnea that is directly correlated with gestational age of neonates, term of surgical intervention, patient's body weight, presence of anemia and previous history of the existence of apnea [14]. It is believed that general anesthesia increases the risk of apnea

and bradycardia in premature infants in the former period of 60 post-conceptual weeks [15].

### Contraindications

Contraindications to spinal anesthesia are the same as for other techniques of regional anesthesia. Homeostasis disorders are absolute contraindications to spinal anesthesia. Systemic infections (sepsis) or local infections at the puncture site are also the reason not to choose the application of this technique. Unregulated preoperative hypovolemia is another contraindication to spinal anesthesia in newborns, although hemodynamic instability is hardly ever observed. All states associated with increased intracranial pressure are contraindications to spinal anesthesia. Spinal anesthesia in children with neuromuscular disease is still the subject of controversial attitudes, and these conditions are relatively contraindicated for spinal anesthesia. There is no doubt that parental consent is required for this type of anesthetic techniques; thus, the refusal of parents is also a relative contraindication for this procedure. Surgical interventions with the supposed duration longer than 90 minutes are also contraindicated for this type of procedure [1].

### Complications

Complications caused by a toxic dose of local anesthetic are serious systemic complications and they result from accidental administration of local anesthetic by intravenous or intraosseous injection or because of excessive doses of local anesthetic. The main symptoms of complications of spinal anesthesia are manifested by signs of CNS dysfunction and cardiovascular system. Toxicity of local anesthetics is manifested by seizure occurrence, and then there are signs of impaired cardiovascular function: tachycardia, ventricular fibrillation and cardiac arrest. Treatment of toxic effects of local anesthetics involves the use of 100% oxygen. If the seizures still continue, the therapy includes barbiturates (thiopental), sedatives (Midazolam and Diazepam) as well as muscle relaxants, intubation and mechanical ventilation of the patient. A toxic effect of local anesthetics on the cardiovascular system also involves the application of 100% oxygen, intubation and mechanical ventilation. Bradycardia is treated with inotropic drugs (atropine, adrenaline, dopamine) and the establishment of circulation by external heart massage in case of arrest. In fibrillation, it is necessary to apply defibrillation, and antiarrhythmics in cardiac arrhythmias.

### Spinal Anesthesia Technique

In addition to parental consent obtained prior to the surgery, it is necessary to provide detailed information and answers to all questions related to the technique of spinal anesthesia, complications

and risks, and benefits of regional techniques. Pre-operative fasting and preparation is the same as for general anesthesia (nothing, including milk, per oral 4-6 hours and 2 hours for clear liquids). If possible, the application of local anesthetics (EMLA cream usually) in the lumbar region is preferred 60-90 minutes before performing the technique of spinal anesthesia. The pre-medication can include oral sedation or atropine. The technique itself is implemented in the operating room, with the complete monitoring of the patient as for general anesthesia.

Some schools prefer the administration of anesthesia intravenous line only after the spinal block on the lower limbs that are under the analgesic effect of local anesthetics. On the other hand, some authors still believe that, regardless of the patient's hemodynamic stability during spinal block, previously provided venous access is necessary in case of suddenly developed complications. The technique of spinal anesthesia is performed in the sitting, or more frequently in the lateral decubitus position with the hips in flexion of 90 degrees and slightly extending neck. The flexion of the neck is not necessary since in premature newborns it leads to decreased oxygen saturation when breathing spontaneously. All drugs and equipment are prepared in advance and clearly marked prior to commencement of the technique. Short spinal needles of 25G and sterile syringes of 1 and 2ml are used most frequently. It is also necessary to ensure aseptic and sterile working conditions.

After disinfecting the skin and identifying the foraminal space (L4-L5 or L5-S1), the ligamentum flavum, which is very soft in children, is punctured, and sometimes it does not feel like going through the dura and adequate orientation of the major spinal space. Once the cerebrospinal fluid appears in the needle, it is necessary to administer the medicine slowly (for 20-30 seconds). After giving the drug the patient must be placed in the proper position depending on the type of surgery (Trendelenburg) and baricity of local anesthetics [16]. The most frequently used anesthetics are still hyperbaric or isobaric 0.5% bupivacaine as well as Levobupivacain, Ropivacain, which belong to a newer generation of local anesthetics [17,18]. Several minutes after the drug injection, motor blockade of the lower extremities can be observed and the maximum level of analgesia is considered to be achieved 15 to 20 minutes later. Bromage scale is applied to assess the degree of spinal anesthesia in children over 2 years of age. A certain degree of sedation during spinal anesthesia is likely to develop in newborns due to central effects of local anesthetics.

### Additives in Spinal Anesthesia

Pharmacological agents used as additional local anesthetic agents are applied most often in order to prolong and intensify the effect of local anesthetics. The longest and most commonly used

agents are vasoconstrictors, catecholamines, adrenaline (epinephrine) and noradrenaline (norepinephrine). Vasoconstrictive effect of these drugs in the tissue leads to slower systemic reabsorption, and therefore the prolonged effects of local anesthetics [19]. A dilution of 1: 100 000 to 1:300 000 is usually applied.

In addition to catecholamines, Alpha 2 - adrenergic agonists, usually Clonidine, are also used, which extend both the motor and sensory blockade. This effect develops by inducing hyperpolarization in ventral horns of the spinal cord and facilitating effects of local anesthetics [20,21]. There is a possibility of developing bradycardia, hypotension and sedation. Cholinesterase inhibitors (neostigmine) lead to analgesia by intrathecal application. The side effects include nausea and vomiting, bradycardia, anxiety, and laxity of the lower extremities [22].

### Failed Spinal Anesthesia

Back in 1922 Gaston Labat defined the conditions necessary for successful spinal anesthesia: dura mater puncture and injection of local anesthetic in the subarachnoid area. This seems very simple; however, the term "failed" spinal anesthesia implies that spinal anesthesia has been attempted, but without the resulting block. The literature describes different percentage of failures, from less than 1% to 17%. It is believed that there are three fundamental causes of the failed block: the technique itself, lack of experience in the application of procedure and approach to the patient [24]. Intrathecally placed spinal needle can go in wrong direction in each of five phases: lumbar puncture, injection solution, the absorption of drug in the cerebrospinal fluid, the effect of drugs on the roots of spinal nerves and their fiber and further treatment of the patient. Therefore it is necessary and required to examine the level of the block before surgery (Bromage scale) [24].

### Postoperative Treatment

Postoperatively, the patients are placed in the waking room, where vital functions are monitored as well as the restoration of the lower extremities' motor activity. It is important to mention that fluid and food consumption is allowed sooner, an hour after surgery. Monitoring in the period of 24 hours after the intervention is essential in premature newborns in order to monitor apnea [25].

### Conclusion

Spinal anesthesia in infants provides good and reliable intraoperative and postoperative analgesia. It is the hemodynamic and respiratory stability that makes this type of regional technique particularly important.

Moreover, spinal anesthesia is a choice in premature and former premature infants, i.e. patients



at very high risk for general anesthesia. This technique is indicated for surgery below the diaphragm, but its only disadvantage is its limited duration (90 minutes). Although this technique is

less invasive, it requires the proper preoperative preparation and the complete and accurate intraoperative monitoring of the patient.

### References

1. Ivani G. Pediatric regional anaesthesia: a practical approach. From therapy of pain in children. Firenze, Italy: S.E.E; 2001. P. 87.
2. Anand KJ, Phil D, Mickey PR. Pain and its effects in the neonate and foetus. *N Engl J Med* 1987;317:1321-9.
3. Busoni P, Messeri A: Spinal anesthesia in children: surface anatomy. *Anesth Analg* 1989;68:418-9.
4. Ivani G, Mossetti V. Pediatric regional anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2009;75:577-83.
5. Ivani G. Pediatric regional anaesthesia a practical approach. From therapy of pain in children. Firenze, Italy: S.E.E; 2001. p. 53-4.
6. Williams RK, Adams DC, Aladjem EV, Kreutz JM, Sartorelli KH, Vane DW, et al. The safety and efficacy of spinal anesthesia for surgery in infants: the Vermont infant spinal registry. *Anesth Analg* 2006;102:67-71.
7. Anand KJS. Neonatal responses to anaesthesia nad surgery. *Clin Perinatol* 1990;17:207-14.
8. Lopez T, Sanchez F.J, Garzon J.C, Muriel C. Spinal anesthesia in pediatric patients. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:1-2.
9. Johr M. Regional anaesthesia in children. *ESRA Winter Week*. Luzern: Department of Anaesthesia; 2010.
10. Tobias JD. Spinal anaesthesia in infants and children. *Paediatr Anaesth* 2000;10:5-16.
11. Kachko L, Simhi E, Tzeitlin E, Efrat R, Tarabikin E, et al. Spinal anesthesia in neonates and infants: a single center experience of 505 cases. *Paediatr Anaesth* 2007;17:647-53.
12. Abajjian JC, Mellish RW, Browne AF. Spinal anesthesia for surgery in the high-risk infant. *Anesth Analg* 1984;63:359-62.
13. Apiliogullari S, Gok F, Akilioglu I, Acipayam C. Spinal anesthesia in low birth weight preterm infants. *J Turk Anaesth Int Care* 2010;38:137-41.
14. Webster AC, McKishnie JD, Kenyon CF, Marshal DG. Spinal anaesthesia for inguinal hernia repair in high-risk neonates. *Can J Anaesth* 1991;38:281-6.
15. Gregory GA, Steward DJ. Life-threatening apnea in the ex-„premie”. *Anesthesiology* 1983;59:495-8.
16. Hocking G, Wildsmith JAW. Intratecal drug spread. *Br J Anaesth* 2004;93:568-78.
17. Kokki H, Tuovinen K, Hendolin H. Spinal anaesthesia for paediatric day-case surgery: a double-blind, randomized, parallel group, prospective comparasion of isobaric and hyperbaric bupivacaine. *Br J Anaesth* 1998;81:502-6.
18. Frawley G, Smith KR, Ingelmo P. Relative potencies of bupivacaine, levobupivacaine, and ropivacaine for neonatal spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2009;103:731-8.
19. Drača P. Regionalna anestezija i ishod porodaja: kontroverze. *Med Pregl* 2000;53(5-6):241-4.
20. Lonnqvist PA. Regional anaesthesia and analgesia in the neonate. *Best Pract Res Clin Anaesth* 2010;24:309-21.
21. Rochette A, Raux O, Troncin R, Dadure C, Verdier R, Capdevila X. Clonidine prolongs spinal anesthesia in newborns: a prospective dose-ranging study. *Anesth Analg* 2004;98:56-9.
22. Drasner K. Spinal anaesthesia: a century of refinement, and failure is still an option. *Br J Anaesth* 2009;102:729-30.
23. Fettes PDW, Jansson JR, Wildsmith AW. Failed spinal anaesthesia: mechanisms, managment and prevention. *Br J Anaesth* 2009;102:739-48.
24. Williams JM, Stoddart PA, Williams SAR, Wolf AR. Post-operative recovery after inguinal herniotomy in ex-premature infants: comparasion between sevoflurane and spinal anaesthesia. *Br J Anaesth* 2001;86:366-71.

Rad je primljen 4. IV 2012.

Prihvaćen za štampu 4. IV 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:359-362.

## ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Institute for Oncology of Vojvodina, Sremska Kamenica  
Department of Surgical Oncology<sup>1</sup>  
Department of Pathology<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
Original study  
UDK 618.19-006.6:616.428-076  
DOI: 10.2298/MPNS1210363G

### ANALYSIS OF SENTINEL NODES BIOPSY IN BREAST CANCER – 12 YEARS AFTER INTRODUCTION INTO CLINICAL PRACTICE

*ANALIZA BIOPSIJE STRAŽARSKIH LIMFNIH ČVOROVA KOD KARCINOMA DOJKE – 12 GODINA NAKON UVOĐENJA U KLINIČKU PRAKSU*

Andrija GOLUBOVIĆ<sup>1</sup>, Milan RANISAVLJEVIĆ<sup>1</sup>, Zoran RADOVANOVIĆ<sup>1</sup>,  
Vladimir SELAKOVIĆ<sup>1</sup>, Aljoša MANDIĆ<sup>1</sup> and Dragana ĐILAS<sup>2</sup>

#### Summary

**Introduction.** Sentinel node biopsy in breast cancer has been a standard procedure at the Institute for Oncology of Vojvodina since 1999 and we have done more than 700 biopsy. Before the introduction of axillary sentinel lymph node biopsy, lymph nodes were routinely dissected, and this approach was the gold standard in surgical treatment of breast cancer. The study was aimed at presenting our results in performing sentinel node biopsy in clinical practice for operative treatment in breast cancer. **Material and Methods.** All patients (n=791) were women with clinically T1-2, N0-1, M0 breast cancer. Sentinel lymph node marking was performed by both contrast blue dye (Patentblau V) and radiotracer (antimony sulfide marked with Tc99m). Both contrast media were applied peritumorally or periareolarly. After sentinel lymph node biopsy all patients underwent breast-conserving surgery or mastectomy with or without lymph node dissection of level I and II (depending on sentinel lymph node status). **Results.** Sentinel lymph node biopsy was negative in 543 (68.7%) patients, and positive in 248 (31.3%) patients. Solitary tumor was present in 722 (91.2%) cases, multifocal tumors in 36 (4.57%), multicentric in 28 (3.55%) and bilateral in 5 (0.68%) patients. The mean duration of follow-up was 60.59 months (median 65, range 12-132). Distant metastases were mostly found in bones (39.13%). **Conclusion.** The number of complications related to axillary dissection can be reduced and the patient's quality of life can be improved by avoiding complete axillary lymph node dissection.

**Key words:** Sentinel Lymph Node Biopsy; Breast Neoplasms; Female; Quality of Life; Neoplasm Metastasis; Lymph Node Excision + adverse effects; Axilla + surgery

#### Introduction

Despite significant changes in the surgical treatment of breast cancer in the last thirty years, the presence of metastases in the axillary lymph nodes

#### Sažetak

**Uvod.** Biopsija stražarskih limfnih čvorova kod karcinoma dojke uvedena je kao standardna procedura 1999. godine u Institutu za onkologiju Vojvodine i do danas je izvedeno preko 700 biopsija. Cilj ove studije bio je da se prikažu naši rezultati u sprovođenju metode biopsije stražarskih limfnih čvorova na Klinici za operativnu onkologiju Instituta za onkologiju Vojvodine u terapiji karcinoma dojke. **Materijal i metode.** Sve pacijentkinje (n = 791) bile su žene s klinički T1-2, N0-1, M-0 karcinomom dojke. Markiranje stražarskih limfnih čvorova izvedeno je vitalnom bojom (Patentblau V) i radiofarmakom (antimon-sulfidom obeleženim sa Tc99 m). Nakon biopsije stražarskih limfnih čvorova kod svih pacijentkinja je urađena poštedna operacija dojke ili mastektomija, s kompletnom disekcijom limfnih čvorova aksile I i II nivoa ili bez nje (u zavisnosti od statusa stražarskih limfnih čvorova). **Rezultati.** Rezultati biopsije stražarskih limfnih čvorova bili su negativni kod 543 (68,7%) a pozitivni kod 248 (31,3%) pacijentkinja. Pojedinačni tumor bio je prisutan kod 722 (91,2%) pacijentkinje, multifokalni kod 36 (4,57%), multicentrični kod 28 (3,55%) i obostrano kod 5 (0,68%) pacijentkinja. Srednja vrednost praćenja pacijentkinja iznosila je 60,59 meseci (medijana 65, u rasponu od 12 do 132 meseca). **Zaključak.** Ako izostavimo kompletnu disekciju aksilarnih limfnih čvorova, smanjićemo broj komplikacija, a samim tim i poboljšati kvalitet života pacijentkinja.

**Ključne reči:** Biopsija sentinel limfnog čvora; Karcinomi dojke; Žensko; Kvalitet života; Metastaze; Ekscizija limfnog čvora + neželjeni efekti; Aksila + hirurgija

remains one of the most important parameters for the survival prognosis [1-5]. Until the introduction of sentinel lymph nodes (SLN) biopsy as a standard procedures, complete axillary lymph nodes dissection was a "gold standard" in the operative treatment

### Abbreviations

SLN	– sentinel lymph nodes
SN	– sentinel node
cALND	– complete axillary lymph node dissection
EMA	– epithelial membrane antigen
DCIS	– ductal carcinoma <i>in situ</i>

of each histologically verified breast cancer. In the mid-twentieth-century surgery of regional lymph nodes was being developed towards more and more complicated dissection procedures, which consisted of removing the potential paths of expansion in order to avoid any possibility of delayed metastases in lymph nodes [6,7]. This resulted in many problems, both intraoperative ones (due to very complicated surgery techniques), and even more after the surgery because of impaired lymph flow (abundant accumulation of seroma, the possibility of inflammation, interstitial islands with the development of lymphedema, compression of adjacent structures, development of contracture etc). By considering these issues in relation to the statistics of survival and financial expenses, it was concluded that something substantial had to be changed in terms of radicality of these operations [8]. Complications after surgical treatment which contained dissection were the reason to consider the axillary lymph nodes preservation.

The concept of sentinel lymph node biopsy in breast cancer was introduced by Giulliano in 1994. Giulliano argues that the analysis of sentinel node (SN) can serve as a predictor of positivity of other axillary lymph nodes status in over 95% of cases.

Sentinel node biopsy (SNB) in breast cancer has been a standard procedure at the Institute for Oncology of Vojvodina since 1999 and we have done more than 700 biopsies.

SN biopsy involves the identification, extirpation and histopathological analysis of SN at fast frozen sections (*ex tempore*). It is indicated to be performed in all cases of clinically or histologically verified breast cancer, with the maximum dimension of up to 3 cm and no preoperative clinical and ultrasonographic suspicion of axillary lymphadenomegaly.

Mapping and identification can be performed by injecting the vital dye and visual identification of the SN (81% accuracy), the application of radioisotopes, and with intraoperative identification with manual gamma counter (accuracy 92%), or the combination of the previous two methods when the accuracy rises to 97%. False negative findings in the SN can be expected in 3 to 7.9% of cases [1-8].

Precise histopathological analysis of SN samples at fast frozen section, if necessary combined with immunohistochemistry (IHC) staining, provides data which can be the basis to decide to abandon axillary node dissection in the absence of metastases with a statistical significance. Thus, in many cases it is possible to avoid complete axillary dissection and the morbidity carried by it [1-3].

The aim of this study is to present the results of a multi-year implementation of sentinel node biopsy

method for breast cancer at the Department of Surgical Oncology, Institute of Oncology of Vojvodina.

### Material and Methods

This retrospective study was performed at the Department of Surgical Oncology from January 1999 to December 2010. All patients were women with clinically T1-2N0-1M0 breast cancer. The study included 791 patients who had undergone SLN biopsy. The preoperative diagnosis was obtained by physical examination, mammography, ultrasonography and fine needle aspiration (FNA) cytology and/or core (histology) confirmation of malignity.

Preoperatively, all patients were administered dual contrast media (radiotracer + blue dye). Radiotracer was antimony sulfide marked with Tc99m, and the blue dye was Patentblau V (Byk Gulden, Atlanta, USA). Both types of contrasts were administered subcutaneously above the primary tumor and in some cases paraareolarly (localization of primary tumor near the axilla, multifocal or multicentric tumors) with thin needles (25 G). Radiotracer was administered 2-16 h preoperatively, and blue dye 15 min before surgery. Radioactivity of the injected radiotracer was 0.3 mCi (11.1 MBq). For the detection of the accumulated radioactivity in the SLN, we used intraoperative handheld gamma counter to identify nodes with the greatest numerical and sound activity, by probe of 10 mm in diameter. The color was visually identified (figures 1, 2, 3).

Firstly, we performed extirpation of SLN, and then all patients underwent breast-conserving surgery or mastectomy with or without complete axillary lymph node dissection (cALND) of level I and II, depending on SLN status.

Immediately after the extirpation, SLNs were sent for intraoperative frozen section evaluation. Ten sections of SLNs were obtained from each block of tissue and stained with haematoxylin and eosin (H&E) or immunostained for epithelial membrane antigen (EMA). The remaining SLN tissue was fixed in formalin and embedded in paraffin,



**Fig. 1.** Intraoperative gama counter

**Slika 1.** Intraoperativni ručni gama brojač sa sondom veličine 10 mm



**Fig. 2.** Application of radiotracer  
*Slika 2.* Način aplikacije radio-obeleživača

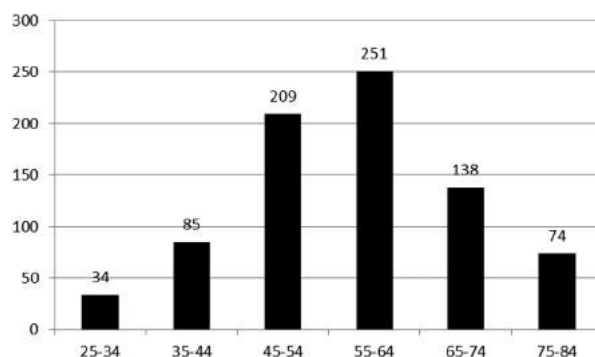


**Fig. 3.** Activity checking after extirpation  
*Slika 3.* Provera aktivnosti SN nakon ekstirpacije

and the embedded tissue blocks were stained with H&E or immunostained for EMA; these preparations were compared with frozen section results.

### Statistical Analysis

All data were grouped, statistically analyzed (median, average value, percentage) and presented as Tables and Figures. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) V1.6 program was used for statistical analysis.



**Graph 1.** Patients age distribution  
*Grafikon 1.* Distribucija pacijentkinja po starosti

### Results

Four hundred and thirty one (54.48%) patients were pre-menopausal and 360 (45.52%) postmenopausal women, their average age being 57 years (ranging from 25 to 84) (**Graph 1**).

Breast-conserving surgery was performed in 726 patients and subcutaneous mastectomy with immediate reconstruction was carried out in 65 patients.

Solitary tumor was present in 722 (91.2%) cases, multifocal tumors in 36 (4.57%), multicentric in 28 (3.55%) and bilateral in 5 (0.68%) patients.

Ductal carcinoma was encountered in 63.79% of the cases, lobular in 28.43%, medullary in 1.18%, and other histological types in 1.35% cases. In 42 (5.25%) patients, ductal carcinoma in situ (DCIS) was identified, and SLN biopsy was performed because of the large size of the DCIS field, or suspected high-grade forms.

SLN biopsy was negative in 543 (68.7%) patients. In this group most of the patients (n=280; 51.5%) had T1c tumor stage. SLN biopsy was positive in 248 (31.3%) patients. The most frequent tumor stage in this group was T1c (n=127; 51.08%) (**Table 1**).

The mean number of extirpated SLNs in both groups (SLN positive and SLN negative) was 1.84 (median 1, range 1-6). The mean number of dissected axillary lymph nodes in the group with positive SLNs on paraffin embedded tissue sections was 18.49 (median 17, range 8-28 after cALND). The mean number of dissected axillary lymph nodes with metastases in SLN-positive patients was 6.59

**Table 1.** Tumor (T) classification in groups with positive and negative SLN  
*Tabela 1.* Tumorska (T) klasifikacija u grupama s pozitivnim i negativnim SN

Tumor stadium (cm) <i>Tumorski stadijum (cm)</i>	Negative SN/ <i>Negativan SN</i>		Positive SN/ <i>Pozitivan SN</i>		Total/ <i>Ukupno</i>	
	Patients, n/ <i>Pacijenti, n</i>	%	Patients, n/ <i>Pacijenti, n</i>	%	Patients, n/ <i>Pacijenti, n</i>	%
T1a: 0.1 - 0.5	38	4.57	8	1.02	46	5.58
T1b: 0.5 - 1.0	112	14.21	23	2.88	135	17.09
T1c: 1.0 - 2.0	278	35.19	129	16.24	407	51.44
T2: 2.0 - 3.0	98	12.52	71	8.97	169	21.49
T2: 3.0 - 4.0	17	2.20	17	2.20	34	4.40
Total/ <i>Ukupno</i>	543	68.70	248	31.30	791	100

**Table 2.** Distant metastases according to SLN status  
**Tabela 2.** Udaljene metastaze u zavisnosti od SN statusa

Metastases/Metastaze	Positive SN/Pozitivan SN		Negative SN/Negativan SN		Total/Ukupno	
	Patients, n/Pacijenti, n	%	Patients, n/Pacijenti, n	%	Patients, n/Pacijenti, n	%
Bones/Kosti	14	39.13	2	4.35	16	43.48
Liver/Jetra	8	21.74	2	4.35	10	26.09
Lungs/Pluća	4	13.04	0	0	4	13.04
Brain/Mozak	2	4.35	0	0	2	4.35
Death/Smrt	4	13.04	0	0	5	13.04
Total/Ukupno	32	91.30	4	8.70	36	100

(paraffin embedded tissue preparations) and the mean number of dissected axillary lymph nodes without metastases in the same group was 11.8 (paraffin embedded tissue sections) (**Table 1**).

In 67 (27.03%) patients SLN was the only metastatic lymph node in the axilla after cALND (paraffin embedded tissue). In 44 (17.84%) cases SLN contained micrometastases. The mean duration of follow-up was 60.59 months (median 65, range 12-132).

Systemic metastases in SLN-positive patients developed mostly in bones (39.13%), liver (21.74%), lungs (13.04%) and brain (4.35%). Four (13.04%) patients died due to distant metastases. In the patients with negative SLN biopsy there were 4 cases with distant metastases (2 in the liver and 2 in the bones) (**Table 2**).

The overall diagnostic accuracy of SN biopsy was 96%.

## Discussion

For more than 2 decades, SLN biopsy has been used in breast cancer patients to predict axillary lymph node status avoiding cALND if possible [1-8].

In this study SLN biopsy was performed mostly in solitary tumors sized up to 3 cm, from which it follows that breast-conserving surgery was by far the most frequent operation performed (n=726 patients). Tumors > 3 cm in size had the same percentage of positive and negative SLNs, although the clinical, ultrasonographic and mammographic evaluation was negative.

After the histological analysis of primary cancer in all patients, ductal carcinoma was encountered in 63.79% of the cases, lobular in 28.43%, 1.18% in medullary, and other histological types in 1.35% cases, very close to the global distribution of histological types of breast cancer [1-14]. In 42 (5.25%) patients DCIS was identified, and SLN biopsy was performed because of the large size of the DCIS field, or suspected high-grade forms.

Breast carcinoma was mostly found in T1c stage (304 patients; 51.44%), which is in accordance with data of other authors [1-8].

In 67 (27.03%) patients SLN was the only axillary lymph node with metastasis after cALND. When considering the need for dissection of other axillary nodes in the presence of micrometastatic

SLN, one should take into account the fact that for all positive SLN (micro+macrometastases) the SLN is the only positive axillary node in 28-40% of the cases (and even more) depending on the stage of disease [9-14]. The available evidence suggests that micrometastases and isolated tumor cells in SLNs have no prognostic value. If SLN biopsy reveals no additional disease, the patients' survival with isolated tumor cells or micrometastases is the same as in those with node-negative disease. All patients with SLN micrometastases should have minor surgical treatment with adjuvant radiotherapy, chemotherapy and hormonal therapy [13-24].

So far, the present study has shown that in patients with SLN macrometastases, systemic metastases developed mostly in bones (39.13%), liver (21.74%), lungs (13.04%) and brain (4.35%). Distant metastases resulted in fatal outcome in four cases (13.04%). In patients with negative SLN biopsy there were two cases with metastasis in the liver and two in bones.

The overall accuracy of detection of SN in this study is completely satisfactory (97%), and the results arising from it can be incorporated into prognostic parameters, which correspond to the literature data [23].

## Conclusion

Sentinel node biopsy must be performed with double-contrast (Radiotracer + color) and the intraoperative handheld gamma counter must be used in order to maintain the required level of accuracy of the method and avoid false negative results.

It is better to perform first sentinel node biopsy and then proceed with surgery on the breast (conservative or mastectomy).

Axillary sentinel nodes can serve as a reliable predictor of negativity of other ipsilateral axillary nodes, breast cancer size of less than 3 cm in diameter.

It has been confirmed that in the absence of metastases in the axillary sentinel nodes, dissection of other lymph nodes has no justification and should be omitted to avoid unnecessary post-operative complications associated with complete axillary dissection (extended development of a seroma, numbness and pain in the region, contracture, the need for intensive physical treatment, lymphedema ...).

Axillary sentinel nodes in breast cancer, as expected, can be accurately identified and analyzed histopathologically with exceptional accuracy, which may exclude the possibility of false-negative findings in them with statistical significance.

If the sentinel node on serial sections of fast frozen histological examination does not contain any

metastases, we should certainly perform an immunohistochemical examination.

Micrometastases in the sentinel nodes (real micrometastases or groups of cells) are not an indication for dissection of other axillary nodes.

## References

1. Yegiyants S, Romero LM, Haigh PI, DiFronzo LA. Completion axillary lymph node dissection not required for regional control in patients with breast cancer who have micro metastases in a sentinel node. *Arch Surg* 2010;145:564-9.
2. Narui K, Ishikawa T, Kito A, et al. Observational study of blue dye-assisted four-node sampling for axillary staging in early breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:731-6.
3. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010;102:111-8.
4. Daveau C, Stevens D, Labib A, et al. Role of lymph node irradiation in breast cancer patients with negative pathologic node status after neoadjuvant chemotherapy: the René-Huguenin cancer center experience. *Cancer Radiother* 2010;14:711-7.
5. Land SR, Kopec JA, Julian TB, et al. Patient-reported outcomes in sentinel node-negative adjuvant breast cancer patients receiving sentinel-node biopsy or axillary dissection: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. Phase III: Protocol B-32. *J Clin Oncol* 2010;28:3929-36.
6. Krag D. Current status of sentinel lymph node surgery for breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(4):302-3.
7. Nieweg OE, Jansen L, Valdes Olmos RA, Rutgers EJTH, Peterse JL, Hoefnagel KA, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in breast cancer. *Eur J Nucl Med* 1999;26(Suppl):S11-S16.
8. Iannace C, Di Libero L, Lepore M, et al. Prognostic and curative value of sentinel node in breast cancer: a 377 patients' experience. *Ann Ital Chir* 2010;81:103-11.
9. Tjan-Heijnen VC, Pepels M, de Boer J, M, et al. Impact of omission of completion axillary lymph node dissection (cALND) or axillary radiotherapy (ax RT) in breast cancer patients with micrometastases (pN1mi) or isolated tumor cells (pN0[i+]) in the sentinel lymph node (SN): results from the MIRROR study. *J Clin Oncol* 2009;27:18.
10. Giuliano AE, McCall L, Beitsch P, et al. Locoregional recurrence after sentinel lymph node dissection with or without axillary dissection in patients with sentinel lymph node metastases: the American College of Surgeons Oncology Group Z0011 randomized trial. *Ann Surg* 2010;252:426-32.
11. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al. Sentinel lymph node resection compared with conventional axillary lymph node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:927-33.
12. Rovera F, Frattini F, Chiappa C, et al. The role of micrometastatic disease in sentinel lymph node in breast cancer. *Breast J* 2010;16(Suppl 1):26-8.
13. Oven Ustaalioglu BB, Bilici A, Kefeli U, et al. Does the metastatic lymph node ratio influence the disease-free survival of patients with breast cancer: single-center experience. *Oncology* 2010;79:105-11.
14. Rayhanabad J, Yegiyants S, Putchakayala K, Haig P, Romero L, DiFronzo LA. Axillary recurrence is low in patients with breast cancer who do not undergo completion axillary lymph node dissection for micrometastases in sentinel lymph nodes. *Am Surg* 2010;76:1088-91.
15. Dauphine C, Nemtsev D, Rosing D, Vargas HI. Axillary recurrence after sentinel lymph node biopsy for breast cancer. *Am Surg* 2010;76:1127-9.
16. Memar B, Sadeghi R, Ayati NK, et al. The value of touch imprints cytology and frozen section for intra-operative evaluation of axillary sentinel lymph nodes. *Pol J Pathol* 2010;61:161-5.
17. Weaver DL, Ashikaga T, Krag DN, et al. Effect of occult metastases on survival in node-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2011;364:412-21.
18. Wilson J, Mattson D, Edge S. Is there a need for axillary dissection in breast cancer? *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9:225-30.
19. Rutledge H, Davis J, Chiu R, et al. Sentinel node micro metastasis in breast carcinoma may not be an indication for complete axillary dissection. *Mod Pathol* 2005;18:762-8.
20. Cody HS III. Clinical aspects of sentinel node biopsy. *Breast Cancer Res* 2001;3:104-8.
21. Linehan DC, Hill AD, Akhurst T, et al. Intradermal radio-colloid and intraparenchymal blue dye injection optimize sentinel node identification in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol* 1999;6:450-4.
22. McMasters KM, Wong SL, Martin RC, et al. Dermal injection of radioactive colloid is superior to peritumoral injection for breast cancer sentinel lymph node biopsy: results of a multi-institutional study. *Ann Surg* 2001;233:676-87.
23. Krag DN, Harlow S, Weaver D, Ashikaga T. Radiolabeled sentinel node biopsy: collaborative trial with the National Cancer Institute. *World J Surg* 2001;25(6):823-8.
24. Zdravković D, Bilanović D, Dikić S, Zdravković M, Miličić N. William Stewart Halsted: 110 godina hirurških rukavica. *Med Pregl* 2007;60(7-8):405-8.

Rad je primljen 12. III 2012.

Recenziran 27. III 2012.

Prihvaćen za štampu 29. III 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:363-367.

Visoka medicinska škola strukovnih studija, Čurpija<sup>1</sup>  
 Klinički centar, Niš  
 Klinika za kožne i polne bolesti<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.517-073  
 DOI: 10.2298/MPNS1210368S

## EVALUACIJA EFEKTA LOKALNE PRIMENE DEZOKSIMETAZONA I DITRANOLA NA PSORIJATIČNU LEZIJU PRIMENOM ULTRAZVUKA OD 20 MHZ

*EVALUATION OF EFFECT OF LOCAL ADMINISTRATION OF DESOXIMETASONE AND DITRANOL IN PSORIATIC LESION BY APPLYING 20MHZ ULTRASOUND*

Tatjana STOJKOVIĆ<sup>1</sup>, Ivana BINIĆ<sup>2</sup> i Jelica TIODOROVIĆ<sup>2</sup>

### Sažetak

**Uvod.** Ova prospektivna studija je imala za cilj ispitivanje modifikacije ultrazvučnih karakteristika psorijatičnog plaka u toku primene dezoksimetazona i ditranola. **Materijal i metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 50 bolesnika sa hroničnom plak-psorijazom kojima su na psorijazne lezije aplikovani 0,25% dezoksimetazon i 1% ditranol u periodu od 21 dana. Primenom A- i B-modusne ehosonografije, promene su merene pre i svakih 7 dana od početka terapije. **Rezultati.** Na početku ispitivanja prosečne vrednosti ulaznog eha bile su  $0,67 \pm 0,53$  mm; hipoehogene senke  $0,30 \pm 0,11$  mm, a debljine derma  $3,03 \pm 1,05$  mm. Na prvoj kontroli, prosečna vrednost ulaznog eha bila je  $0,45 \pm 0,29$  mm; hipoehogene senke  $0,23 \pm 0,08$  mm, a debljine derma  $2,65 \pm 0,97$  mm. Na drugoj kontroli, prosečne vrednosti ulaznog eha bile su  $0,30 \pm 0,18$  mm; hipoehogene senke  $0,21 \pm 0,18$  mm, a debljine derma  $2,18 \pm 0,82$  mm. Na trećoj kontroli, prosečna vrednost ulaznog eha bila je  $0,24 \pm 0,17$  mm; hipoehogene senke  $0,18 \pm 0,17$  mm, a debljine derma  $1,8 \pm 0,69$  mm. **Diskusija.** Evaluacija ultrasonografskih karakteristika je pokazala redukciju svih vrednosti u toku ispitivanja. Registrovanje ultrazvučnih parametara epiderma i derma i praćenje njihove modifikacije pokazalo je statistički značajne razlike pre, u toku i na kraju ispitivanja. **Zaključak.** Precizno određivanje ultrazvučnih parametara epiderma i derma i mogućnost registrovanja njihove modifikacije u kraćem ili dužem vremenskom intervalu, mogu da se iskoriste za praćenje i objektivniju procenu terapijskog učinka leka.

**Cljučne reči:** Dezoksimetazon; Ditranol; Psorijaza; Ultrasonografija; Dijagnoza; Ishod lečenja

### Uvod

Psorijaza je česta, hronična i genetski determinisana upalna bolest kože i javlja se u različitim etničkim grupama, s prevalencijom od 2% do 3% u evropskoj populaciji [1,2]. Iako se ne može definitivno izlečiti, zadovoljavajuća kontrola bolesti postiže se sistemskom terapijom, lokalnom prime-

### Summary

**Introduction.** This prospective study was aimed at examining the modification of ultrasound characteristics of psoriatic plaques during desoximetasone and dithranol treatment. **Material and Methods.** The examination included 50 patients with chronic plaque-type psoriasis to whom 0.25% desoximetasone and dithranol was applied on the psoriatic lesions in the period of 21 days. The changes were measured before and every 7 days after the beginning of therapy by the combined application of A- and B-mode echosonography. **Results.** At the beginning of the examination, the average values of the enter echo were  $0.67 \pm 0.53$  mm; hypoechogen shadow  $0.30 \pm 0.11$  mm, and dermis thickness  $3.03 \pm 1.05$  mm. On the first check up, the average values of the enter echo were  $0.45 \pm 0.29$  mm; hypoechogen shadow  $0.23 \pm 0.08$  mm and dermis thickness  $2.65 \pm 0.97$  mm. On the second check up, the average values of the enter echo were  $0.30 \pm 0.18$  mm; hypoechogen shadow  $0.21 \pm 0.18$  mm, dermis thickness  $2.18 \pm 0.82$  mm. On the third check up, the average values of the enter echo were  $0.24 \pm 0.17$  mm; hypoechogen shadow  $0.18 \pm 0.17$  mm, and dermis thickness  $1.8 \pm 0.69$  mm. **Discussion.** The evaluation of the ultrasonographic characteristics revealed a significant reduction in the values in the course of the examination. Statistically significant differences were found before, during, and at the end of the examination by recording the ultrasound parameters of the epidermis and dermis and by following their modification. **Conclusion.** Precise determination of ultrasound parameters of epidermis and dermis and the possibility of recording their modification in a shorter or longer time interval can be used for monitoring and assessment of therapy effect of a medication.

**Key words:** Desoximetasone; Anthralin; Psoriasis; Ultrasonography; Diagnosis; Treatment Outcome

nom lekova, fototerapijom, biološkom terapijom i kombinacijom ili rotacijom tih metoda, kada se želi održavanje remisije uz što manju toksičnost terapijskog postupka. Osnovni cilj lečenja je smanjenje aktivnosti bolesti i svodenje proširenosti promena na obim koji najmanje remeti kvalitet života obolelih [3,4].

Tradicionalno, najkorišćeniji vid terapije u lečenju psorijaze jeste lokalna primena lekova. Dezoksimeazon spada u grupu topikalnih, sintetskih, fluorisanih kortikosteroida jakog delovanja. Liposolubilna lako prolazi kroz kožu i pokazuje snažno antiinflamatorno, antiproliferativno, vazokonstriktorno i imunosupresivno delovanje [5,6]. Ditranol skoro čitav vek ima značajno mesto u topikalnom lečenju psorijaze [7]. Vrlo je efikasan i praktično netoksičan kada se primenjuje u propisanoj dozi i koncentraciji. Antiproliferativni efekat ispoljava inhibicijom replikacije i reparacije DNK keratinocita, inhibicijom respiratorne funkcije ćelija na nivou mitohondrija, blokiranjem sinteze poliamina i aktivnosti glukozo-6-fosfat-dehidrogenaze, što smanjuje sintezu adenozin trifosfata u ćelijama epidermisa [7,8]. Procena efikasnosti različitih topikalnih preparata u lečenju psorijaze može se objektivizirati i ultrasonografskim pregledom lezija [9]. Praćenjem longitudinalnih ultrazvučnih preseka psorijatičnih plakova u hroničnoj stabilnoj plak psorijazi u određenom vremenskom okviru beleže se kvantitativne informacije o dinamici patoloških procesa i njihovoj regresiji tokom lečenja. A-sken (eng. *amplitude mode*) prikazuje promene amplitude reflektovanih eho signala u zavisnosti od vremena. Njihov položaj korelira s dubinom reflektujućih struktura [9,10]. B-sken (eng. *brightness mode*) kombinujući informacije koje potiču iz pojedinačnih A-skenova prikazuje ih u vidu tačaka čije je mesto određeno položajem opservirane tkivne strukture, a veličina i sjaj uslovljeni jačinom eha. B-sken omogućava prikaz dvodimenzionalne slike koja do detalja odgovara anatomskom preseku skeniranog tkiva. B-modusni skeneri koji koriste visokofrekventne ultrazvučne sisteme imaju širok spektar primene u kliničkoj i eksperimentalnoj dermatologiji [10–12].

Ultrasonografski nalaz aktivne psorijazne lezije pokazuje karakteristike koje su uslovljene parakeratozom, akantozom, edemom i nespecifičnim ćelijskim infiltratom u papilarnom dermu. Najpovršnije je smeštena superficijalna ehogena traka koja predstavlja epidermalni ulazni eho. Ona odgovara zadebljalu i parakeratotičnom kornealnom sloju i superficijalnom epidermu i uslovno korelira s debljinom epiderma [13,14]. Mada ima autora, Payne recimo [14,15], koji smatraju da ulazni eho u potpunosti definiše debljinu epiderma, kasnija istraživanja pokazala su da on ipak nastaje kao rezultat superponiranja eho refleksija s granica između vode i kornealnog sloja, kao i samog epidermisa i dermo-epidermalne površine [13,15]. Ispod ulaznog eha pruža se slabo ehogena traka, paralelna s površinom kože, uzrokovana akantozom i inflamatornim ćelijskim infiltratom. Treću traku predstavlja derm, a nastaje superponiranjem više eha različitog intenziteta koji su rezultat refleksije ultrazvučnih talasa od međupovršina između kolagenih vlakana, intercelularnog matriksa i ćelija koje ih okružuju [15,16].

Istraživanje je sprovedeno s ciljem da se ispita da li se ultrazvuk od 20 MHz može koristiti za evaluaciju i komparaciju učinka dvaju topikalnih antipsorijatika.

### Materijal i metode

U prospektivnu, kontrolisanu studiju uključeno je 50 bolesnika koji imaju *Psoriasis vulgaris*, a lečeni su na Klinici za kožne i polne bolesti Kliničkog centra u Nišu i prosečno su stari  $53,6 \pm 11,6$  godina. U ispitivanje nisu bile uključene trudnice i dojilje, bolesnici s teškim hroničnim i malignim oboljenjima, bolesnici s psorijaznim promenama na licu, genitalnim organima, intertriginoznim regijama, bolesnici s akutnom, artropatskom, eritrodermijskom ili pustuloznom psorijazom, bolesnici kod kojih je period od prethodne lokalne terapije bio kraći od četiri nedelje, bolesnici izuzetno svetle kože i kose i bolesnici nepogodni za saradnju. Metodom randomizacije, ispitivana grupa podeljena je u dve podgrupe od po 25 bolesnika. Jedna grupa ispitanika koristila je ditranol u obliku jednog procentne masti aplikovane na psorijazne lezije. Lek je uklanjan sapunom i vodom posle 30 minuta. Bolesnici u drugoj grupi koristili su jedanput dnevno dezoksimeazon od 0,25% u masnoj podlozi. Istraživanje je bilo randomizirano, s komparativnom analizom praćenih parametara. Ispitivanje je trajalo 21 dan, a za svakog ispitanika obeležena je jedna psorijazna promena koja je ultrasonografski izmerena pre terapije i na svakih sedam dana od početka njene primene. Kriterijumi po kojima su selektovane lezije za ispitivanje jesu lokalizacija, veličina i slične osobenosti psorijatičnog plaka pre početka terapije. Za ultrazvučnu dijagnostiku korišćen je aparat *Dermascan C (Cortex Tehnology ApS, Hadsund, Danmark)*, frekvencije ultrazvuka od 20 MHz, aksijalne rezolucije 0,05 mm, lateralne rezolucije 0,3 mm, dubine skeniranja 13 mm, srednje brzine ultrazvuka 1 580 m/s. Skener koristi sondu smeštenu u vodenoj komori. Kontakt sonde s kožom uspostavlja se preko standardnog gela za ultrazvuk. Ultrazvučni signal, reflektovan s kožnih struktura, logaritamski se pojačava, demodulira i nakon prolaska kroz kompjuterski sistem prikazuje kao slika koja se dalje analizira. Kombinovanom primenom A i B modusne ehografije merena je širina ulaznog eha, koja korelira s debljinom epiderma, širina hipoehogene trakaste senke ispod ulaznog eha i debljina derma. Dobijeni rezultati analizirani su upotrebom odgovarajućih statističkih testova u zavisnosti od veličine grupe, vrste obeležja ili tipa distribucije, i oni su bili parametri za procenu efekta primenjenih lekova. U radu su primenjeni Studentov t-test za uparene i neuparene uzorke i Hi-kvadrat test. Podaci su obrađeni korišćenjem standardnih deskriptivnih statističkih metoda (srednja vrednost, standardna devijacija i procentualna zastupljenost). Statistička obrada urađena je u progra-



mima Excel 7.0 i SPSS 11.0 u Windows 98 okruženju, a rezultati su prikazani tabelarno.

## Rezultati

Ispitivanu grupu činilo je 50 bolesnika. Opšte karakteristike ispitanika prikazane su u **Tabeli 1**. Dužina trajanja bolesti iznosila je  $27,54 \pm 16,95$  godina, pri čemu nije postojala značajnija razlika u trajanju bolesti između polova. Prosečan period poslednjeg pogoršanja bolesti kretao se od sedam dana do tri meseca. U proseku, period pogoršanja bolesti do početka primene terapije iznosio je  $2,18 \pm 1,9$  meseci i nije se razlikovao između ispitanika različitog pola (**Tabela 1**).

Lokalizacije psorijatičnih plakova selektovanih za praćenje i merenje ultrasonografskih karakteristika prikazane su u **Tabeli 2**. Urađeni Hi-kvadrat test nije pokazao da postoji značajnija razlika u distribuciji selektovanih promena u odnosu na planirane terapijske postupke.

U **Tabeli 2** uočava se ravnomerna zastupljenost lokalizacija selektovanih psorijatičnih promena u

odnosu na pol bolesnika i na primenjeni topikalni antipsorijatik. Karakteristike date u **tabelama 1 i 2** potvrđuju dobru stratifikaciju uzorka i odgovarajuću startnu osnovu za primenu različitih terapijskih modaliteta.

Ultrazvučne karakteristike ispitivanih grupa na početku ispitivanja prikazane su u **Tabeli 3**. Urađeni Studentov t-test pokazao je da u pogledu prosečnih vrednosti ispitivanih parametara nema značajne razlike između grupa (**Tabela 3**).

Ultrazvučne karakteristike ispitivanih grupa na prvoj kontroli date su u **Tabeli 4**, pri čemu je prikazana statistička značajnost tih promena dobijena korišćenjem Studentovog t-testa za uparene uzorke. U grupi lečenoj dezoksimetazonom registrovane su znatno manje vrednosti ulaznog eha ( $p < 0,05$ ). Širina hipoehogene senke i debljine derma nisu se značajnije razlikovale u pogledu tipa primenjene terapije.

Ultrazvučne karakteristike ispitivanih grupa na drugoj kontroli prikazane su u **Tabeli 5**. Na drugoj kontroli nisu registrovane značajnije razlike u vrednostima ulaznog eha. Međutim, registrovane su znat-

**Tabela 1.** Opšte karakteristike ispitivanih bolesnika

**Table 1.** General characteristics of the patients before examination

	Broj Number	(%)	Starost (godine) Age (years)	Trajanje bolesti (godine) Duration of illness (years)	Trajanje perioda pogoršanja (meseci) Duration of exacerbation (months)
Žene/Women	23	46%	$48,0 \pm 10,9$	$22,40 \pm 10,97$	$3,05 \pm 2,25$
Muškarci/Men	27	54%	$59,2 \pm 2,3^*$	$30,75 \pm 19,93$	$1,53 \pm 1,08$
Ukupno/Total	50	100%	$53,6 \pm 11,6$	$27,54 \pm 16,95$	$2,18 \pm 1,9$

\*  $p < 0,05$

**Tabela 2.** Lokalizacije tretiranih psorijaznih plakova

**Table 2.** The localization of treated psoriatic plaques

Lokalizacija Localization	Žene/Women		Muškarci/Men		Ukupno/Total	
	Dezoksimetazon Desoximetasone	Ditranol Dithranol	Dezoksimetazon Desoximetasone	Ditranol Dithranol	Dezoksimetazon Desoximetasone	Ditranol Dithranol
	Lakat/Elbow	1	1	2	1	3
Natkolenica/Thigh	2	1	1	2	3	3
Nadlaktica/Arm	2	1	2	2	4	3
Potkolenica/Upper arm	3	3	3	3	6	6
Podlaktica/Forearm	2	2	2	2	4	4
Koleno/Knee	1	1	1	1	2	2
Dorzum šake/Hand	1	2	2	3	3	5
Ukupno/Total	12	11	13	14	25	25

NS za sve parametre/NS for all parameters

**Tabela 3.** Ultrazvučne karakteristike ispitivanih grupa na početku ispitivanja

**Table 3.** Ultrasonographic characteristics at the beginning of examination

	Ulazni eho (mm) Enter echo (mm)	Hipoehogena senka (mm) Hypoechoegen shadow (mm)	Debljina derma (mm) Dermis thickness (mm)
Dezoksimetazon/Desoximetasone	$0,63 \pm 0,46$	$0,29 \pm 0,12$	$3,08 \pm 1,18$
Ditranol/Dithranol	$0,72 \pm 0,59$	$0,31 \pm 0,11$	$2,99 \pm 0,92$
Ukupno/Total	$0,67 \pm 0,53$	$0,30 \pm 0,11$	$3,03 \pm 1,05$

NS za sve parametre/NS for all parameters

**Tabela 4.** Ultrazvučne karakteristike ispitivanih grupa na prvoj kontroli**Table 4.** Ultrasonographic characteristics of the examination on the 1<sup>st</sup> check up

	Ulazni eho (mm) <i>Enter echo (mm)</i>	Hipoehogena senka (mm) <i>Hypoechogen shadow (mm)</i>	Debljina derma (mm) <i>Dermis thickness (mm)</i>
Dezoksimetazon/ <i>Desoximetasone</i>	0,39±0,25	0,24±0,07	2,75±1,07
Ditranol/ <i>Dithranol</i>	0,50±0,31*	0,24±0,09	2,55±0,86
Ukupno/ <i>Total</i>	0,45±0,29	0,23±0,08	2,65±0,97

\*p &lt; 0,05

**Tabela 5.** Ultrazvučne karakteristike ispitivanih grupa na drugoj kontroli**Table 5.** Ultrasonographic characteristics of the examination on the 2<sup>nd</sup> check up

	Ulazni eho (mm) <i>Enter echo (mm)</i>	Hipoehogena senka (mm) <i>Hypoechogen shadow (mm)</i>	Debljina derma (mm) <i>Dermis thickness (mm)</i>
Dezoksimetazon/ <i>Desoximetasone</i>	0,31±0,21	0,22±0,15*	2,31±0,91*
Ditranol/ <i>Dithranol</i>	0,30±0,13	0,19±0,14	2,04±0,72
Ukupno/ <i>Total</i>	0,30±0,18	0,21±0,18	2,18±0,82

\*p &lt; 0,05

**Tabela 6.** Ultrazvučne karakteristike ispitivanih grupa na trećoj kontroli**Table 6.** Ultrasonographic characteristics of the examination on the 3<sup>rd</sup> check up

	Ulazni eho (mm) <i>Enter echo (mm)</i>	Hipoehogena senka (mm) <i>Hypoechogen shadow (mm)</i>	Debljina derma (mm) <i>Dermis thickness (mm)</i>
Dezoksimetazon/ <i>Desoximetasone</i>	0,22±0,14	0,20±0,14*	1,95±0,73*
Ditranol/ <i>Dithranol</i>	0,26±0,19	0,156±0,14	1,65±0,63
Ukupno/ <i>Total</i>	0,24±0,17	0,18±0,17	1,8±0,69

\*p &lt; 0,05

no manje vrednosti širine hipoehogene senke i debljine derma ( $p < 0,05$ ) u grupi lečenoj ditranolom.

Ultrazvučne karakteristike ispitivanih grupa na trećoj kontroli prikazane su u **Tabeli 6**. Na trećoj kontroli nisu registrovane značajnije razlike u vrednostima ulaznog eha u pogledu tipa primenjenog leka. Međutim, registrovane su znatno manje vrednosti hipoehogene senke i debljine derma ( $p < 0,05$ ) u grupi lečenoj ditranolom.

Uočljivo je da oba terapeutika ispoljavaju znatan efekat na redukciju ulaznog eha. Ujedno nastaje homogenizacija vrednosti ulaznog eha koji je u početku ispitivanja pokazivao velike varijacije da bi se nakon treće kontrole opseg varijacija znatno smanjio. Ta homogenizacija podjednako se ispoljava kod oba terapeutika. Na osnovu analize vrednosti ulaznog eha između grupa, može se zapaziti da iako nije bilo značajnije razlike u početnim vrednostima, dezoksime-tazon je izazvao bržu redukciju ulaznog eha tokom prve kontrole nego ditranol. Međutim, već na drugoj kontroli ta se razlika gubi. Uočljivo je da oba terapeutika ispoljavaju znatan efekat na redukciju hipoehogene senke. Na osnovu analize širine hipoehogene senke između ispitivanih grupa, može se zapaziti da iako nije bilo značajnije razlike u početnim vrednostima i vrednostima na prvoj kontroli, ditranol je izazvao znatno veću redukciju hipoehogene senke nego dezoksime-tazon tokom druge i treće kontrole.

Dezoksime-tazon i ditranol znatno utiču na redukciju debljine derma. Na osnovu analize vrednosti de-

bljine derma između grupa, može se zapaziti da iako nije bilo značajnije razlike u početnim vrednostima i vrednostima na prvoj kontroli, ditranol izaziva znatno veću redukciju debljine derma nego dezoksime-tazon tokom druge i treće kontrole ( $p < 0,05$ ).

### Diskusija

Lečenje psorijaze bazira se na supresivnoj terapiji koja, iako ne rezultira izlečenjem, omogućava kontrolu bolesti i u znatnoj meri poboljšava kvalitet života bolesnika [4]. Uvek kada je klinički opravdano, inicijalni tretman za stabilnu plak psorijazu trebalo bi da bude topikalni. Čak i bolesnici kojima je i više od deset procenata kože zahvaćeno promenama mogu imati dobar terapijski odgovor na topikalni tretman [5]. Međutim, ako psorijatične promene pokrivaju više od 20% površine tela, svrsishodnije je lečenje započeti sistemskom terapijom. Potentni kortikosteroidi, kao što je dezoksime-tazon, ako se koriste pod kontrolom i u kombinaciji s drugim antipsorijaticima za lokalnu primenu, omogućavaju dobru kontrolu bolesti i optimalno trajanje remisije [6]. Ditranol, primenjen samostalno ili u kombinaciji s kortikosteroidima, ultravioletnim zračenjem ili preparatima katrana, znatno skraćuje tok lečenja psorijaze, bez negativnog efekta na dužinu remisije [7,8].

Primena ultrasonografskih aparata u dermatologiji omogućila je objektivnije sagledavanje patoloških procesa u dublje smeštenim tkivima i praćenje njihove

ve modifikacije u različitim terapijskim protokolima. Beleženje ehograma i njihovo upoređivanje tokom lečenja daje dovoljno podataka za objektivizaciju efekta različitih farmakoloških supstancija [17–19]. U sprovedenom kliničkom ispitivanju, ultrasonografskim pregledom kože beležena je modifikacija akustičnih tomograma tokom lečenja psorijaze dezoksimetazonom i ditranolom, a na osnovu njihove naknadne analize utvrđena je znatna redukcija triju praćenih parametara. Registrovanje ultrazvučnih parametara epiderma i derma i praćenje njihove modifikacije pokazalo je statistički značajne razlike pre, tokom i na kraju ispitivanja. Terapijski odgovor na ditranol postignut je kasnije, ali uz znatniju redukciju

ultrasonografskih parametara u odnosu na dezoksimetazon.

### Zaključak

Ultrazvučni parametri detektovani B-modusnim skeniranjem mogu se numerički izraziti i upoređivati. Neinvazivno ispitivanje longitudinalnih akustičnih tomograma psorijatičnih plakova pruža relevantne informacije o dinamici patoloških procesa i njihovoj regresiji tokom terapije s neposredno dostupnim nalazima dobijenim *in vivo*, a pošto je metoda potpuno neškodljiva i bezbolna za bolesnika, može se, po potrebi, ponoviti više puta.

### Literatura

1. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol* 2009;38:1-20.
2. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370(9583):263-71.
3. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25(6):510-8.
4. Poljački M, Begenešić M, Đuran V, Matović L, Matić M, Jovanović M, i sar. Psorijaza i oboljenja kože autoimunske prirode. *Med Pregl* 2002;55(7-8):325-8.
5. Murphy G, Reich K. In touch with psoriasis: topical treatments and current guidelines. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(4):3-8.
6. Sukarowska BG, Lipozenčić J, Vrzogić P. Topical corticosteroids and corticosteroid sparing therapy in psoriasis management. *Acta Med Croat* 2007;61(4):375-81.
7. de Jager ME, van de Kerkhof PC, de Jong EM, Seyger MM. Dithranol therapy in childhood psoriasis: unjustifiably on the verge of falling into oblivion. *Dermatology*. 2010;220(4):329-32.
8. van de Kerkhof PC, Barker J, Griffiths CE, Kragballe K, Mason J, Menter A, et al. Psoriasis: consensus on topical therapies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:859-70.
9. Unholzer A, Korting HC. High-frequency ultrasound in the evaluation of pharmacological effects on the skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15(2):71-84.
10. Stojanović S, Poljački M, Roš T. Dijagnostički značaj ultrazvuka u dermatologiji. *Med Pregl*. 2002;55(9-10):392-6.
11. Schmid-Wendtner MH, Dill-Müller D. Ultrasound technology in dermatology. *Semin Cutan Med Surg*. 2008;27(1):44-51.
12. Jasaitiene D, Valiukeviciene S, Linkeviciute G, Rausitis R, Jasiuniene E, Kazys R. Principles of high-frequency ultrasonography for investigation of skin pathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25(4):375-82.
13. Schmid-Wendtner MH, Burgdorf W. Ultrasound scanning in dermatology. *Arch Dermatol* 2005;141:217-24.
14. Gupta AK, Turnbull DH, Harasiewicz KA, Shum DT, Watteel GN, Foster FS, et al. The use of high-frequency ultrasound as a method of assessing the severity of a plaque of psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132(6):658-62.
15. Lewandowski M, Nowicki A. High frequency coded imaging system with RF software signal processing. *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2008;55:1878-82.
16. Gutierrez M, Wortsman X, Filippucci E, De Angelis R, Filosa G, Grassi W. High-frequency sonography in the evaluation of psoriasis: nail and skin involvement. *J Ultrasound Med* 2009;28(11):1569-74.
17. Rausitis R, Jasiuniene E, Jasaitiene D, et al. Investigation of human skin using pulse-echo ultrasonic technique: review and development. *Ultragarasas (Ultrasound)* 2010;65:37-41.
18. Machet L, Ossant F, Bleuzen A, Grégoire JM, Machet MC, Vaillant L. High-resolution ultrasonography: utility in diagnosis, treatment, and monitoring dermatologic diseases. *J Radiol* 2006;87:1946-61.
19. Dill-Müller D, Maschke J. Ultrasonography in dermatology. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007;5(8):689-707.

Rad je primljen 1. II 2012.

Recenziran 23. III 2012.

Prihvaćen za štampu 29. III 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:368-372.

Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina, Novi Sad<sup>1</sup>  
Faculty of Philosophy, Department of Psychology, Novi Sad<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
UDK 616.831-009.11-053.2 i  
UDK 159.9-055.52  
DOI: 10.2298/MPNS1210373K

## COPING WITH STRESS AND ADAPTATION IN MOTHERS OF CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

### PREVLADAVANJE STRESA I ADAPTACIJA MAJKI DECE S CEREBRALNOM PARALIZOM

Tatjana KRSTIĆ<sup>1</sup> and Marina OROS<sup>2</sup>

#### Summary

**Introduction.** Raising a child with cerebral palsy is stressful for the parent because it requires an intensive physical engagement as well as coping with emotional reactions to the child's condition. Parents have different modes of adapting to stress and demands caused by the disorder. The Resiliency Model of Family Stress, Adjustment and Adaptation postulates that the use of certain coping strategies facilitates successful family adaptation to the child's condition. **Material and Methods.** Our study included 60 mothers of two- to seven-year-old children with diagnosed cerebral palsy. The modified *Family Crisis-oriented Personal Evaluation Scales*, with its five sub-scales, was applied to assess the strategies used by families to cope with stress. **Results.** The most frequently used strategy is reframing, whereas other strategies were used less frequently. The study has revealed some differences in adoption of certain strategies by mothers from urban and rural areas as well as of those strategies which depend on the severity of the child's condition. **Discussion.** The fact that reframing is the most frequently used strategy is encouraging because it helps parents to make their grave situation more acceptable. Institutional support is also often used by mothers of children with severe form of disease because of their need for medical care. **Conclusion.** Recognition of coping strategies of the parents is important and useful for the development of therapeutic interventions aimed at facilitating family adaptation in families with a child with developmental disabilities.

**Key words:** Stress, Psychological; Adaptation, Psychological; Mothers; Parents; Child; Child, Preschool; Cerebral Palsy; Social Support; Resilience, Psychological

#### Introduction

In addition to usual demands imposed by the parenthood, families with a child with developmental difficulties face a series of specific tasks arising from the child's health condition [1]. Numerous studies have shown that specific physical demands and experience of disappointment because of health problems of the child cause stress in parents [2-5].

#### Sažetak

**Uvod.** Podizanje deteta s cerebralnom paralizom uzrokuje kod roditelja stres izazvan potrebom za izraženim fizičkim angažovanjem oko deteta, kao i emocionalnim reakcijama na detetovo stanje. Postoje varijacije u tome kako se roditelji prilagođavaju na stresore i zahteve izazvane detetovom bolešću. Model porodične rezilijentnosti, regulacije i prilagođavanja pretpostavlja da korišćenje određenih strategija prevladavanja stresa olakšava uspešnu porodičnu adaptaciju na detetovo stanje. **Materijal i metode.** U istraživanje je bilo uključeno 60 majki čija su deca uzrasta od dve do sedam godina. Korišćena je modifikovana *Family Crisis-oriented Personal Evaluation Scales*, koja preko svojih pet supskala procenjuje strategije koje koristi porodica da bi prevladala stres. **Rezultati.** Strategija redefinisavanja izdvojila se kao najčešće korišćena strategija, dok su ostale strategije korišćene umereno često. Dobijene su i razlike između korišćenja određenih strategija kod majki iz gradske i seoske sredine, kao i u korišćenim strategijama u zavisnosti od same težine bolesti deteta. **Diskusija.** Izdvajanje redefinisavanja kao najčešće korišćene strategije jeste ohrabrujući podatak jer ona pomaže da roditelji svoju tešku situaciju redefinišu, kako bi je učinili smislenijom i prihvatljivijom. Takođe je bitno korišćenje institucionalne podrške kod majki dece s teškim oblikom bolesti zbog njihove potrebe za učestalom medicinskom brigom. **Zaključak.** Znanje o strategijama koje porodicama pomažu u prevladavanju stresa izazvanog detetovom bolešću veoma je važno za praktičnu delatnost. Ono pomaže razvoju terapijskih intervencija koje će promovisati aktivnosti i načine prevladavanja stresa koje olakšavaju porodičnu adaptaciju.

**Ključne reči:** Stres, psihološki; Adaptacija, psihološka; Majke; Roditelji; Dete; Predškolsko dete; Cerebralna paraliza; Socijalna podrška; Rezilijentnost, psihološka

Stress of caregiving and raising a child with developmental difficulties is seen as a combination of increased needs for the child care and emotional reactions caused by the child's condition [6].

One of the most difficult problems for a family is the birth of a child with physical impairment or the development of a disability during early childhood [7]. Cerebral palsy (CP) is the most common severe disability affecting children, with preva-

### Abbreviations

CP – cerebral palsy/cerebralna paraliza

lence of 2 to 3 cases per 1000 live births [8]. CP is a syndrome of non-progressive, motor impairment resulting from lesions or anomalies of the brain at the early stages of its development [9]. An impaired motor function is the hallmark sign of CP, but many children also have sensory, communicative and intellectual impairments, and may have complex limitations in self-care functions, such as feeding and dressing up [10]. Epilepsy is a common co-morbidity [11]. CP influences not only the child's everyday functioning but also the functioning of the whole family [12,13]. Some studies have found a correlation between severity of the child's condition and worse family functioning, but other studies have not replicated this direct relation [14].

Medical risks and neurological effects associated with CP are clearly defined, but psychological effects and coping strategies in families with a child with CP have not been fully analyzed [9]. The question to be answered is how some parents successfully cope with this stressful situation and some parents do not [10,15]. The Resiliency Model of Stress, Adjustment and Adaptation [16] attempts to answer „why some families are resilient (able to cope) and recover from crisis and other stay vulnerable or deteriorate”. This model is a framework for the assessment of the processes of family coping of stress caused by raising a child with a chronic illness or developmental disability [4,17]. Resiliency is defined as the capacity to adapt and overcome adverse situations and circumstances. The resiliency model assumes that efficient family coping facilitates positive family adaptation [18]. Coping refers to manifest or latent efforts which family or some of its members make to deal with the problem. Strategies used by families can serve as an indicator of adaptation to child's chronic disease [7].

Family coping strategies resulting from the Resiliency Model of Stress, Adjustment and Adaptation involve two levels of interaction: 1) interaction between the individual and the family system (internal strategies) and 2) interaction between family and social environment (external strategies) [16]. Reframing personal and family priorities (internal strategy) helps the parents to cope with their child's illness. Passive appraisal (internal avoiding strategy) may reduce stress for short time, but it leads to maladaptive family functioning [19]. Several studies have shown the positive impact of social support on parental adaptation to the child's condition [2,13]. The level of social support in the early period after learning about the child's health condition is crucial, and it can affect both short-term and long-term coping and adaptation of parents [20]. Every form of support is important – both informal, such as relatives, friends and neighbors, and formal (institutional) support [21,22].

Birth of a child with special needs changes the functioning of the family. If these changes are accompanied by unsuitable coping strategies, they may result in disturbed marital and other family relation-

ships as well as professional relations, which lead to further anxiety in the family [5].

This study was aimed at examining the coping strategies used by mothers of children with cerebral palsy.

### Material and Methods

The research was conducted at the Institute for Child and Youth Health Care of Vojvodina in Novi Sad. Sixty mothers of children with diagnosed cerebral palsy, aged 2 to 7 years, participated in the study. The average age of mothers was 32 years; 65% of them had high school level of education, 25% had a faculty degree, and 10% finished only elementary school. Fifty-five % of mothers were from rural and 45% from urban areas. Forty-seven % of children whose mothers participated in the study had mild form of CP, 18% moderate form, and 35% have severe form of CP.

F-Copes (Family Crisis-oriented Personal Evaluation Scales) was used as a measure of family coping [23]. It is an instrument designed to show problem solving behaviors and strategies used by families when facing difficulties and crisis. It measures coping strategies defined in the Resiliency Model of Stress, Adjustment and Adaptation [16]. We used a modified version of the scale, adapted to our population by M. Mitić [24]. It consists of five subscales: acquiring social support, reframing, seeking spiritual support, mobilizing family to seek and accept help and passive appraisal.

General Demographics Questionnaire included data about age, level of education and place of residence (rural or urban).

The severity of child's condition was defined by several objective criteria, with respect to child's age: motoric deficit, psychomotor development coefficient and self-care ability. The children were categorized as having a mild, moderate or severe form of disorder according to these criteria.

The data were analyzed in statistical software SPSS 11.0, using descriptive statistics and one-way ANOVA (one-way analysis of variance).

### Results

**Table 1** presents the use of the strategies expressed as mean of the scores on each subscale. It also shows the minimum and maximum scores on each upscale – 1 represents "very often" and 5 represents "never".

The results show that all strategies are used moderately often (sometimes), except for reframing, which is a more often used strategy. The score dispersion shows that some mothers never use seeking of spiritual support or institutional support, and that none of the mothers use social support very often.

One-way analysis of variance examined the differences in the use of strategies between the mothers

**Table 1.** Frequency of the use of coping strategies**Tabela 1.** Učestalost korišćenja strategija prevladavanja

	Minimum <i>Minimum</i>	Maximum <i>Maksimum</i>	Mean <i>Aritmetička sredina</i>	Standard deviation <i>Standardna devijacija</i>
Acquiring social support/ <i>Socijalna podrška</i>	2.33	4.78	3.40	.59
Reframing/ <i>Redefinisanje</i>	1.09	3.09	2.04	.38
Seeking spiritual support/ <i>Duhovna podrška</i>	1.25	5.00	3.45	.85
Institutional support/ <i>Institucionalna podrška</i>	1.50	5.00	3.05	.76
Passive appraisal/ <i>Pasivna procena</i>	1.83	4.33	3.22	.50

**Table 2.** Differences in coping strategies between mothers from urban and rural setting**Tabela 2.** Razlike u strategijama prevladavanja majki iz gradske i seoske sredine

	Residence <i>Prebivalište</i>	Mean <i>Aritmetička sredina</i>	Standard deviation <i>Standardna devijacija</i>	F	Level of significance <i>Nivo značajnosti</i>
Acquiring social support <i>Socijalna podrška</i>	Urban/ <i>Grad</i>	3.47	.61	.719	.400
	Rural/ <i>Selo</i>	3.34	.57		
Reframing <i>Redefinisanje</i>	Urban/ <i>Grad</i>	2.08	.30	.629	.431
	Rural/ <i>Selo</i>	2.01	.44		
Seeking spiritual support <i>Duhovna podrška</i>	Urban/ <i>Grad</i>	3.50	.97	.140	.709
	Rural/ <i>Selo</i>	3.42	.75		
Institutional support <i>Institucionalna podrška</i>	Urban/ <i>Grad</i>	3.17	.62	1.242	.270
	Rural/ <i>Selo</i>	2.95	.86		
Passive appraisal <i>Pasivna procena</i>	Urban/ <i>Grad</i>	3.39	.47	5.640	.021
	Rural/ <i>Selo</i>	3.09	.49		

from urban and those from rural areas. The results are presented in table 2 (**Table 2**).

The only statistically significant difference between mothers from urban and rural areas is in the use of passive appraisal – mothers from rural areas use this strategy more often. No differences were found in the frequency of the use of other strategies. Therefore, it can be concluded that there is no differ-

ence in the use of social support, reframing, seeking spiritual and institutional support by mothers from different areas (rural and urban). Having examined the differences in coping strategies among mothers considering the severity of their child's disorder, we have concluded that there is no difference in the use of social support, reframing, spiritual support and passive appraisal. The difference is found in the use

**Table 3.** Coping strategies depending on the severity of the child's condition**Tabela 3.** Strategije prevladavanja u zavisnosti od težine bolesti deteta

	Severity of the condition/ <i>Težina bolesti</i>	Mean/ <i>Aritmetička sredina</i>	Standard deviation <i>Standardna devijacija</i>	F	Level of significance <i>Nivo značajnosti</i>
Acquiring social support <i>Socijalna podrška</i>	Mild/ <i>Blag</i>	3.41	.61	.536	.588
	Moderate/ <i>Umeren</i>	3.55	.63		
	Severe/ <i>Težak</i>	3.32	.54		
Reframing <i>Redefinisanje</i>	Mild/ <i>Blag</i>	3.41	.44	1.288	.284
	Moderate/ <i>Umeren</i>	2.07	.35		
	Severe/ <i>Težak</i>	1.93	.29		
Seeking spiritual support <i>Duhovna podrška</i>	Mild/ <i>Blag</i>	3.41	.91	.630	.536
	Moderate/ <i>Umeren</i>	3.66	.91		
	Severe/ <i>Težak</i>	3.31	.74		
Institutional support <i>Institucionalna podrška</i>	Mild/ <i>Blag</i>	3.49	.62	4.030	.023
	Moderate/ <i>Umeren</i>	3.14	1.12		
	Severe/ <i>Težak</i>	2.69	.60		
Passive appraisal <i>Pasivna procena</i>	Mild/ <i>Blag</i>	3.41	.48	.141	.868
	Moderate/ <i>Umeren</i>	3.18	.51		
	Severe/ <i>Težak</i>	3.20	.55		

of institutional support – mothers of children with severe forms of CP seek institutional support more often than mothers of children with moderate forms, while mothers of children with mild forms of CP seek this support rarely (Table 3).

### Discussion

The results of this study suggest that reframing is the most often used strategy in the families with a child with CP. The results of previous research were ambiguous: although some of them showed that reframing was under-utilized strategy by mothers of children with CP [24], others found that mothers of elementary-school aged children with CP used reframing often and associated it with more successful adaptation [4]. Our results show that mothers of even younger children often use reframing as well. This result is encouraging, because this strategy helps parents in cognitive reconstruction of difficult, painful and highly undesirable situation, making it more meaningful and therefore more acceptable. The parents perceive stressors as an inevitable part of life, and reframing enables them to redefine these stressors in a more positive way in order to find solutions for problems they are facing instead of being discouraged by them.

Another frequently used strategy is seeking institutional support in the sub-sample of mothers with children with a severe form of disorder. These parents and their children are the ones who are often referred to various medical procedures and they are the most frequent users of medical services. Research has confirmed the importance of professional help for successful implementation of the role of caregiver for the child with CP [10]. Their parents should be encouraged to use this form of support, but we also need to ensure proper quality in terms of proper professional services. The observation that parents of children with mild forms of CP do not use institutional support is important and has to be taken into further consideration. It is necessary to link parents with the institution. Integration of family as a part of the rehabilitation team is an imperative for success, especially for the children with CP. The comparison of the mothers who live in rural and urban areas shows that the difference is in more frequent use of passive appraisal by the mothers from rural areas, which reflects a certain passivity and "resignation to fate." Other studies have also confirmed the frequent use of passive appraisal among the mothers whose children have not only CP but other developmental disorders as well [19,24]. Passive appraisal may be based on the belief that parents have no ability to change the circumstances caused by the child's handicap. However, perception of their own ability to influence the outcomes related to the child's condition positively provides a healthier and more successful adaptation of par-

ents of sick children [5]. Given that in our country it is often very difficult for people from towns and villages to obtain ongoing support (in the form of associations, day care for children, professional work with them), this result is not surprising, and should be considered in the light of socio-economic situation in which these families live. Another important finding of our study is that a large number of mothers never use strategies such as spiritual support. Although the importance of spiritual support was repeatedly confirmed in previous research [4], other studies have also shown its lower use [19]. In contrast to studies indicating the importance and frequent use of social support [10,13], our research has indicated that this strategy is not used often enough. Considering their importance, it is necessary to promote the use of these strategies for coping with stress through preventive programs for parents of children with developmental difficulties.

Although raising a child with disabilities includes many difficulties, many parents still report high levels of satisfaction and pleasure in this role [5]. The knowledge of the factors associated with resilience in these families can improve the effectiveness of therapeutic interventions. It is clear that child's health condition has a huge effect on the family, but some families have greater capacity for coping, while others need more support in order to adapt successfully. Therefore, this research field represents the cooperation between scientific studies and practice of those who work with the children with developmental disabilities and their parents. It is necessary to develop interventions aimed at reducing stress in these parents. The contribution would be in improving psychosocial care for children and families and the guidance and assistance in coping with stressful conditions caused by the chronic health condition of the child. Interventions need to focus on family strengths, which are emphasized and seen as resources which lead individuals to overcome adversity [25]. Reliance on existing resources and helping the family to reorganize their ways of functioning is an important task for practitioners who work with them [17].

### Conclusion

Research focused on coping strategies provide an insight into desirable strategies which contribute to more successful family adaptation. Our study singled out reframing as the most frequently used coping strategy in families of children with cerebral palsy. Families with a child with severe forms of cerebral palsy also frequently use institutional support, which is a strategy less often used by parents of children with mild forms of cerebral palsy. Mothers from rural areas use passive appraisal more often. All parents from our sample tend to seek spiritual and social support less frequently.

The results of this study are important as guidelines for creating preventive programs that focus on the parents of children with developmental difficulties, which would promote and encourage them towards using desirable family coping strategies. Fur-

ther research should include both individual and family strategies of coping with stress caused by raising a child with cerebral palsy, so that the psychosocial programs could focus both on needs of the family as a whole, and on all its individual members.

## References

1. Ketelaar M, Volman MJM, Gorter JW, Vermeer A. Stress in parents of children with cerebral palsy: what sources of stress are we talking about? *Child Care Health Dev* 2008;34:825-9.
2. Florian V, Findler L. Mental health and marital adaptation among mothers of children with cerebral palsy. *Am J Orthopsychiatry* 2001;71:358-67.
3. Hauser-Cram P, Warfield ME, Shonkoff JP, Krauss MW, Sayer A, Upshur CC. The development of children with disabilities and the adaptation of their parents: theoretical perspectives and empirical evidence. *Monogr Soc Res Child Dev* 2001;66:6-21.
4. Lin S. Coping and adaptation in families of children with cerebral palsy. *Except Children* 2000;66:201-18.
5. Barnett D, Clements M, Kaplan-Estrin M, Fialka J. Building new dreams: Supporting parents' adaptation to their child with special needs. *Infant Young Child* 2003;16:184-200.
6. Margalit M, Kleitman T. Mothers' stress, resilience and early intervention. *Eur J Spec Needs Educ* 2006;21:269-83.
7. Rosman B. Family development and the impact of a child's chronic illness. In: Falicov CJ. *Family transitions: continuity and change over the life cycle*. New York: The Guilford Press; 1988. p. 293-310.
8. Savić K, Mikov A. *Rehabilitacija dece i omladine*. Novi Sad: Ortomedics; 2007.
9. Britner PA, Morog MC, Pianta RC, Marvin RS. Stress and coping: a comparison of self-report measures of functioning in families of young children with cerebral palsy or no medical diagnosis. *J Child Family Studies* 2003;12:335-48.
10. Raina P, O'Donnell M, Rosenbaum P, Brehaut J, Walter SD, Russell D, et al. The health and well-being of caregivers of children with cerebral palsy. *Pediatrics* 2005;115:626-36.
11. Knežević-Pogančev M. Cerebralna paraliza i epilepsija. *Med Pregl* 2010;63(7-8):527-30.
12. Rosenbaum P, Paneth N, Leviton A, Goldstein M, Bax M, Damiano D, et al. A report: the definition and classification of cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:8-14.
13. Manuel J, Naughton MJ, Balkrishnan R, Smith BP, Koman LA. Stress and adaptation in mothers of children with cerebral palsy. *J Pediatr Psychol* 2003;28:97-201.
14. Mulvihill BA, Wingate MS, Altarac M, Mulvihill FX, Redden DT, Telfair J, et al. The association of child condition severity with family functioning and relationship with health care providers among children and youth with special health care needs in Alabama. *Matern Child Health J* 2005;9:87-97.
15. Graungaard AH, Andersen JS, Skov L. When resources get sparse: a longitudinal, qualitative study of emotions, coping and resource-creation when parenting a young child with severe disabilities. *Health* 2011;15:115-36.
16. McCubbin MA, McCubbin HI. Resiliency in families: a conceptual model of family adjustment and adaptation in response to stress and crisis. In: McCubbin H, Thompson A, McCubbin M, eds. *Family assessment: resiliency, coping and adaptation: inventories for research and practice*. Madison: University of Wisconsin; 1996. p. 1-64.
17. McCubbin M, Balling K, Possin P, Friedrich S, Bryne B. Family resilience in childhood cancer. *Fam Relat* 2002;51:103-11.
18. Kosciulek JF. Relationship of family coping with head injury to family adaptation. *Rehabil Psychol* 1994;39:215-30.
19. Tway R, Conolly PM, Novak JM. Coping strategies used by parents of children with autism. *JAANP* 2007;19:251-60.
20. Kerr SM, McIntosh JB. Coping when a child has a disability: exploring the impact of parent-to-parent support. *Child Care Health Dev* 2000;26:309-22.
21. Gallagher JJ, Beckman P, Cross AH. Families of handicapped children: sources of stress and its amelioration. *Except Children* 1983;50:10-9.
22. King G, King S, Rosenbaum P, Goffin R. Family-centered caregiving and wellbeing of parents of children with disabilities: linking process with outcome. *J Pediatr Psychol* 1999;24:41-53.
23. McCubbin HI, Thompson A, McCubbin MA. *Family measures: stress, coping and resiliency*. Honolulu: Kamehameha Schools; 2001.
24. Mitić M. *Porodica i stres: između poraza i nade*. Beograd: Institut za psihologiju IP „Žarko Albulj”; 1997.
25. Hawley DR. Clinical implications of family resilience. *Am J Fam Ther* 2000;28:101-16.

Rad je primljen 15 I 2012.

Recenziran 25. V 2012.

Prihvaćen za štampu 31. V 2012.

BIBLID.0025-8105(2012):LXV:9-10:373-377.





*We Innovate Healthcare*

# *We Innovate Healthcare*

**Roche d.o.o.**  
Milutina Milankovica 11a  
11070 Novi Beograd  
Srbija

Tel.	Fax
381 11 2022 860	381 11 2607 270
381 11 2022 803	381 11 2022 808

*Povodom obeležavanja 20 godina poslovanja u Srbiji, kompanija Roche d.o.o. je u saradnji sa studentima i profesorima Fakulteta primenjene umetnosti u Beogradu realizovala projekat "Nauka u službi zdravlja". Ovaj oglas je prvonagrađeni rad studenta Nikole Rakića.*

Medicinski fakultet Novi Sad  
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad  
 Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma<sup>1</sup>  
 Opšta bolnica Užice<sup>2</sup>

Originalni naučni rad  
*Original study*  
 UDK 616.71-007.233:618.173 i  
 UDK 615.272  
 DOI: 10.2298/MPNS1210379K

## EFIKASNOST IBANDRONATA U MESEČNOJ DOZI OD 150 MG PERORALNO U LEČENJU POSTMENOPAUSNE OSTEOPOROZE POKAZANA KOŠTANIM BIOHEMIJSKIM MARKERIMA – ADHERO STUDIJA

*EFFICACY OF IBANDRONAT 150 MG GIVEN ONCE A MONTH IN THE TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL OSTEOPOROSIS ON THE BASIS OF BIOCHEMICAL BONE MARKERS- ADHERO STUDY*

**Branka KOVAČEV ZAVIŠIĆ<sup>1</sup>, Vesna RISTANOVIĆ<sup>2</sup>, Tijana IČIN<sup>1</sup> i Jovanka NOVAKOVIĆ PARO<sup>1</sup>**

### Sažetak

**Uvod.** Postmenopauzna osteoporoza, bolest starijeg životnog doba, dominantno je povezana s prestankom funkcije jajnika uz brojne faktore rizika. Režimi redog doziranja praćeni su zadovoljstvom pacijentkinja i boljom adherencijom. Cilj ovog istraživanja bio je da se proceni terapijski efekat ibandronata, datog jednom mesečno, na osnovu koštanih biohemijskih markera kod žena s postmenopauznom osteoporozom. **Materijal i metode.** Ispitivano je 168 pacijentkinja od 268 pacijentkinja u ADHERO studiji. Meren je *beta-crosslaps* pre uvođenja terapije i tri meseca nakon toga, a kod 12 pacijentkinja meren je i osteokalcin, *beta-crosslaps*/osteokalcin određivani su kitovima Roche Diagnostics, Elecsys® *β-CrossLaps/N-MID-Osteocalcin*. **Rezultati.** *Beta-crosslaps* bio je pre terapije 0,5264±0,2926 ng/ml, što je iznad gornje granice normalnih vrednosti za žene u generativnom periodu i ukazuje na prosečnu blago povišenu koštanu resorpciju. Tri meseca posle uvođenja ibandronata u dozi od 150 mg oralno jednom mesečno vrednosti *beta-crosslaps* su snižene i dostigle su normalne vrednosti za žene u reproduktivnom dobu, odnosno 0,2277±0,1863. Ta razlika je statistički značajna ( $t = 13,648, p \leq 0,0001$ ). Osteokalcin je meren kod 18 pacijentkinja pre uvođenja terapije i tri meseca kasnije. Osteokalcin je bio 31,3056±14,8209 pre tretmana, što je normalno za žene u reproduktivnom dobu, a smanjio se na 22,1822±6,9943 posle tri meseca, što je takođe u okviru normalnih vrednosti za žene u generativnom periodu života. Ta razlika je statistički značajna ( $t = 2,951, p \leq 0,001$ ). **Zaključak.** Ibandronat dat jednom mesečno suprimira koštanu resorpciju tri meseca nakon uvođenja terapije. Biohemijskim koštanim markerima brzo se može potvrditi delovanje medikamenta, pri čemu se procenjuje budući efekat na koštanu gustinu i rizik od frakture.

**Cljučne reči:** Postmenopauzalna osteoporoza; Biološki markeri; Žensko; Resorpcija kosti; Sredstva za očuvanje koštane gustine; Osteokalcin + krv; Kolagen tip I + krv; Ibandronat; Ishod lečenja

### Summary

**Introduction.** Menopausal osteoporosis is a disease of older age, and its development is related to the cessation of ovarian function together with a number of risk factors. Monthly dosing regimens are welcomed by women because of higher satisfaction and better adherence. This study was aimed at assessing the therapeutic effect of ibandronate given once a month to women with postmenopausal osteoporosis on the basis of biochemical bone markers. **Material and Methods.** We examined 168 patients of 268 patients in ADHERO study. Roche Diagnostics, Elecsys® *β-CrossLaps* and *β-N-MID-Osteocalcin* were used to measure *beta-crosslaps* before the therapy and 3 months after the therapy had been introduced as well as osteocalcin, which was measured in 12 patients. **Results.** The value of *beta-crosslaps* before treatment was 0.5264±0.2926, that being above the upper limit of normal values for women in generative period, indicating an average of slightly increased bone resorption. *Beta-crosslaps* decreased and reached normal values for women in generative period 0.2277±0.1863 three months after the introduction of monthly ibandronat at a dose of 150 mg orally. This difference was highly statistically significant ( $t=13.648, p \leq 0.0001$ ). In 18 patients osteocalcin was measured before and three months after the introduction of the therapy. Osteocalcin was 31.3056±14.8209 before the treatment, which is normal for women of childbearing period. Osteocalcin decreased to 22.1822±6.9943 after three months, which is also within the normal range for women in the childbearing period of life. This difference was statistically significant ( $t=2.951, p \leq 0.001$ ). **Conclusion.** Monthly ibandronat suppresses bone resorption three months after the introduction of therapy. Biochemical bone markers quickly confirm the effect of medication, and they can be used in the assessment of effects on bone mineral density and future fracture risk.

**Key words:** Osteoporosis, Postmenopausal; Biological Markers; Female; Bone Resorption; Bone Density Conservation Agents; Osteocalcin + blood; Collagen Type I + blood; Diphosphonates; Treatment Outcome

ADHERO - Open, prospective, multicentric, phase IV noninterventional trial of patient satisfaction with once monthly ibandronate therapy in women with postmenopausal Osteoporosis

### Skraćenice

BMD – bone mineral density (koštana gustina)

Zahvaljujemo se ADHERO studijskoj grupi koju čine: Gojković F, Jovičević R, Grujić Z, Jovanovski A, Božilov S, Ranković O, Božilov Jelić J, Vasić J, Nikolić Đurović, Milenković D, Erdeljan B, Stamenković B, Klimo A, Poljić Šulugurić D, Pašalić Simić K, Novković M, Mijailović M, Branković S, Novković S, Radovanov T, Živković V, Lević V, Petrović V, Stanković M, Buković S, Stupar N, Pilipović N.

### Uvod

Postmenopauzna osteoporozna predstavlja jednu od najčešćih bolesti starije životne dobi, a njena pojava dominantno je vezana za trajni prestanak funkcije jajnika uz uticaj brojnih faktora rizika. Ključni funkcionalni poremećaj na nivou remodelovanja, koji izaziva redukciju koštane mase i kvaliteta, jeste ubrzano remodelovanje s apsolutnom dominacijom resorpcije nad formiranjem, što manje-više jasno razlučuje patogenezu ovog tipa osteoporoze (tip I) od senilne osteoporoze (tip II). Takav poremećaj u remodelovanju karakterističan je za prvih desetak godina posle menopauze te je u tom periodu moguć godišnji gubitak koštane mase od pet do šest posto, što u zavisnosti od inicijalne koštane mase (merene u vreme menopauze) kod većine pacijentkinja može prouzrokovati znatan porast rizika za frakture već u prvim godinama posle menopauze [1,2].

Iako se povećana koštana resorpcija nakon petdeset godina spontano koriguje, rizik od frakture baziran na prethodno redukovanoj koštanoj gustini (*body mineral density* - BMD) nastavlja da raste sa starošću, poput drugih faktora rizika od frakture. Zbog toga je za postizanje maksimalnog efekta terapije veoma važno što ranije prepoznati osobe s povećanim rizikom od frakture, što pre uvesti anti-resorptivnu terapiju i sprovesti je dovoljno dugo, čak i nekoliko godina. Potreba da se dominacija koštane resorpcije i ubrzanje remodelovanja u postmenopauzi spreči, kako bi se prevenirao gubitak koštane mase i poremećaj kvaliteta, a time smanjio i rizik za frakture, upravo se postiže primenom antiresorptivnih medikamenata, pre svega medikamenata iz grupe bisfosfonata. Stepenn redukcije u biohemijskim koštanim markerima u korelaciji je s porastom BMD [3]. Zbog toga se praćenje koštanih biohemijskih markera može koristiti za evaluaciju uspešnosti terapije bisfosfonatima [4]. Činjenica je da oni pokazuju efekat lečenja mnogo pre nego što to pokazuje promena u BMD, što je posebno korisno u praktičnom radu [5,6].

Podaci koji se brzo mogu dobiti praćenjem biohemijskih koštanih markera daju brzu potvrdu terapijskog efekta te mogu doprineti komunikaciji između lekara i pacijentkinje, a samim tim i boljoj adherenciji. Inače, osteoporozna je tipična bolest niske adherencije, odnosno zbog nekoliko ključnih razloga pacijentkinje nisu dovoljno privržene terapiji koja im se savetuje pa relativno često odustaju od nje, čime se svakako kompromituje konačan te-

rapijski efekat. Jedan od značajnih faktora jeste nezadovoljstvo svakodnevnim doziranjem peroralnog preparata s relativno zahtevnom procedurom uzimanja. S tog stanovišta, režimi redog doziranja, posebno doziranja jednom mesečno, praćeni su većim zadovoljstvom pacijentkinja i boljom adherencijom [7].

ADHERO studija takođe je pokazala visok stepen zadovoljstva i adherencije prilikom primene ibandronata u mesečnoj dozi od 150 mg peroralno [8]. Cilj rada bio je da se kod žena s postmenopauznom osteoporozom proceni terapijski efekat ibandronata u dozi od 150 mg peroralno, ordiniranog jednom mesečno, na osnovu koštanih biohemijskih markera.

### Materijal i metode

Ispitivanje je sprovedeno kao prospektivna longitudinalna studija. Ispitivani uzorak za naše istraživanje činila je podgrupa od 168 pacijentkinja osnovnog uzorka, od 268 pacijentkinja uključenih u ADHERO studiju. Primarni cilj ADHERO studije bilo je analiziranje zadovoljstva primenom ibandronata u mesečnoj dozi od 150 mg peroralno [8].

U ispitivanje su uključene pacijentkinje koje ranije nisu lečene bisfosfonatnom terapijom. Starost pacijentkinja bila je 62,27±9,15 godina (27 do 85 SD). Dijagnoza osteoporoze je kod 234 (87,0%) pacijentkinje postavljena na osnovu DXA nalaza, a kod 34 (13%) pacijentkinje na osnovu radiografskog snimka. T-skor na segmentu L1–L4 bio je -2,9448±0,7182 (-4,0 do -0,5 SD), dok je na kuku iznosio -2,1373±0,8542 (-5,7 do 1,00 SD).

Analiza faktora rizika pokazala je da je 49 (18,2%) pacijentkinja već doživelo frakturu na malu traumu, da njih 48 (17,8%) ima pozitivnu porodičnu anamnezu u pogledu preloma kod srodnika prve linije, da je 38 (14,1%) imalo telesnu težinu ispod 53 kg, da su 86 (32%) ispitanica pušači i da su 22 (8,2%) primale kortikosteroidnu terapiju duže od tri meseca.

Vrednost serumskog *beta-crosslapsa* određivana je pre uvođenja terapije ibandronatom u mesečnoj dozi od 150 mg i tokom prve kontrolne posete, nakon tri meseca. Za određivanje serumskog *beta-crosslapsa* korišćeni su kitovi Roche Diagnostics, Elecsys® *β-CrossLaps*. Vađenje krvi za određivanje *beta-crosslapsa* obavljano je ujutro, pre osam sati i natašte, i bez prethodne fizičke aktivnosti. Normalan raspon za žene u generativnom periodu iznosi 0,162–0,436 ng/ml prema toj metodi testiranja.

U podgrupi od 18 ispitanica određivan je i nivo serumskog osteokalcina, pokazatelja koštanog formiranja, pre uvođenja terapije i tri meseca nakon toga, korišćenjem kitova Roche Diagnostics, Elecsys® *N-MID Osteocalcin*. Normalan raspon za žene u generativnom periodu iznosi 12–41 ng/ml.

Dobijeni rezultati obrađeni su primenom t-testa za parne vrednosti i grafički su prikazani.

**Tabela 1.** Vrednosti *beta-crosslapsa* u serumu pacijentkinja s postmenopauznom osteoporozom lečenih mesečnim ibandronatom u mesečnoj dozi do 150 mg peroralno (N = 168)

**Table 1.** *Beta-crosslaps in serum of postmenopausal patients treated with ibandronat 150 mg orally (N=168)*

	Prosečna vrednost <i>Mean value</i>	SD	Prosečna stand. greška <i>Mean std error</i>	Prosečna razlika <i>Mean diff.</i>	SD	t	p
Pre terapije/ <i>Prior to treatment</i>	0,52642	0,292654	0,022579	-	-	-	-
Posle tri meseca/ <i>After 3 months</i>	0,22770	0,186337	0,014376	0,29872	0,283687	13,648	,000

**Tabela 2.** Vrednosti osteokalcina u krvi pacijentkinja s postmenopauznom osteoporozom lečenih ibandronatom u mesečnoj dozi do 150 mg peroralno (N = 18)

**Table 2.** *Osteocalcin in blood of postmenopausal patients treated with ibandronat 150 mg orally (N=18)*

	Prosečna vrednost <i>Mean value</i>	SD	Prosečna stand. greška <i>Mean std error</i>	Prosečna razlika <i>Mean diff.</i>	SD	t	p
Pre terapije/ <i>Prior to treatment</i>	31,3056	14,82093	3,49333	-	-	-	-
Posle tri meseca/ <i>After 3 months</i>	22,1822	6,99433	1,64858	9,12333	13,11725	2,951	,009

## Rezultati

Prosečna vrednost *beta-crosslapsa* u krvi pre početka terapije iznosila je  $0,5264 \pm 0,2926$ , što je iznad gornje granice normale za žene u generativnom periodu i ukazuje na prosečno lako povećanu koštanu resorpciju. Tri meseca nakon uvođenja ibandronata u mesečnoj dozi od 150 mg peroralno, prosečna se vrednost *beta-crosslapsa* smanjila i dostigla je normalne vrednosti za žene u generativnom periodu života  $0,2277 \pm 0,1863$ . Ta razlika bila je visoko statistički značajna ( $t=13,648$ ;  $p \leq 0,0001$ ). Redukcija prosečne vrednosti *beta-crosslapsa* veća je od 55% (Tabela 1). Kod 18 pacijentkinja merene su i vrednosti osteokalcina pre uvođenja terapije i tri meseca nakon toga. Prosečna vrednost osteokalcina iznosila je pre terapije  $31,3056 \pm 14,8209$ , što je u granicama normale za žene u generativnom periodu. Prosečna se vrednost osteokalcina tri meseca nakon uvođenja terapije smanjila i iznosila je  $22,1822 \pm 6,9943$ , što je takođe u granicama normale za žene u generativnom periodu života. Ta razlika je statistički značajna ( $t=2,951$ ;  $p \leq 0,001$ ). Redukcija prosečne vrednosti osteokalcina iznosila je oko 30% (Tabela 2).

## Diskusija

Bisfosfonati su analozi pirofosfata sa stabilnom bisfosfonatnom vezom, koji imaju snažan i specifičan afinitet za koštani matriks, posebno u zonama aktivne resorpcije. Imaju različitu potentnost u zavisnosti od bočnog lanca. Deluju tako što inhibiraju regrutovanje ćelija prekursora u osteoklaste i stimulišu apoptozu osteoklasta inhibicijom proton vakuolarnih trifosfataze dovodeći do destrukcije citoskeleta i nazubljene površine osteoklasta odgovorne za proces resorpcije. Takođe, deluju na mevalonatnom putu biosinteze holesterola i proteinske prenilacije [8]. Smanjujući koštanu resorpciju, uzrokuju porast BMD i smanjenje rizika od frakture za 40–70%.

Koštano remodelovanje podrazumeva dva procesa koji se u istoj koštanoj jedinici odvijaju u sekvencama, uz stalnu međusobnu povezanost i međuzavisnost, a u različitim koštanim jedinicama širom skeleta odvijaju se istovremeno. Poželjno je određivati bar jedan parametar resorpcije i jedan parametar formiranja kosti. Kako bisfosfonati spadaju u grupu koštanih antiresorbera, od ključnog značaja za procenu njihovog efekta ima praćenje jednog od parametara koštane resorpcije, najčešće je to *beta-crosslaps* (CTX). *Beta-crosslapsa* ima u krvi i eliminiše se urinom u srazmeri s obimom aktuelne koštane resorpcije, odnosno razgradnje zrelog kolagena, a osteokalcina ima u krvi u zavisnosti od aktuelne aktivnosti osteoblasta. Kako je delovanje bisfosfonata antiresorptivno, određivanje *beta-crosslapsa* može biti dovoljno za procenu inicijalnog efekta u smislu supresije koštane resorpcije.

Bisfosfonati su terapija izbora za najveći procenat pacijentkinja s postmenopauznom osteoporozom i mogu se primenjivati više godina s konzistentnim efektom [10].

U praksi, međutim, pacijentkinje često odustaju od terapije zbog učestalog, svakodnevnog doziranja i zahtevne procedure uzimanja leka peroralno. Zbog toga ređe doziranje, jednom nedeljno, a naročito jednom mesečno, i jeste značajno unapređenje koje doprinosi višem stepenu zadovoljstva pacijentkinja terapijom, a samim tim i boljoj adherenciji.

Ibandronat je bisfosfonatni preparat treće generacije koji se primenjuje jednom mesečno, peroralno u dozi od 150 mg. Ibandronat primenjen jednom mesečno podjednako je efikasan, ako ne i superioran u odnosu na dejstvo dnevnog preparata, u postizanju porasta BMD i supresije koštanih biohemijskih markera; poboljšava biomehaničke karakteristike vertebralnog i perifernog koštanog tkiva dovodeći do veće anterioposteriorne savitljivosti i povećanja površine poprečnog preseka i spoljašnjeg dijametra vrata femura [11,12].

Naši rezultati pokazali su da se već nakon tri meseca od uvođenja terapije znatno redukuje koštana resorpcija. Ranije objavljeni rezultati ADHERO studije pokazali su da je terapija praćena visokim stepenom zadovoljstva pacijentkinja i da se u podgrupi od 126 pacijentkinja kod kojih je praćeno kretanje koštane mase tokom jednogodišnje primene ibandronata jednom mesečno znatno povećala koštana masa. Naime, prosečna vrednost T-skora pre terapije iznosila je  $-3,005 \pm 0,7223$  SD, dok je godinu dana nakon uvođenja terapije prosečna vrednost iznosila  $-2,680 \pm 0,7340$  SD. Ta razlika bila je statistički značajna ( $t=10,153$ ;  $p \leq 0,000$ ). Prosečna vrednost T-skora kuka ( $n=101$ ) bila je  $-2,1965 \pm 0,8992$  SD, dok je na kraju lečenja iznosila  $-1,9002 \pm 0,9419$  SD, što je takođe visoko statistički značajno ( $t=6,184$ ;  $p \leq 0,000$ ) [8].

Dakle, smanjenje koštane resorpcije pokazano visoko statistički značajnim padom serumskog *beta-crosslapsa* u našem istraživanju već nakon tri meseca može se shvatiti kao brz i prognostički pouzdan pokazatelj značajnog efekta na koštanu

masu kičme i kuka, što se može registrovati metodom dvostruke apsorpcionometrije X-zraka (DXA) znatno kasnije, tek nakon godinu-dve.

Zanimljivo je što je snažan antiresorptivni efekat ispoljen već nakon tri dana od unete jednomesečne doze ibandronata od 150 mg i da se, uz smanjivanje intenziteta, nivo *beta-crosslapsa* u krvi održava ispod preterapijskog nivoa sve do naredne doze [13].

### Zaključak

Ibandronat primenjen jednom mesečno u dozi od 150 mg peroralno prouzrokuje intenzivnu i statistički visokoznačajnu supresiju koštane resorpcije kod pacijentkinja s postmenopauznom osteoporozom već tri meseca nakon uvođenja terapije. Određivanje biohemijskih koštanih markera veoma je korisno praktično sredstvo kojim se relativno brzo potvrđuje način delovanja primenjenog medikamenta, pri čemu se veoma brzo može prognostički proceniti budući efekat na koštanu gustinu i rizik od frakture.

### Literatura

1. NIH consensus development panel on osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. JAMA 2001;285:785-95.
2. Pilipovic N, Osteoporosis. Med Pregl 2001;54(1-2):5-9.
3. Bauer D, Black M, Garnero P, Hochberg M, Ott S, et al. Change in bone turnover and hip, nin-spine and verterbar fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. J Bone Miner Res 2004;19:1250-8.
4. Schousboe JT, Bauer DC, Nyman JA, Kane RL, Melton LJ, Ensrud KE. Potential for bone turnover markers to cost-effectively identify and select postmenopausal osteopenic women at high risk of fracture for bisphosphonate therapy. Osteoporos Int 2007; 18:201-10.
5. Leeming DJ, Alexandersen P, Karsdal MA, Qvist P, Schaller S, Tankó LB. An update on biomarkers of bone turnover and their utility in biomedical research and clinical practice. Eur J Clin Pharmacol 2006;62:781-92.
6. Delmas P, Munoz F, Black D, Cosman F, Boonen S, Watts N, et al. Effects of early zoledronic acid 5mg on bone turnover markers and relation of PINP with fracture reduction in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 2009;25:1544-51.
7. Cramer J, Amonkar M, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. Curr Med Res Opin 2005;21:1453-60.
8. Ristanović V, Novković S, Milenković D, Ranković O, Jovanovski A, Mijailović M, i sar. Ibandronat jednom mesečno značajno smanjuje vrednost markera resorpcije koštano grometa u krvi nakon 3 meseca i donosi zadovoljavajući kvalitet života bolesnica, ispitivanje ADHERO-rezultati nakon 6 meseci. Acta Rheumatol Belgrand 2009;39(Suppl 1):poster 62.
9. McClung M. Bisphosphonates. Endocrinol Metab Clin North Am 2003;32:253-71.
10. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci J, Emhey R, et al. Ten years experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med 2004;350:1189-99.
11. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stephan JJ, et al. Efficacy and tolerability of once-monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the MOBILE study. Ann Rheum Dis 2006;65:654-61.
12. Lewiecki EM, Keaveny TM, Kopperdahl D, Genant HK, Engelke K, et al. Once-monthly ibandronate improves biomechanical determinants of bone strength in women with postmenopausal osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 2009; 94:171-80.
13. Binkley N, Silverman SL, Simonelli C, Santiago N, Kohles JD, et al. Monthly ibandronate suppresses serum CTX-I within 3 days and maintains a monthly fluctuating pattern of suppression. Osteoporos Int 2009;20:1595-601.

Rad je primljen 18. IV 2012.

Recenziran 30. IV 2012.

Prihvaćen za štampu 31. V 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXX:9-10:379-382.

## PREGLEDNI ČLANCI

### REVIEW ARTICLES

University Clinic Center Tuzla  
Department of Surgery

Pregledni članci  
Review article  
UDK 616.346.2-089.87  
DOI: 10.2298/MPNS1210383D

## BASIC PRINCIPLES OF LAPAROSCOPIC APPENDECTOMY

### OSNOVNI PRINCIPI LAPAROSKOPSKE APENDEKTOMIJE

Samir DELIBEGOVIĆ

#### Summary

**Introduction.** Laparoscopic appendectomy is one of the simplest laparoscopic procedures, which is gradually becoming the method of choice in treatment of acute appendicitis due to its advantages over open appendectomy. In South-Eastern Europe the use of laparoscopic appendectomy is still very limited although it is a very simple procedure, suitable for training laparoscopic techniques. *Technique of Laparoscopic Appendectomy.* This review article describes the position of the patient and surgical team during laparoscopic appendectomy, position of troacars and working instruments which result in expressive cosmetic effect, technique of laparoscopic appendectomy, different ways of securing the base of appendix. *Complications of Laparoscopic Appendectomy.* This review article describes management of complicated appendicitis, and intra- and post-operative complications. **Conclusion.** Laparoscopic appendectomy has many advantages over open appendectomy. The risk of wound infection is lower, post-operative pain is weaker and the hospital stay is shorter.

**Key words:** Laparoscopy; Appendectomy; Appendicitis; Surgical Staplers; Suture Techniques; Sutures; Intraoperative Complications; Postoperative Complications

#### Introduction

Acute appendicitis is the most frequent abdominal disease and requires urgent appendectomy.

The first reported appendectomy was performed in 1735 because of a perforated appendix with a stercoral fistula by the military surgeon Claudius Amyand [1], and the first appendectomy with the correct preoperative diagnosis was performed by Lawson Tait [2] in 1880. In 1889 McBurney described point tenderness in the right lower abdominal quadrant, indicative of appendicitis and popularized the muscle-splitting incision [3].

For more than 100 years McBurney's appendectomy was the gold standard in the treatment of acute appendicitis, and right up until the recent development of laparoscopic surgery, little in the di-

#### Sažetak

**Uvod.** Laparoskopska apendektomija jedna je od najprostijih laparoskopskih procedura koja postupno postaje metoda izbora u tretmanu akutnog apendicitisa zbog prednosti nad otvorenom apendektomijom. U jugoistočnoj Evropi laparoskopska apendektomija još uvek nije rasprostranjena, premda je često reč o najprostijoj laparoskopskoj proceduri pogodnoj pri učenju laparoskopskih tehnika. *Tehnika laparoskopske apendektomije.* Ovaj revijalni članak opisuje položaj pacijenta i hirurškog tima u toku laparoskopske apendektomije, položaj troakara i radnih instrumenata koji ima za posledicu izraziti postoperativni kozmetički efekat, tehniku laparoskopske apendektomije i različite načine zbrinjavanja baze apendiksa. *Komplikacije laparoskopske apendektomije.* Ovaj revijalni članak opisuje postupanje s komplikovanim apendicitisom te intra i post operativne komplikacije. **Zaključak.** Laparoskopska apendektomija ima brojne prednosti nad otvorenom apendektomijom: rizik od infekcije i postoperativni bol su manji, a boravak u bolnici je kraći.

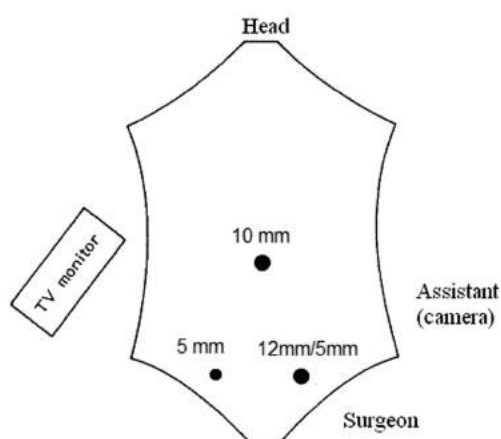
**Ključne reči:** Laparoskopija; Apendektomija; Apendicitis; Stapleri; Tehnike šivenja; Šavovi; Intraoperativne komplikacije; Postoperativne komplikacije

agnosis and treatment of appendicitis has changed since then.

Laparoscopic appendectomy for a non-inflamed appendix was first reported in 1983 by the gynecologist Semm [4]. In 1987 Schreiber reported a laparoscopic assisted appendectomy for the treatment of acute appendicitis [5]. Since then many reports have been published indicating that laparoscopic appendectomy is safe and feasible in most settings [4–7].

Although laparoscopic appendectomy was performed several years before laparoscopic cholecystectomy, it has only recently become a common laparoscopic procedure. One of the reasons is that classic appendectomy through McBurney's incision is a simple, quick and efficient procedure which can be performed by most surgeons. Laparoscopic appendectomy, on the other hand, needs some level of

knowledge of laparoscopic surgery and more expensive equipment. Possible advantages, such as fewer infections of wounds, shorter hospital stay, faster recovery and return to everyday activities, are most often accompanied by a longer operative procedure (which is shorter as the number of performed appendectomies rises) and higher costs. The laparoscopic method has proven advantages in women with pains in the lower right quadrant, improving diagnostic accuracy, decreasing the number of negative appendectomies and enabling efficacious treatment of gynecological diseases [5]. Laparoscopic appendectomy is a safe procedure in the pregnant patients in the second trimester [8]. When treating chronic appendicitis, laparoscopic appendectomy has proven advantages, as well [9].



**Fig. 1.** Position of the patient, equipment and surgical team  
*Slika 1. Položaj pacijenta, opreme i hirurškog tima*

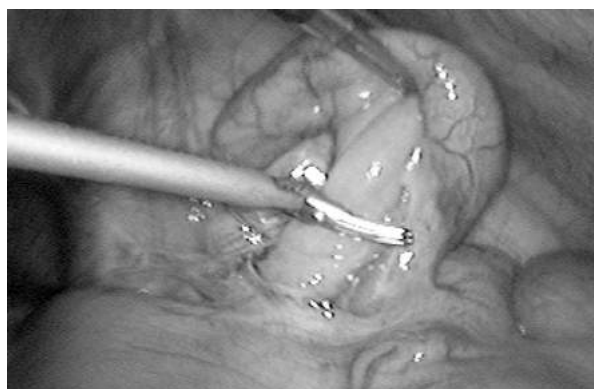
### The position of the patient and the surgical team

The patient is placed in the supine position, combined with the Trendelenburg position and left lateral position (10–15°, inclined towards the surgeon). The surgeon and an assistant stand on the left side, and the monitor is on the right side of the patient (**Figure 1**).

During operation some surgeons stand between the patient's legs, and the assistant stands on the patient's left side. The video monitor is placed on the patient's right side.

### Position of trocars and instruments

The surgical procedure is performed under general anesthesia. The bladder is decompressed with a Foley catheter to avoid injury while inserting the suprapubic ports. Pneumoperitoneum is established with a Veress needle through the umbilicus and then a laparoscope is introduced. Under direct vision, one 12 mm trocar is inserted into the suprapubic region, a little to the left, and one 5 mm trocar is inserted in the



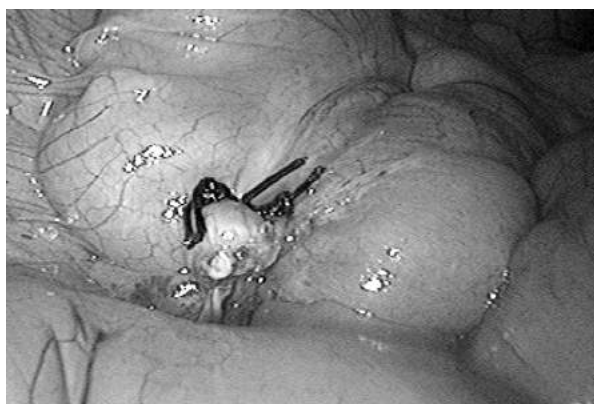
**Fig. 2.** The dissection and division of the mesoappendix by harmonic scalpel

*Slika 2. Zbrinjavanje mezoapendiksa harmonijskim skalpelom*

right lower quadrant, at the level of the first 12 mm port, to provide triangulation (**Figure 1**). Afterwards, the abdominal cavity is inspected.

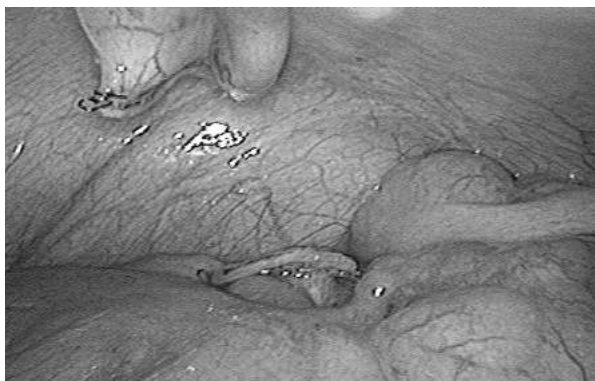
### Technique of laparoscopic appendectomy

The end of the appendix is seized for the mesoappendix by a grasper placed through the right lower abdominal 5 mm port. The mesoappendix is skeletonized from the top to the base using a harmonic scalpel placed through the left lower quadrant port (**Figure 2**). Various techniques described for dissection of the mesoappendix include electrocoagulation, clips, endoloop ligatures or linear intestinal stapler. After that, an endoloop is introduced through the same port, three endoloops are passed over the tip of the appendix and secured at the base of the appendix. Two ligatures are placed 5 mm apart, close to the caecum, and a third tie is placed 1 cm distal to the first two. The appendix is transected between the ties, leaving two loops on the caecum end (**Figure 3**). As an alternative method, instead of an endoloop, a linear stapler can be introduced (**Figure 4**), or three Hem-o-lok clips may be placed [10], size XL (**Fig-**



**Fig. 3.** The base of the appendix is secured by two endoloops

*Slika 3. Baza apendiksa zbrinjuta pomoću dva endoloopa*



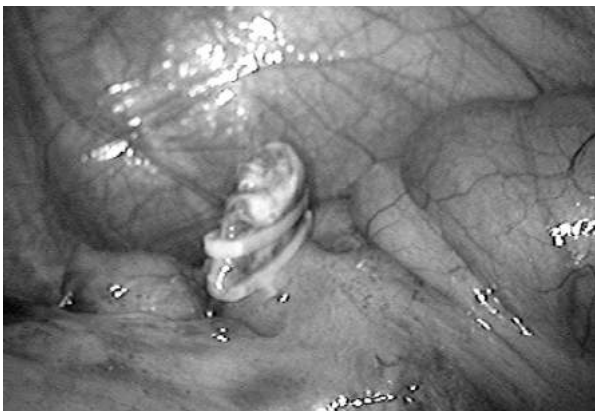
**Fig. 4.** The base of appendix is secured by a stapler  
*Slika 4.* Baza apendiksa zbrinuta pomoću staplera

**ure 5).** After resection of the appendix, a sterile specimen retrieval bag is placed into the abdomen through a 12 mm suprapubic trocar and the appendix placed inside. If an exudate is present, a drain is placed in the pouch of Douglas.

In case of uncomplicated appendicitis it is recommended to secure the base of the appendix by using only one ligature [11], and by only one Hem-o-lok clip in all forms of appendicitis [12].

The method of securing the base of the appendix with Hem-o-lok clip can be recommended as a useful alternative and speed up the acceptance and use of laparoscopic appendectomy in developing countries such as countries of South-Eastern Europe. It is especially important in countries where resources for surgical training with endoloop are insufficient; moreover, stapler is very expensive, whilst the application of Hem-o-lok clips is very simple and can be done by almost any surgeon without extensive training.

It is important to emphasize that moderate postoperative inflammatory changes were observed with the use of the stapler, and with the He-mo-lok [13], which may have implications on postoperative recovery. However, the cost and time of the application as well as tissue reaction are also some of the



**Fig. 5.** The base of appendix secured with two Hem-o-lok clips (size XL).

*Slika 5.* Baza apendiksa zbrinuta s dva Hem-o-lok clipa (veličina XL)

aspects that need to be considered when using different techniques in securing the base of the appendix during laparoscopic appendectomy.

### Complicated Appendicitis

#### *Retrocaecal Appendix*

If the appendix is not identified during the initial exploration, the caecum is mobilized sharply with scissors, electrocautery or harmonic scalpel along the Told line. Atraumatic bowel graspers are used for retraction of the caecum - reflecting the caecal pole up and to the left will expose the appendix. In this location, however, the appendix, especially the tip, may be covered by adhesions, making the operation difficult. In that case, retrograde dissection should be performed. The trocar placement is the same as for the usual antegrade resection. Once the caecum and the base of the appendix have been identified, the appendix can be transected with a stapler or between clips or endoloops.

In cases of difficult, retrocaecal appendix, articles published in literature describe "fingerscopy", which is a laparoscopic assisted procedure, where mobilization of the appendix is performed with a finger [14], after which laparoscopic appendectomy is performed.

#### *Gangrenous Appendix*

When the appendix is gangrenous, the anatomy is often obscure. In the area of the caecum or in the pelvis an exudate is found. The appendix is identified with careful blunt dissection, and removed in the usual manner.

#### *Perforated Appendix*

If the perforation is close to the tip of the appendix, closure with an endoloop is possible. If the perforation is close to the base of the endoloop, ligation or stapling of the stump, close to the perforated or necrotic areas, may be impossible. The caecum should be mobilized adequately and the appendix removed by applying the stapler across the base appendix.

#### *Appendicular Abscess*

If an appendicular abscess is suspected, the Trendelenburg position is avoided to prevent contamination of the upper abdomen. The abscess is identified by bluntly dissecting the adherent bowel loops away. The abscess cavity is aspirated, dried and irrigated; then the appendectomy is performed as described above. A drain should be placed in the abscess cavity.

#### *Conversion to Open Procedure*

The only absolute contraindication for laparoscopic appendectomy is the inability to obtain a pneumoperitoneum safely under general anesthesia [15]. Insufficient experience with laparoscopic appendectomy or advanced and complicated appendicitis may be indications for conversion to an open



procedure. However, with increased experience, most appendicular conditions can be managed laparoscopically. Moreover, most skilled laparoscopic surgeons find that complicated appendicitis can often be managed better through the laparoscope than through a McBurney incision [15]. The view is better, abscesses are more easily identified and treated, and the entire abdomen may be explored and lavaged.

Nevertheless, a prudent surgeon will occasionally have to convert a laparoscopic appendectomy into an open procedure for various reasons that include the inability to gain exposure, fear of intestinal injury, inability to recognize the base of the appendix, extensive adhesions and uncontrolled bleeding.

### Complications of Laparoscopic Appendectomy

Most reports of laparoscopic appendectomy indicate a low incidence of intraoperative and postoperative complications [16-22].

#### *Bleeding*

Bleeding is usually overestimated during laparoscopic procedures because of the magnification of the camera, but most conversions to open procedure occur for this complication [8]. Aggressive dissection of the mesoappendix may lead to bleeding, and it can be from the retroperitoneum, during dissection of an inflamed, retrocaecal appendix. Careful dissection with control of the mesoappendix can prevent this complication. Bleeding is not difficult to recognize. Suction, pressure of the site of bleeding with an instrument or gauze and an additional trocar facilitate identification and control of the site of bleeding. Control can be achieved by coagulation, clips, or by an endoloop. In very rare situations conversion to open procedure is needed.

#### *Fecalith*

This is a rare, but frustrating complication [23]. During dissection of a distended, gangrenous appendix, a fecalith may drop into the peritoneal cavity. Retained fecaliths may cause an intrabdominal abscess. Therefore, fecaliths need to be dealt with carefully and cautiously so that they would not be lost between the loops of the intestine and the pelvis. Fecaliths should be thrown into an endobag and the careful lavage should be performed. This complication will be found more often as laparoscopic appendectomy becomes a more common method in the treatment of acute appendicitis [24]. Surgeons should be aware of this complication in order to treat fecalith adequately when recognized intra or postoperatively.

Gentle treatment of an inflamed, gangrenous appendix and the use of an endobag prevent this complication. Since an abscess develops in all described cases of a dropped fecalith after open appendectomy, it is recommended to remove the fecalith when it is established that one has dropped intraoperatively. If the presence of a fecalith is con-

firmed postoperatively, its removal by relaparoscopy is possible [23]. A retained fecalith which is manifested as an intraabdominal abscess is treated like any other abscess [24].

#### *Incomplete Appendectomy*

Stump appendicitis is a delayed obstruction and inflammation of residual tissue left after an incomplete appendectomy [25]. This is a serious but very rare complication. However, incomplete appendectomy may lead to recurrent appendicitis. Some reports suggest an increased incidence of incomplete appendectomy with laparoscopy, but most published cases appeared after open appendectomy.

This complication arises when the appendix is cut a long way from the base. Poor identification of the join between the appendix and the caecum appears to play an important role. Following the taenia coli from the caecum to the appendix helps to identify the base. Alternatively, dissection and ligation of recurrent branches of the appendicular artery help to mark the base of the appendix [26]. It is therefore necessary to treat the join of the base of the appendix with the caecum carefully. This rare complication must be taken into account if a patient who has undergone appendectomy has recurring symptoms and signs of acute appendicitis.

#### *Postoperative Abscesses*

Postoperative abscesses are uncommon with laparoscopic appendectomy. With improvement of camera quality, better lavage and cleaning of the operative field, this complication is rarely seen, and recent reports have noted a significant decrease in abscesses after laparoscopic appendectomy [27]. There are reports of subhepatic and subphrenic abscesses, possibly due to the spread of infected fluid while the patient is in the Trendelenburg position, but this is an unproven theory. Abscesses are treated by ultrasound guided puncture and drainage, with antibiotic therapy.

#### *Stump Leak*

A stump leak is a very rare complication. It may be related to excessive coagulation of the stump, causing tissue necrosis, or inadequately placed endoloop. It is manifested by a stercoral fistula.

#### *Wound Infection*

Infection of a surgical wound is less frequent than in open appendectomy, even in cases of gangrenous appendicitis. The reduction in the level of wound infection has probably been achieved due to the extraction of the appendix through the port or in a plastic bag (endobag).

### Conclusion

Laparoscopic appendectomy is increasingly becoming the method of choice in the treatment of acute appendicitis due to its advantages over open appendectomy. The risk of wound infection is low-

er, postoperative pain is milder and the hospital stay is shorter. The reasons for unsuccessful procedures vary; the most common noted are: the position of the appendix, bleeding and abscess.

Two conditions make laparoscopic appendectomy especially difficult: retrocaecal position and the presence of an abscess. Even in these cases, laparoscopy makes the open approach easier, indicating the exact site of the incision. In cases of generalized peritonitis, the laparoscopic method facilitates the complete cleansing of the abdominal cavity.

In South-Eastern Europe the use of laparoscopic appendectomy is still very limited even though it is

one of the simplest laparoscopic procedures. It requires only five laparoscopic appendectomies to acquire efficiency, therefore laparoscopic appendectomy could be the first laparoscopic operation during laparoscopy training of surgeons.

Some of the advantages of laparoscopy are reduced traumatization of tissues and less irritation of the bowels, milder postoperative pain, shorter hospital stay, faster recovery and return to everyday activities, which is especially important for patients who wish to return to work. The economic importance and implications favoring this approach cannot be ignored.

### References

1. Creese PG. The firsts appendectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1953;97:643.
2. Herrington JL. The vermiform appendix: its surgical history. *Contemp Surg.* 1991;39:36-44.
3. McBurney. Experience with early operative interference in cases of disease of the vermiform appendix. *NY State Med J.* 1889;50:676.
4. Semm K. Endoscopic appendectomy. *Endoscopy* 1983; 15:59-64.
5. Schreiber JH. Early experience with laparoscopic appendectomy in women. *Surg Endosc.* 1987;1:211-6.
6. Pier A, Gotz F, Bacher C. Laparoscopic appendectomy in 625 cases: from innovation to routine. *Surg Laparosc Endosc.* 1991;1:8-13.
7. Ludvig KA, Cattet RP, Henry LG. Initial experience with laparoscopic appendectomy. *Dis Colon Rectum.* 1993;36:463-7.
8. Samardzic J, Delibegovic S, Latic F, Latic A, Kraljick D. Laparoscopic appendectomy is safe procedure in the pregnant patients in second trimester. *Med Arh.* 2011;65:125-6.
9. Pandža H, Čustović S, Čović R, Delibegović S. Laparoscopic treatment of lower abdominal pain related to chronic appendicitis. *Med Arh.* 2008;62:268-70.
10. Delibegović S, Matović E. Hem-o-lok plastic clips in securing of the base of the appendix during laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc.* 2009;23:2851-4.
11. Neugebauer EAM, Troidl H, Kum CK, Eypasch E, Miserez M, Paul A. The EAES clinical practice guidelines on laparoscopic cholecystectomy, appendectomy, and hernia repair (1994). In: Neugebauer EAM, Sauerland S, Fingerhut A, Millat B, Buess G, eds. *EAES Guidelines for endoscopic surgery.* Berlin, Heidelberg. Springer; 2006. p. 265-89.
12. Delibegovic S. The Use of a Single Hem-o-lok clip in securing the base of the appendix during laparoscopic appendectomy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech.* 2012;22:86-7.
13. Delibegovic S, Iljazovic E, Katica M, Koluh A. Tissue reaction to absorbable endoloop, nonabsorbable titanium staples, and polymer Hem-o-lok clip after laparoscopic appendectomy. *JLS.* 2011;15:70-6.
14. Katkhouda N, Mason RJ, Mavor E, Campos GM, Rivera RT, Hurwitz MB, et al. Laparoscopic finger-assisted technique (fingerscopy) for treatment of complicated appendicitis. *J Am Coll Surg.* 1999;189:131-3.
15. Oddsdottir M, Hunter JG. Laparoscopic approach to suspected appendicitis. In: Arregui ME, Sackier JM, eds. *Minimal access coloproctology.* Oxford: Radcliffe Medical Press; 1995. p. 103-21.
16. McAnena OJ, Austin O, O'Connell PR, Hederman WP, Gorey TF, Fitzpatrick J. Laparoscopic versus open appendectomy: a prospective evaluation. *Br J Surg.* 1992;79:818-20.
17. Kum CK, Ngoi SS, Goh PMY, Tekant Y, Isaax JR. Randomized controlled trial comparing laparoscopic and open appendectomy. *Br J Surg.* 1993;80:1599-600.
18. Ortega AE, Hunter JG, Peters JH, Swanstrom LL, Schirmer B. A prospective, randomized comparison of laparoscopic appendectomy with open appendectomy. *Am J Surg.* 1995; 169:208-13.
19. Hansen JB, Smithers BM, Schache D, Wall DR, Miller BJ, Menzies JL. Laparoscopic versus open appendectomy: prospective randomized trial. *World J Surg.* 1996;20:17-21.
20. McCall JL, Sharples K, Jadallah F. Systematic review of randomized controlled trials comparing laparoscopic with open appendectomy. *Br J Surg.* 1997;84:1045-50.
21. Moberg AC, Montgomery A. Appendicitis: laparoscopic versus conventional operation: a study and review of the literature. *Surg Laparosc Endosc.* 1997;7:335-9.
22. Fallahzadeh H. Should a laparoscopic appendectomy be done? *Am Surg.* 1998;64(3):231-3.
23. Smith AG, Ripepi A, Stahlfeld KR. Case report: retained fecalith. Laparoscopic removal. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2002;12:441-2.
24. Strathern DW, Jones BT. Retained fecalith after laparoscopic appendectomy. *Surg Endosc.* 1999;13:287-9.
25. Liang MK, Helen GL, Marks JL. Stump appendicitis: a comprehensive review of literature. *Am Surg* 2006;72:162-6.
26. Greene JM, Peckler D, Schumer W, Greene EL. Incomplete surgical removal of the appendix: its complications. *J Int Coll Surg.* 1958;29:141-6.
27. Katkhouda N. Intraabdominal abscess rate after laparoscopic appendectomy. *Am J Surg.* 2000;180:456-9.

Rad je primljen 11. IV 2012.

Recenziran 8. V 2012.

Prihvaćen za štampu 31. V 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:383-387.

Medicinski fakultet, Beograd  
 Institut za patološku fiziologiju<sup>1</sup>  
 Institut za kardiovaskularne bolesti Dedinje<sup>2</sup>

Pregledni članci  
 Review article  
 UDK 616.13-004.6-092  
 DOI: 10.2298/MPNS1210388V

## ZAPALJENSKI PROCES U ATEROGENEZI: NOVE ČINJENICE O STAROM PLAMENU

*INFLAMMATORY PROCESS IN ATHEROGENESIS: NEW FACTS ABOUT OLD FLAME*

Danijela VUČEVIĆ<sup>1</sup>, Đorđe RADAK<sup>2</sup>, Tatjana RADOSAVLJEVIĆ<sup>1</sup>,  
 Dušan MLADENOVIĆ<sup>1</sup> i Ivan MILOVANOVIĆ<sup>1</sup>

### Sažetak

**Uvod.** Ateroskleroza je progresivna, višefaktorska, difuzna, multisistemska, hronična, zapaljenska bolest kod koje postoji poremećaj vaskularnog, imunskog i metaboličkog sistema. Aterogeneza nije do kraja razjašnjena. *Disfunkcija endotela i inflamacija.* Ono što se sa sigurnošću zna jeste da disfunkcija endotela ima bitnu ulogu u aterogenezi. Mnoge studije su potvrdile ulogu različitih medijatora zapaljenja u početnim proaterogenim procesima, kao što su regulacija adhezije molekula za endotelne ćelije, vezivanje lipoproteina male gustine za endotelijum, aktivacija makrofaga i proliferacija vaskularnih ćelija glatkih mišića. *Masna mrlja i inflamacija.* Masna mrlja, koja se razvija na području endotelne disfunkcije, sastoji se od akumulacije penastih ćelija. Nakon stvaranja penastih ćelija, medijatori zapaljenja iniciraju seriju intracelularnih događaja koji uključuju indukciju inflamacijskih citokina. Tako se može održati začarani krug zapaljenja, modifikacije lipoproteina i daljeg zapaljenja u arteriji. *Tranzitorna lezija i inflamacija.* U tranzitornoj leziji pojačana fagocitoza oksidizovanih lipoproteina male gustine dodatno aktivira monocite i makrofage i samim tim olakšava i pogoršava inflamacijsku reakciju. Fibrozni plak i inflamacija. Inflamacijski proces, aktivnost metaloproteinaza koje razgrađuju matriks, agregacija trombocita i proliferacija ćelija glatkih mišića imaju glavnu ulogu u razvoju fibroznog plaka. *Komplikovana lezija i inflamacija.* Dokazano je da je zapaljenje tesno povezano s razvojem ruptur aterosklerotičnog plaka. **Zaključak.** Sve je jasniji doprinos inflamacijskog procesa za razumevanje nastajanja, napredovanja i kliničkih manifestacija ateroskleroze.

**Ključne reči:** Ateroskleroza; Zapaljenje; Vaskularni endotel + patofiziologija; Penaste ćelije; Aterosklerotski plak; Citokini; Aktivacija makrofaga; Medijatori zapaljenja; Vaskularna glatka mišićna vlakna + patofiziologija; LDL lipoproteini; Oksidansi

### Uvod

Sušтина ateroskleroze, koju je u jednom od svojih poslednjih radova izneo Rasel Ros [1] nakon višedecenijskog proučavanja te bolesti: *Ateroskleroza predstavlja zaštitni, zapaljensko-proliferacijski*

### Summary

**Introduction.** Atherosclerosis is a progressive, multifactorial, diffuse, multisystemic, chronic, inflammatory disease, which is manifested by disorders of vascular, immune and metabolic system. Pathogenesis of this disease is not fully understood. Endothelial Dysfunction and Inflammatory Process. Endothelial dysfunction is recognized as the crucial step in atherogenesis. A lot of studies have confirmed the involvement of various mediators of inflammation in initial proatherogenic processes, such as the up-regulation of adhesion molecules on endothelial cells, binding of low density lipoproteins to endothelium, activation of macrophages and proliferation of vascular smooth muscle cells. *Fatty stain and Inflammatory Process.* Fatty stain consists of foam cell accumulation. After foam cell formation, mediators of inflammation initiate a series of intracellular events that include the induction of inflammatory cytokines. Thus, a vicious circle of inflammation, modification of lipoproteins and further inflammation can be maintained in the artery. *Transitory Lesion and Inflammatory Process.* In transitory lesion intensive phagocytosis of oxidized low density lipoproteins additionally activates monocytes and macrophages and consequently facilitates and exacerbates the inflammatory response. Fibrotic Plaque and Inflammatory Process. Inflammatory process, matrix-degrading metalloproteinases activity, platelets aggregation and smooth muscle cells proliferation play a central role in development of fibrotic plaque. *Complex Lesion and Inflammatory Process.* It has been shown that inflammation is closely related to the development of atherosclerotic plaque rupture. **Conclusion.** The contribution of inflammatory process has become increasingly meaningful in understanding the initiation, progression and clinical manifestations of atherosclerosis.

**Key words:** Atherosclerosis; Inflammation; Endothelium, Vascular + physiopathology; Foam Cells; Plaque, Atherosclerotic; Cytokines; Macrophage Activation; Inflammation Mediators; Muscle, Smooth, Vascular + physiopathology; Lipoproteins, LDL; Oxidants

*odgovor usmeren prema različitim agensima koji mogu da prouzrokuju bolest. Ako se iritacija (lezija) održava prekomerno dugo, ona postaje naglašena, odnosno postaje bolest sama po sebi.*

Ateroskleroza je proces koji uzrokuje otvrdnuće i suženje arterija. U zavisnosti od lokalizacije,

**Skraćenice**

bFGF	– bazni faktor rasta fibroblasta
HB-EGF	– epitelni faktor rasta koji vezuje heparin ( <i>heparin binding epithelial growth factor</i> )
ICAM-1	– intercelularni adhezivni molekul-1
IFN $\gamma$	– interferon $\gamma$
IGF-1	– insulinu sličan faktor rasta-1 ( <i>insuline-like growth factor-1</i> )
IL-1	– interleukin-1
LDL	– lipoproteini male gustine ( <i>low density lipoproteins</i> )
MCP-1	– monocitni protein hemotakse-1 ( <i>monocyte chemotactic protein-1</i> )
M-CSF	– faktor koji stimuliše kolonije makrofaga ( <i>macrophage colony stimulating factor</i> )
MHC	– <i>major histocompatibility complex</i>
MMP	– matriks metaloproteinaze ( <i>matrix-degrading metalloproteinases</i> )
NO	– azot-monoksid
ox-LDL	– oksidovani lipoproteini male gustine ( <i>oxidized low density lipoproteins</i> )
PDGF	– trombocitni faktor rasta
RKV	– reaktivne kiseoničke vrste ( <i>ROS – reactive oxygen species</i> )
SRA	– receptori „čistači” klase A ( <i>scavenger receptors class A</i> )
TGF $\beta$	– transformišući faktor rasta $\beta$
TNF $\alpha$	– tumorski faktor nekroze $\alpha$
VCAM-1	– vaskularni ćelijski adhezivni molekul-1
VDC	– vaskularne dendritične ćelije ( <i>vascular dendritic cells</i> )
VEGF	– vaskularni endotelni faktor rasta ( <i>vascular endothelial growth factor</i> )
VGMC	– vaskularne glatke mišićne ćelije
VLDL	– lipoproteini vrlo male gustine ( <i>very low density lipoproteins</i> )

stepena suženja, anatomskih karakteristika vaskularne mreže i dužine trajanja okluzije, ateroskleroza i ishemijska tkiva koju ona izaziva najčešće mogu prouzrokovati infarkt miokarda, moždani udar i perifernu vaskularnu bolest [2].

Ateroskleroza i njene komplikacije (hemodinamičke znatne stenozne krvnih sudova, fisure, rupture, hemoragije, tromboza, embolija i dr.) prouzrokuju smrt više od 19 miliona ljudi godišnje [3]. Toj se bolesti, koja poslednjih nekoliko decenija poprima pandemijski karakter, s razlogom pridaje veliki značaj na svim nivoima medicinskog istraživanja. Međutim, uprkos posebnoj pažnji koja se posvećuje proučavanju ateroskleroze, pokretač primarnog patološkog događaja još uvek je nepoznat. U tom smislu posebno polje istraživanja predstavlja inflamacija, imajući u vidu ulogu koju ona ima u svim stadijumima aterogeneze (endotelnoj disfunkciji, masnoj mrlji, tranzitornoj leziji, fibroznom plaku i komplikovanoj leziji). S tim u vezi, prema savremenom poimanju, ateroskleroza se definiše kao progresivna, polifaktorska, difuzna, multiorganska, hronična zapaljenska bolest kod koje postoji poremećaj vaskularnog, imunskog i metaboličkog sistema [1,4–14]. Iako se još uvek ne može

sa sigurnošću odgovoriti da li je zapaljenje u arterijskom zidu reakcija na neki oblik hronične iritacije ili je u pitanju specifičan odgovor usmeren prema određenom antigenu [7], nedavna istraživanja tog procesa daju značajne smernice za bolje razumevanje njegove uloge u aterogenezi.

**Disfunkcija endotela i inflamacija**

Pobornici inflamacijske teorije aterogeneze ističu ulogu disfunkcije endotela u inflamaciji kao ključnog faktora u nastanku ateroskleroze [1]. Prema tom konceptu, morfološki i funkcijski očuvan vaskularni endotel predstavlja dinamički autokrini i parakrini organ, koji putem svojih biološki aktivnih produkata (**Tabela 1**) učestvuje u modulaciji tonusa sudova i održavanju vaskularne homeostaze (**Šema 1**) [2]. Nasuprot tome, u patološkim uslovima vaskularna homeostaza narušena je favorizovanjem vazokonstrukcije, te se arhitektonika krvnih sudova menja i omogućava nastanak morfoloških promena u njihovim zidovima, odnosno nastanak ateroskleroze [15]. U tom smislu, najnovija istraživanja ukazuju na to da morfološki normalne arterije s funkcijski izmenjenim odgovorom endotela (endotelnom disfunkcijom) predstavljaju ciljno mesto rane ateroskleroze [16–20]. Primarno oštećenje endotela može biti izazvano mehaničkim (arterijska hipertenzija), metaboličkim (homocistein), endokrinim (kateholamini), imunskim, inflamacijskim i drugim činiocima [21]. Na endotelu tom se prilikom povećava ekspresija specifičnih molekula koji su odgovorni za adheziju, migraciju i akumulaciju monocita i T-limfocita [16,21].

Adhezija mononuklearnih ćelija iz krvi (monocita i T-limfocita) za vaskularne endotelne ćelije posredovana je ICAM-1 (intercelularni adhezivni molekul 1/*intercellular adhesion molecule-1*) i VCAM-1 (vaskularni ćelijski adhezivni molekul 1/*vascular cell adhesion molecule-1*) molekulima na endotelnim ćelijama i LFA-1 (leukocitni funkcijski antigen 1) i VLA-4 (*very late antigen-4 molecule*) molekulima na mononuklearnim ćelijama [1,5]. S obzirom na to da se antitelima koja su usmerena protiv ICAM-1 i VCAM-1 ne sprečavaju u potpunosti adhezivni procesi, pretpostavlja se učešće i drugih molekula u tim procesima [3]. Aktivacija monocita i T-limfocita uzrokuje ushodnu regulaciju receptora na njihovoj površini, kao što su molekuli nalik mucinu (*mucin-like molecules*) koji se vezuju za selektine, integrini koji se vezuju za adhezivne molekule iz superporodice imunoglobulina i receptori koji se vezuju za hemotaksijske molekule. Te ligand-receptor interakcije dalje aktiviraju mononuklearne ćelije, indukuju ćelijsku proliferaciju i pomažu u definisanju i lokalizaciji inflamacijskog odgovora na mestu lezije. Poznato je, takođe, da adhezija monocita i T-limfocita može nastati nakon povećanog ispoljavanja jednog ili više adhezivnih molekula koji mogu delovati sinergistički s hemotaksijskim molekulima (monocitnim

1. Antiinflamacijski efekti  
*Antiinflammatory effects*

2. Inhibicija adhezije i migracije leukocita  
*Inhibition of leukocyte adhesion and migration*

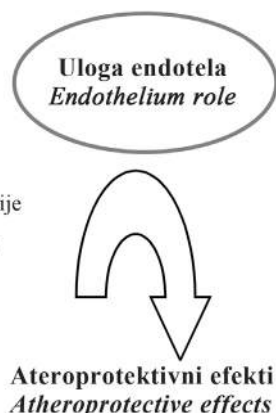
3. Inhibicija proliferacije i migracije glatkih mišićnih ćelija  
*Inhibition of smooth muscle cell proliferation and migration*

4. Antikoagulacijski efekti  
*Anticoagulant effects*

5. Profibrinolitički efekti  
*Profibrinolytic effects*

**Sema 1.** Uloga endotela

**Scheme 1.** *The role of endothelium*



proteinom hemotakse 1/MCP-1 – *monocyte chemoattractic protein-1*, osteopontinom, interleukinom-8/L-8/ ili modificovanim lipoproteinima male gustine/LDL – *low density lipoproteins*) [1].

Danas najviše naučnika smatra da je aktivacija endotela indukovana dislipidemijom, inicijalni stadijum koji pokreće ateroskleroznu kaskadu [8,-11,14,17,19,21]. Pokazano je da kada se površina endotelnih ćelija izloži povišenim nivoima holeste-

rola, funkcijske promene prvo se javljaju u fokalnim područjima endotela [22,23]. One su praćene povećanim preuzimanjem specifičnih peroksidaza i LDL molekula, čime se zatvara krug pozitivne povratne sprege i započinje aterogeneza [19]. Pokazano je, takođe, da se posle uvođenja dijeta bogate holesterolom vrlo brzo javlja fokalna ekspresija VCAM-1 na predilekcionim mestima [8]. Pored toga, sastojak modifikovanih lipoproteina, lizofosfatidilholin, aktivira prepisivanje gena za VCAM-1 u endotelne ćelije [12]. Lipoprotein (a), međutim, indukuje pojavu ICAM-1 na endotelnim ćelijama, dok ne utiče na ispoljavanje VCAM-1 i E-selektina. Uz to, i nativni LDL molekuli, vezujući se za LDL receptor, povećavaju koncentraciju VCAM-1 i E-selektina na humanim vaskularnim endotelnim ćelijama [24]. S druge strane, ekspresiju tih molekula izazivaju i pojačavaju tumorski faktor nekroze (TNF $\alpha$ ) i interleukin-1 (IL-1 $\beta$ ), koji su porekлом ili iz cirkulacije ili iz samog vaskularnog zida [21,25]. Ti molekuli, koji predstavljaju deo postojeće lokalne ili sistemske inflamacijske reakcije, osim što podstiču ekspresiju adhezivnih molekula, uzrokuju promene prokoagulacijskih i fibrinolitičkih karakteristika endotela, pri čemu površina endotela postaje trombogena [21]. Menjajući morfološke osobine endotela, ti citokini utiču i na pro-

**Tabela 1.** Najznačajnije biološki aktivne supstancije koje oslobađa endotel

**Table 1.** *The most important endothelium-derived bioactive substances*

	Azot-monoksid (NO)/ <i>Nitric oxide</i>
	Prostaciklin/ <i>Prostacyclin</i>
	Bradikinin/ <i>Bradykinin</i>
Vazodilatacijski i vazokonstriksijski faktori <i>Vasodilator and vasoconstrictor agents</i>	Endotelni hiperpolarizujući faktor <i>Endothelium-derived hyperpolarizing factor</i>
	Angiotenzin/ <i>Angiotensin</i>
	Endotelin/ <i>Endothelin</i>
	Tromboksan/ <i>Thromboxane</i>
Faktori rasta <i>Growth factors</i>	Trombocitni faktor rasta/ <i>Platelet-derived growth factor</i>
	Insulinu sličan faktor rasta/ <i>Insulin-like growth factor</i>
	Transformišući faktor rasta/ <i>Transforming growth factor</i>
	Bazni faktor rasta fibroblasta/ <i>Basic fibroblast growth factor</i>
	Trombomodulin/ <i>Thrombomodulin</i>
	Heparin/ <i>Heparin</i>
	Protein C/ <i>Protein C</i>
	Protein S/ <i>Protein S</i>
Faktori koagulacije i fibrinolize <i>Coagulation and fibrinolytic factors</i>	Glikozaminoglikani/ <i>Glycosaminoglycans</i>
	Tkivni aktivator plazminogena/ <i>Tissue plasminogen activator</i>
	Urokinaza/ <i>Urokinase</i>
	Fon Vilebrandov faktor/ <i>von Willebrand factor</i>
	Faktor V/ <i>Factor V</i>
	Inhibitor aktivatora plazminogena/ <i>Plasminogen activator inhibitor</i>
	Tkivni faktor/ <i>Tissue factor</i>
	Selektini/ <i>Selectins</i>
	Intracelularni adhezivni molekuli <i>Intercellular adhesion molecules</i>
	Vaskularni ćelijski adhezivni molekuli <i>Vascular cell adhesion molecules</i>
	Trombocitni adhezivni molekuli <i>Platelet-endothelial cell adhesion molecules</i>
	Citokini/ <i>Cytokines</i>
Modulatori inflamacijskog i imunskog odgovora <i>Modulators of inflammatory and immune response</i>	Faktor tumorske nekroze $\alpha$ / <i>Tumor necrosis factor <math>\alpha</math></i>

dukciju azot-monoksida (NO) i prostaciklina i indukuju endotel na sintezu drugih citokina, čime se njihovo proinflamacijsko delovanje pojačava [17, 26]. Kao aktivatori endotelnih ćelija, interleukin-1 (IL-1) i TNF $\alpha$  indukuju sintezu specifičnih membranskih glikoproteina i uzrokuju preraspodelu citoskeleta endotelnih ćelija. IL-1 i TNF $\alpha$  takođe stimulišu endotelne ćelije da stvaraju IL-8, koji snažno privlači i aktivira leukocite. Ulazak leukocita kroz morfološki intaktan endotel uključuje i direktnu migraciju kao odgovor na druge citokine, tzv. hemokine [27,28]. U ranoj fazi aterogeneze to su MCP-1, koji je lokalizovan u ateroskleroznoj leziji, IL-8, interleukin-16 (IL-16) i peptidni fragment komplementa (C5a), koji se oslobađa u hiperholesterolemiji [27].

U novijoj literaturi navodi se mogućnost aktivacije endotela kao posledice prepoznavanja antigena na endotelnim ćelijama od senzibilisanih T-limfocita [7,21,25,29–31]. Od velikog značaja u mogućoj specifičnoj imunskoj reakciji jeste prisustvo molekula glavnog kompleksa tkivne podudarnosti (MHC – *major histocompatibility complex*) klase II (molekula u okviru koga se prezentuju antigeni) i molekula CD28 (aktivacijskog kostimulacijskog molekula) na endotelnim ćelijama, zahvaljujući kojima one mogu aktivirati memorijske T-limfocite [7]. Poznato je, takođe, da humane endotelne ćelije podstiču T-limfocite da oslobađaju interleukin-2 (IL-2) i interferon  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ), kao i da taj efekat nije posredovan preko molekula CD28 [20].

### Masna mrlja i inflamacija

Masne mrlje (žuto prebojene ravne lezije veličine do nekoliko milimetara) koje se razvijaju na području lokalizovane endotelne disfunkcije predstavljaju akumulacije penastih ćelija, uglavnom makrofaga bogatih lipidima, a u manjoj meri glatkih mišićnih i endotelnih ćelija [1]. Inicijalni događaj u nastanku penastih ćelija, a time i masnih mrlja, izgleda da je u vezi sa interakcijom monocita i makrofaga iz krvi i endotelnih ćelija [10].

Hiperholesterolemija udružena s povišenim nivoima aterogenih lipoproteina LDL i lipoproteina vrlo male gustine (VLDL – *very low density lipoproteins*) u krvi vodi ka hroničnom prisustvu LDL čestica u arterijskom zidu [22,23]. Takvo stanje pogoduje stvaranju masnih mrlja, jer je ulazak lipida u subendotel veći od njihovog odstranjivanja iz arterijskog zida [19]. Poznato je da nastanak penastih ćelija određuju lokalna sekrecija citokina i dostupnost modifikovanih lipoproteina koji se vezuju za specifična mesta na površini makrofaga označena kao receptori „čistači” klase A (SRA – *scavenger receptors class A*). Time se naglašava značaj lokalne inflamacijske reakcije u arterijskom zidu, jer reaktivne kiseoničke vrste (RKV) koje se tom prilikom stvaraju modifikuju kako lipoproteine, tako i produkciju citokina. Pokazano je da mononuklearne fagocitne ćelije još u krvi mogu fagocitovati u ma-

njem obimu native, a u većoj meri izmenjene LDL čestice nakon njihovog vezivanja za SRA. Međutim, te čestice mogu prodrati direktno u subendotel, gde podležu fagocitozi, pri čemu važnu ulogu imaju SRA. Ti receptori koji posreduju u preuzimanju i razgradnji modifikovanih LDL čestica ne funkcionišu po principu negativne povratne sprege, te i kada se akumulira velika količina lipidnih partikula u ćeliji, ona ih i dalje nastavlja unositi. Tako nastaju ćelije prekomerno opterećene lipidima, koje su zbog takvog izgleda nazvane penaste ćelije [9]. U toj fazi razvoja masnih mrlja mnogo penastih ćelija migrira nazad u cirkulaciju. Smatra se da taj proces ima zaštitnu ulogu u inflamacijskom odgovoru i da služi za „čišćenje” zidova krvnih sudova od naslaga lipida koji su iz cirkulacije prodrli u subendotel [1,4,5]. Progresija rasta masnih mrlja, a time i progresija procesa aterokleroze, nastaje u uslovima kontinuirane inflamacije [9,10]. Tada LDL čestice, čija je koncentracija u krvi povećana, pri procesu pasivne difuzije prelaze iz cirkulacije u intimu krvnog suda, gde ih „zarobljavaju” glikozaminoglikani, a RKV izlažu svom dejstvu [32]. LDL čestice postaju vrlo osetljive na različite stimulse i mogu biti modifikovane oksidacijom, glikozilacijom ili inkorporacijom u imunске komplekse [33].

U eksperimentalnom modelu aterokleroze indukovane dijetom bogatom holesterolom monociti su prve ćelije koje se nalaze uz endotel [1]. Zatim one migriraju u subendotelni prostor, „gutaju” oksidovani holesterol i pretvaraju se u penaste ćelije [9].

Oksidacijska modifikacija LDL čestica, koja se odvija u dve faze, započinje konverzijom holesterol estara i fosfolipida u hidroperokside, izoprostane i aldehide kratkih lanaca. Takav LDL molekul naziva se minimalno modifikovan LDL, jer trpi minimalne promene na apolipoproteinu B i vezuje se za receptore koji internalizuju native LDL molekule. Osim toga, minimalno modifikovan LDL može stimulisati endotelne ćelije da sekretuju MCP-1 i faktor stimulacije kolonija makrofaga (M-CSF – *macrophage colony stimulating factor*). U drugoj fazi oksidacije LDL čestica nastaju dalje strukturne promene proteinskih komponenata molekula, uključujući modifikaciju apolipoproteina B i stvaranje lizofosfatidilholina [32]. Eksperimentalno je dokazano da oksidovani lipoproteini male gustine (oxLDL – *oxidized low density lipoproteins*) i lizofosfatidilholin mogu aktivirati protein kinazu C u endotelnim ćelijama, čime se inhibira stvaranje NO i pogoršava već postojeća endotelna disfunkcija [21].

Sposobnost oxLDL molekula da indukuje akumulaciju holesterola u makrofagima bila je njegova prva opisana proaterogena osobina. Ostali proaterogeni efekti oxLDL čestica, koji se odnose na endotelne ćelije, uključuju ekspresiju faktora rasta koji deluju na vaskularne glatke mišićne ćelije (VGMC), stvaranje superoksidnih anjona i apoptozu endotelnih ćelija [5].

Potvrđeno je da inflamacijski odgovor utiče na kretanje lipoproteina unutar arterijskog zida. Me-

dijatori inflamacije (TNF $\alpha$ , IL-1 i M-CSF) povećavaju vezivanje LDL za endotel i VGMC. Posle vezivanja za SRA *in vitro*, modifikovana LDL čestica inicira seriju intracelularnih događaja, među kojima aktivacija urokinaze i inflamacijskih citokina ima značajnu ulogu. Tako se, zahvaljujući postojanju tih lipida, u arteriji može održavati začarani krug inflamacije, modifikacije lipoproteina i dalje inflamacije [9,10,17,19]. S tim u vezi, LDL molekuli povećavaju ekspresiju SRA na makrofagima i tako u uslovima inflamacije olakšavaju nastanak penastih ćelija [5].

U nastanku penastih ćelija učestvuju i drugi receptori koji vezuju oxLDL (CD36, makrosijalin/CD68) i HDL receptor (receptor za lipoproteine velike gustine/HDL – *high density lipoproteins*), koji se označava kao SB-1 [11].

Pored makrofaga, u stvaranju penastih ćelija učestvuju i VGMC, koje stiču osobine lipofaga. Naime, penaste ćelije luče trombocitni faktor rasta (PDGF – *platelet derived growth factor*), osteopontin i druge faktore rasta i citokine koji stimulišu proliferaciju i migraciju VGMC u intimu krvnog suda [24].

### Tranzitorna lezija i inflamacija

Tranzitorne lezije objedinjuju karakteristike masnih mrlja i fibroznog plaka. U tom stadijumu aterogeneze pojačava se fagocitoza oxLDL, koja dodatno aktivira monocitno-makrofagne ćelije, te one lučenjem mnogobrojnih citokina rasplamsavaju postojeći inflamacijski odgovor [21]. U takvim uslovima nastaje proliferacija VGMC u intimi i mediji, kao i migracija tih ćelija iz medije u intimu. VGMC počinju lučiti PDGF i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) koji stimulišu njihovo sopstveno umnožavanje, kao i sintezu velike količine proteina matriksa (glikozaminoglikana, elastina, kolagena izoforme 1 i 3), što učestvuju u formiranju fibrozne kape ateroskleroznog plaka. Poznato je da su i bazni faktor rasta fibroblast (bFGF® *basic fibroblast growth factor*), kao i epitelni faktor rasta koji vezuje heparin (HB-EGF – *heparin binding epithelial growth factor*) snažni aktivatori proliferacije i migracije VGMC [24]. Takođe, migraciju VGMC može indukovati lizofosfatidilholin koji se akumulira u oxLDL česticama, najverovatnije u sadejstvu sa PDGF ili endotelinom-1 (ET-1) [21]. Na proliferaciju VGMC u intimi i akumulaciju matriksa utiču i transformišući faktor rasta (TGF $\beta$  – *transforming growth factor*), angiotenzin II i insulinu sličan faktor rasta 1 (IGF-1 – *insuline-like growth factor-1*). Angiotenzin II, verovatno posredstvom aktivirane protein kinaze, izaziva rast i migraciju VGMC. IL-1 $\beta$ , interleukin-4 (IL-4) i IL-8 takođe mogu indukovati migraciju i proliferaciju VGMC stimulacijom lipoksigenaznog puta metabolizma arahidonske kiseline [17]. Nedostatak NO, heparan-sulfat proteoglikana i drugih inhibitora faktora rasta, koji nastaje usled oštećenja, takođe može doprineti migraciji i proliferaciji

VGMC. Nedavno je u kulturi VGMC demonstrirana sposobnost serotonina da poveća sintezu interleukina-6 (IL-6). Taj multifunkcijski proinflamacijski citokin, osim što izaziva kontrakciju i proliferaciju VGMC, utiče i na druge komponente tranzitorne lezije (monocite, makrofage i endotelne ćelije) indukcijom oslobađanja VEGF i MCP-1 [24]. IL-6 stimuliše sintezu svih reaktanata akutne faze zapaljenja, koji imaju klinički značaj u postavljanju dijagnoze, proceni težine inflamacije i prognozi kardiovaskularnih bolesti [6].

Prisustvo limfocita u ateroskleroznoj leziji pobuđuje veliko interesovanje, jer su oni najčešće pokazatelji antigenom pokrenute specifične inflamacije. S obzirom na to da su B-limfociti retko zastupljeni (oko jedan posto), limfocite u ateroskleroznim promenama praktično čine T-limfociti. Faktori rasta koje proizvode T-limfociti (HB-EGF i bFGF) podstiču proliferaciju VGMC i olakšavaju prokoagulačijsku aktivnost makrofaga [5].

Aktivirani makrofagi eksprimiraju antigene klase II MHC, kao što je HLA-DR, koji im omogućavaju da prezentuju antigene T-limfocitima. VGMC iz aterosklerozne lezije poseduju, takođe, klasu II MHC molekula na površini, verovatno indukovanu dejstvom IFN $\gamma$ , i mogu prezentovati antigene T-limfocitima. Jedan od potencijalnih antigena je oxLDL čestica koju mogu proizvoditi makrofagi [9]. Kao indukujući antigeni spominju se, takođe, virusni antigeni i proteini toplotnog šoka (HSPs® *heat shock proteins*) [7,26]. Smatra se da kombinacija postojećih potencijalnih antigena i medijatora zapaljenja u nastaloj mikrosredini uslovljava ćelijsku interakciju, što dalje određuje sudbinu tranzitorne lezije [4].

### Fibrozni plak i inflamacija

U uznapredovalim stadijumima ateroskleroze nastaje fibrozni plak, koji predstavlja metabolički veoma dinamičnu tvorevinu sastavljenu od centralnog lipidnog jezgra, fibroznog omotača i osnove sastavljene od VGMC [15].

Makrofagi su glavne ćelije u inflamacijskom procesu koji je udružen s razvojem fibroznog plaka, pre svega zbog potenciranja inflamacijskog odgovora usled produkcije različitih inflamacijskih medijatora [15]. Oni su „čistači” i antigen-prezentujuće ćelije, koje sekretuju hemokine, TNF $\alpha$ , IL-1 i druge citokine, faktore rasta (PDGF, TGF $\beta$ , bFGF i dr.), RKV i proteolitičke enzime [9,10,17]. Humani makrofagi takođe sintetišu i sekretuju IGF-1, koji je unutar fibroznog plaka važan za monocitnu hemotaksu, aktivaciju i oslobađanje TNF $\alpha$  [27].

Postojanje aktivnog imunskog odgovora u fibroznom plaku potvrđuju i aktivirani T-limfociti koji sekretuju limfokine (IL-1, IL-2, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ), podstičući tako njegov razvoj i destabilizaciju [15].

Pri imunohistohemijskim analizama, u fibroznom plaku identifikovane su i vaskularne dendritične ćelije (VDC – *vascular dendritic cells*), te se pretpostavlja da su one odgovorne za lokalnu aktiva-

ciju i preživljavanje limfocita. Najviše VDC, koje su u kontaktu sa T-limfocitima, ima u zonama inflamacijskog infiltrata s postojećom neovaskularizacijom. U ostalim zonama te su ćelije u dodiru s makrofagima. Takođe je ustanovljeno da se VDC nalaze u mediji ispod aterosklerozne lezije i u adventiciji oko *vasa vasorum* [34]. Pošto se VDC, koje su u kontaktu sa T-limfocitima, nalaze u dve zone, moguće je da iz intime VDC migriraju kroz mediju i adventiciju u drenirajući limfni čvor, gde predstavljaju antigene nastale u plaku usled dugotrajne inflamacije, indukujući tako specifičnu reakciju [15].

Ćelije u fibroznom plaku (makrofagi, trombociti, ćelije endotela i VGMC) predstavljaju bogat izvor različitih oksidacijskih produkata metabolizma arahidonske kiseline (eikosanoida), koji kao moćni medijatori zapaljenja mogu imati značajnu ulogu u progresiji aterosklerozne lezije. Ćelije endotela prvenstveno proizvode prostaglandin I<sub>2</sub>, trombociti stvaraju tromboksan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) i 12-hidroksieikosatetraenoičnu kiselinu (12-HETE), dok makrofagi i VGMC sintetišu prostaglandine (PGE<sub>2</sub> i PGI<sub>2</sub>) i monohidroksi masne kiseline (HETES) [15]. Ubrzani razvoj fibroznog plaka mogu podstaći i RKV čiji je izvor metabolička kaskada arahidonske kiseline. U uslovima progredirajuće hipoksije, ti su oksidansi u stanju da na ćelijskom nivou prouzrokuju poremećaje u prenosu signala, kao i poremećaje funkcije plazma membrane i membrana ćelijskih or-

ganela, čime se umanjuje sposobnost ćelijske samo-regulacije [32].

Vanćelijski matriks je zapreminski najznačajniji deo fibroznog plaka [15]. Dominantnu ulogu u nastanku poremećaja njegove građe imaju monocitno-makrofagne ćelije, a u mnogo manjoj meri i VGMC, koje luče matriks metaloproteinaze (MMP – *matrix-degrading metalloproteinases*), čime učestvuju u remodelovanju oštećene intime tokom rasta plaka [20]. U razgradnji matriksa ti enzimi iz grupe endopeptidaza imaju najznačajniju ulogu. MMP (želatinaze, kolagenaze, stromelizini), koje imaju ulogu i u migraciji VGMC iz medije u intimu, obično se luče u inaktivnom (zimogenu) obliku. U uslovima hroničnog zapaljenja njihovu aktivaciju, koja se odvija izvan ćelija, stimulišu mnogobrojni agensi (fagocitoza lipida, oxLDL, oksidacijski stres, solubilni produkti aktiviranih T-limfocita, IL-1, TNF $\alpha$  i drugi citokini) [35]. Treba istaći da neravnoteža između faktora sinteze i razgradnje ekstraćelijskog matriksa ima glavnu ulogu u rupturi ateroskleroznog plaka i njenim kasnijim posledicama [36].

### Komplikovana lezija i inflamacija

Patofiziološku osnovu nastanka komplikovanih aterosogenih plakova čini fisura ili ruptura fibroznog sloja koja nastaje zbog smanjene sinteze i povećane razgradnje matriksa [36].

**Tabela 2.** Interakcije između neutrofila i T-limfocita u hroničnom inflamacijskom odgovoru

**Table 2.** Neutrophil-T lymphocyte cell interactions in chronic inflammatory response

Citokini koje stvaraju neutrofil <i>Neutrophil-derived cytokines</i>	Efekat na T-limfocite <i>Effect on T lymphocytes</i>
Hemokini/ <i>Chemokines</i> : CXCL1, CXCL5, CXCL6, CXCL7, CXCL8, IL-8	Hemoatraktanti T-limfocita/ <i>Chemotactic for T lymphocytes</i>
IL-4	Th2 ćelijska diferencijacija/ <i>Th2 cell differentiation</i>
IL-12	Th1 ćelijska diferencijacija/ <i>Th1 cell differentiation</i>
TNF $\alpha$	Kostimulator T-ćelijske aktivacije/ <i>Co-stimulator for T cell activation</i>
IL-10	Inhibicija T-ćelijske proliferacije i aktivacije <i>Inhibition of T cell proliferation and activation</i>
IL-6	Doprinos Th2 i Th17 ćelijskoj diferencijaciji <i>Supports of Th2 and Th17 to cell differentiation</i>
TGF $\beta$	Inhibicija T-ćelijske proliferacije/ <i>Inhibition of T cell proliferation</i>
Citokini koje stvaraju T-limfociti <i>T lymphocyte-derived cytokines</i>	Efekat na neutrofile <i>Effect on neutrophils</i>
IFN $\gamma$	Produženje životnog veka/ <i>Prolongation of lifespan</i> De novo sinteza molekula MHC II klase/ <i>De novo synthesis of MHC class II</i> De novo sinteza CD80 i CD86 molekula/ <i>De novo synthesis of CD80 and CD86</i> Pojačana aktivnost fagocita/ <i>Enhancement of phagocytotic activity</i>
IL-2	Aktivacija neutrofila/ <i>Activation of neutrophils</i>
TNF $\alpha$	Ushodna regulacija ekspresije CD83 molekula <i>Upregulation of CD83 expression</i> Produženje životnog veka/ <i>Prolongation of lifespan</i> Degranulacija/ <i>De granulation</i> De novo sinteza proteina/ <i>De novo protein synthesis</i>
Kontakt između neutrofila i T-limfocita <i>Neutrophil-T lymphocyte cell contact</i>	Efekat na neutrofile/ <i>Effect on neutrophils</i> Stvaranje RKV/ <i>ROS production</i> Ushodna regulacija MHC II klase i CD69/ <i>Upregulation of MHC class II and CD69</i> Efekat na T-ćelije/ <i>Effect on T cells</i> Indukcija sinteze IFN $\gamma$ / <i>Induction of IFN<math>\gamma</math> synthesis</i>



Najčešći vid rupture jeste pucanje fibrozne kape s posledičnom trombozom na mestu kontakta krvi sa sadržajem plaka [37].

Plakovi skloni rupturi imaju tanku fibroznju kapu u kojoj se nalazi veliki broj inflamacijskih ćelija i lipidni centralni deo, što zauzima više od 50% zapremine plaka. Predilekciono mesto za rupturu plaka jeste rubni region, gde je fibrozna kapa najtanja, koncentracija penastih ćelija najveća a pritisak lipidne srži najviši [37].

Poznato je da je zapaljenje blisko povezano s rupturom ateromatozne ploče. U humanom ateromu uočeno je postojanje aktiviranih T-limfocita, kojih ima u znatnom broju zajedno s makrofagima na mestu ruptore. Postoje dokazi da hronična imunska stimulacija unutar ateroma vodi produkciji IFN $\gamma$  iz T-limfocita, koji inhibira sintezu kolagena u vulnerabilnom regionu fibrozne kape [12]. Produkcija IFN $\gamma$  takođe se povezuje s aktivacijom makrofagnih funkcija, odgovornih za vulnerabilnost plaka [38]. Pokazano je da VGMC u ateroskleroznom plaku mogu na površini ekspimirati fas receptor, neophodan za pokretanje procesa apoptoze, vezivanjem za fas ligand smešten na membrani pojedinih T-ćelija [24]. U daljoj evoluciji plaka makrofagi i VGMC podležu apoptozi, naročito ako postoje velike koncentracije oxLDL molekula [9]. Uz to, makrofagi su sposobni da razgrade ekstracelularni matriks fagocitozom ili sekrecijom aktivatora plazminogena i MMP, koji mogu oslabiti fi-

broznu kapu, predisponirajući je za rupturu [10]. Aktivirani mastociti, što postoje u malom broju u rubnom regionu plaka, mogu sekretovati moćne proteolitičke enzime, kao što su triptaze i himaze, koje učestvuju u aktivaciji pro-MMP [37]. Neutrofili su takođe sposobni da razaraju tkivo sekrecijom proteolitičkih enzima [13]. Pored toga, dosadašnja saznanja jasno ukazuju na to da interakcije između neutrofila i T-limfocita, koje se ostvaruju putem citokina ili njihovim međusobnim kontaktom, podstiču olakšano odvijanje inflamacije i slabljenje vezivne kape (**Tabela 2**) [39,40]. Vezivna kapa takođe može biti oslabljena pritiskom i istezanjem zbog naglog porasta ateromskog jezgra ili krvavljenja u ploču [37].

### Zaključak

Patogeneza ateroskleroze nije do kraja razjašnjena. Ono što se sa sigurnošću zna to je da je ona zapaljenski proces komponenata svih stadijuma aterogeneze. U početku inflamacija deluje protektivno, dok kasnije zapaljenske ćelije i medijatori zapaljenja ispoljavaju štetne efekte, podstičući kako započinjanje i progresiju bolesti, tako i razvoj njenih komplikacija. Ostaje nada da će buduća istraživanja o ulozi inflamacije u patogenezi ateroskleroze moći da rasvetle zasad skrivena mesta potencijalne terapijske intervencije.

### Literatura

- Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340(2):115-26.
- Vučević D, Radak Đ, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. Ateroskleroza u svetlu postojećih naučnih teorija. *Med Istraž* 2008;42(2):29-36.
- Rapp JH, Owens CD, Johnson MD. Blood vessel and lymphatic disorders. In: Mc Phee SJ, Papadakis MA, eds. *Current medical diagnosis and treatment*. New York: Mc Graw Hill Companies; 2011. p. 446-69.
- Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
- Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65(12):140-6.
- Radović VV. Prediktivna vrednost markera inflamacije i markera nekroze miokarda u akutnom koronarnom sindromu. *Med Pregl* 2010;63(9-10):662-7.
- Lahoute C, Herbin O, Mallat Z, Tedgui A. Adaptive immunity in atherosclerosis: mechanisms and future therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:348-58.
- Duexwell P, Kono H, Rayner KJ, Sirois CM, Vladimer G, Bauernfeind FG, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010;464(7293):1357-61.
- Tabas I. Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nat Rev Immunol* 2010;10:36-46.
- Kon V, Linton F, Fazio S. Atherosclerosis in chronic kidney disease: the role of macrophages. *Nat Rev Nephrol* 2011;7:45-54.
- Norata GD, Pirillo A, Ammirati E, Catapano AL. Emerging role of high density lipoproteins as a player in the immune system. *Atherosclerosis* 2012;220(1):11-21.
- Di Taranto MD, Morgante A, Bracale UM, D'Armiento FP, Porcellini M, Bracale G, et al. Altered expression of inflammation-related genes in human carotid atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis* 2012;220(1):93-101.
- Baetta R, Corsini A. Role of polymorphonuclear neutrophils in atherosclerosis: current state and future perspectives. *Atherosclerosis* 2010;210(1):1-13.
- Jackson KG, Poppitt SD, Minihane AM. Postprandial lipemia and cardiovascular disease risk: interrelationships between dietary, physiological and genetic determinants. *Atherosclerosis* 2012;220(1):22-33.
- Vučević D, Radak Đ, Radosavljević T, Mladenović D, Milovanović I. Fibrozni plak kao metabolički stadijum aterogeneze. *Med Istraž* 2009;43(1):35-47.
- Brevetti G, Schiano V, Chiariello M. Endothelial dysfunction: a key to the pathophysiology and natural history of peripheral arterial disease? *Atherosclerosis* 2008;197:1-11.
- Milovanović I, Đorđević-Denić G, Radak Đ. Cytokines and atherogenesis. *Period Biol* 2007;109(2):101-10.
- Radenković M. Signalni mehanizmi vezani za disfunkciju endotela u hipertenzivnom graviditetu. *Med Podml* 2011;62:121-7.
- Qu A, Shah YM, Manna SK, Gonzalez FJ. Disruption of endothelial peroxisome proliferator-activated receptor accelerates diet-induced atherogenesis in LDL receptor-null mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:65-73.

20. Song Z, Jin R, Yu S, Nanda A, Granger DN, Li GH. Crucial role of CD40 signaling in vascular wall cells in neointimal formation and vascular remodeling after vascular interventions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:50-64.
21. Sharma R, Rana A, Kumar C, Thakur S. Endothelium dysfunction, inflammation and cardiovascular disorder. *Webmed-Central Pharmaceutical Sciences* 2011;2(9):WMCOO2176.
22. Vučević D, Radosavljević T, Mladenović D, Šteković J, Gajin P, Milovanović I, et al. Lipidni profil u serumu kunića sa eksperimentalnom aterosklerozom. *Med Čas* 2010;4:9-15.
23. Vučević D, Čolić J, Šljivančanin T, Radosavljević T, Mladenović D. Lipidni profil i sadržaj gvožđa u serumu kunića sa eksperimentalnom aterosklerozom. *Med Istraž* 2010;44(2):43-52.
24. Gorenne I, Kavurma M, Scott S, Bennett M. Vascular smooth muscle cell senescence in atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2006;72:9-17.
25. Li L, Kim J, Boussiotis A. IL-1-mediated signals preferentially drive conversion of regulatory T cells but not conventional T cells into IL-17-producing cells. *J Immunol* 2010;185:4148-53.
26. Fujimura N, Jitsuiki D, Maruhashi T, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, et al. Geranylgeranylacetone, heat shock protein 90/AMP-activated protein kinase/endothelial nitric oxide synthase/nitric oxide pathway and endothelial function in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:153-60.
27. Gautier EL, Jakubzick C, Randolph GJ. Regulation of the migration and survival of monocyte subsets by chemokine receptors and its relevance to atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2009;29(10):1412-8.
28. Suffee N, Richard B, Hlawaty H, Oudar O, Charnaux N, Sutton A. Angiogenic properties of the chemokine RANTES/CCL5. *Biochem Soc Trans* 2011;39(6):1649-53.
29. Van Es T, Van Puijuelde GHM, Foks AC, Habets KLL, Bot I, Gilboa E, et al. Vaccination against Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells aggravates atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2010;209:74-80.
30. Rubtsov YP, Nieuwe RE, Josefowicz S, Li L, Darce J, Mathis D, et al. Stability of the regulatory T cell lineage in vivo. *Science* 2010;329:1667-71.
31. Chen W, Konkel JE. TGF- and 'adaptive' Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells. *J Mol Cell Biol* 2010;2:30-6.
32. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007;39:44-84.
33. Vučević D, Radosavljević T, Mladenović D, Čolić J, Milovanović I, Pešić BČ, et al. Iron as an agent of oxidative injury in experimental atherosclerosis. *Acta Vet* 2011;61(5-6):631-41.
34. Van Vré EA, Van Brussel I, Bosmans JM, Vrints CJ, Bult H. Dendritic cells in human atherosclerosis: from circulation to atherosclerotic plaques. *Mediators Inflamm* 2011;2011: 941396.
35. Casagrande V, Menghini R, Menini S, Marino A, Marchetti V, Cavalera M, et al. Overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinase 3 in macrophages reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knock out mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:74-81.
36. Allison MA, Hsi S, Wassel CL, Morgan C, Ix JH, Wright CM, et al. Calcified atherosclerosis in different vascular beds and the risk of mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:140-6.
37. Lutgens E, van Suylen RJ, Faber BC, Gijbels MJ, Eurlings PM, Bijnens AP. Atherosclerotic plaque rupture: local or systemic process? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:2123-30.
38. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010;32(5):593-604.
39. Müller I, Munder M, Kropf P, Hänsch GM. Polymorphonuclear neutrophils and T lymphocytes: strange bedfellows or brothers in arms? *Trends Immunol* 2009;30(11):522-30.
40. Treeprasertsuk S, Lopez-Jimenez F, Lindor KD. Non-alcoholic fatty liver disease and the coronary artery disease. *Dig Dis Sci* 2011;56(1):35-45.

Rad je primljen 3. VIII 2011.

Recenziran 14. II 2012.

Prihvaćen za štampu 29. III 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:388-395.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd  
 Institut za medicinsku fiziologiju<sup>1</sup>  
 Kliničko-bolnički centar Zemun  
 Klinika za internu medicinu, Beograd<sup>2</sup>

Pregledni članci  
 Review article  
 UDK 616.12-036.88:796.071.2  
 DOI: 10.2298/MPNS1210396M

## ARITMOGENA KARDIOMIOPATIJA DESNE KOMORE KAO UZROK IZNENADNE SRČANE SMRTI MLADIH – PREGLED LITERATURE

*ARRHYTHMOGENIC RIGHT VENTRICULAR CARDIOMYOPATHY AS A CAUSE OF SUDDEN DEATH IN YOUNG PEOPLE - LITERATURE REVIEW*

Sanja MAZIĆ<sup>1</sup>, Biljana LAZOVIĆ<sup>2</sup> i Marina ĐELIĆ<sup>1</sup>

### Sažetak

Aritmogena kardiomiopatija/displazija primarno je oboljenje miokarda pri čemu je normalno tkivo miokarda zamenjeno fibromasnim. Obično zahvata desnu komoru. To je nasledno oboljenje čija prevalencija iznosi 1/1000-1/5000. Simptomi te bolesti su različiti, ali se najčešće prezentuju kao palpitacije, presinkopa i sinkopa, a neretko je iznenadna srčana smrt prvi znak bolesti, uglavnom kod mladih ljudi i sportista. Postavljanje dijagnoze aritmogene kardiomiopatije/displazije može biti veoma teško usled elektrokardiografskih specifičnosti, različite etiologije potencijalnih ventrikularnih aritmija s morfološkim bloka leve grane, procene funkcije i strukture desne komore, kao i tumačenja nalaza endomiokardnih biopsija. Stoga je studijska grupa za aritmogenu kardiomiopatiju/displaziju Evropskog udruženja kardiologa predložila standardizovane dijagnostičke kriterijume. Za postavljanje dijagnoze aritmogene kardiomiopatije desne komore koriste se brojni klinički testovi: elektrokardiogram, ehokardiografija, perfuziona scintigrafija srca, nuklearna magnetna rezonancija, ventrikulografija, biopsija miokarda i genetski testovi. U terapiji aritmogene kardiomiopatije/displazije koriste se beta blokatori, antiaritmijski lekovi, kateter ablacija i implantabilni kardioverter defibrilator, kao najefikasniji u sprečavanju iznenadne srčane smrti. Skrining pre aktivnog bavljenja sportom pokazao se kao efikasan u otkrivanju asimptomatskih pacijenata, čime je opao broj iznenadnih smrti kod mladih sportista.

**Ključne reči:** Aritmogena kardiomiopatija desne komore; Kardiomiopatija; Iznenadna srčana smrt; Dijagnoza; Skrining; Sportisti; Implantabilni defibrilatori; Preporuke; Elektrokardiografija; Mladi ljudi

### Summary

Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia is a progressive condition with right ventricular myocardium being replaced by fibro-fatty tissue. It is a hereditary disorder mostly caused by desmosome gene mutations. The prevalence of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy is about 1/1000-5000. Clinical presentation is usually related to ventricular tachycardias, syncope or presyncope, or ventricular fibrillation leading to cardiac arrest, mostly in young people and athletes. It may be difficult to make the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy due to several problems arising from the specificity of electrocardiograph abnormalities, different potential etiologies of ventricular arrhythmias with a left bundle branch morphology, the assessment of the right ventricular structure and function, and the interpretation of endomyocardial biopsy findings. Therefore, standardized diagnostic criteria have been proposed by the Study Group on arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy of the European Society of Cardiology. In order to make the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, a number of clinical tests are employed, including the electrocardiogram, echocardiography, myocardial perfusion scintigraphy, myocardial biopsy, right ventricular angiography, cardiac magnetic resonance imaging and genetic testing. The therapeutic options include beta blockers, antiarrhythmic drugs, catheter ablation, and implantable cardioverter defibrillator. The implantable cardioverter defibrillator is the most effective safe-guard against arrhythmic sudden death. Preparticipation screening for sport eligibility has been proven to be effective in detecting asymptomatic patients and sport disqualification has been life-saving, substantially declining sudden death in young athletes.

**Key words:** Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia; Cardiomyopathies; Death, Sudden, Cardiac; Diagnosis; Mass Screening; Athletes; Defibrillators, Implantable; Practice Guidelines; Electrocardiography; Young Adult

### Uvod

Aritmogena kardiomiopatija desne komore (ARVC), poznata i kao aritmogena displazija desne komore (ARVD), jeste oboljenje srčanog mišića koje

se klinički ispoljava neishemijskom ventrikularnom aritmijom poreklom iz desne komore (DK) [1].

Zbog mnogo iznenadnih srčanih smrti (ISS) kod naizgled zdravih mladih ljudi, sportista, usmereno je mnogo pažnje na otkrivanje njihovih uzroka s ciljem sprovedena skrininga pre aktivnog bavljenja sportom

**Skraćenice**

ARVC	– artimogena ventrikularna kardiomiopatija
ISS	– iznenadna srčana smrt
ICD	– implantibilni kardioverter-defibrilator
DK	– interferon $\gamma$
EKG	– elektrokardiogram
NMR	– nuklearna magnetna rezonancija

[2]. Iako su najčešći uzroci ISS hipertrofična kardiomiopatija, koronarne anomalije i valvularne bolesti srca, u poslednje vreme sve učestaliji nalaz postaje ARVC [2,3]. Smatra se da je ARVC uzrok smrti sportista u 3 do 4%, a u 5% slučajeva razlog je iznenadne srčane smrti ljudi mlađih od 65 godina [4,5].

**Epidemiologija**

Tačnu prevalenciju ARVC teško je utvrditi s obzirom na to da se mnogi slučajevi otkriju tek tokom obdukcijskog pregleda. Ipak, procenjeno je da ona iznosi 1/1000 – 1/5000 [6]. Većina izveštaja o ARVC potiče iz Sjedinjenih Američkih Država i Evrope. Ta naizgled endemska područja mogu biti samo oblasti gde se ta bolest najbolje razume i gde je najviše ispitivana [6,7]. Prevalencija ARVC u italijanskoj regiji Veneto iznosi 1/2000 – 1/5000 [8]. Oboleli od ARVC pretežno su muškarci, na 2,7 obolelih muškaraca dolazi jedna obolela žena. Prosečno doba nastanka prvih simptoma ARVC jesu kasne dvadesete i rane tridesete godine života. Bolest obično nastaje posle puberteta, mada je opisana kod osoba svih uzrasta [9].

**Istorijat**

ARVC je prvi put opisao Giovanni Maria Lancisi davne 1736. godine u svojoj knjizi *De Motu Cordis et Aneurysmatibus* kao porodično oboljenje koje se ponovilo u četiri generacije, a manifestovalo se palpitacijama, srčanom slabošću, dilatacijom i aneurizmom desne komore s iznenadnom smrću [10]. Međutim, bilo je potrebno više od dva veka da bi Markus i saradnici 1982. godine opisali patološki supstrat tog oboljenja [11]. Autozomno dominantni obrazac nasleđivanja promenljive penetracije prvi su opisali Nava i saradnici 1987. godine [12], a prvi genski lokus (ARVD 1) otkrili su Rampazzo i saradnici 1994. godine na hromozomu 14q23 [13]. Svetska zdravstvena organizacija je ARVC/D svrstala u kategoriju kardiomiopatija 1995. godine [14].

**Patofiziologija**

ARVC karakteriše progresivna zamena normalnog tkiva miokarda desne komore fibromasnim tkivom. Prednji infundibulum, vrh i dijafragmalni zid DK najuobičajenija su mesta transformacije tkiva, a poznata su pod nazivom „trougao displazije” [15]. Ta displazija može prouzrokovati dilataciju ili aneurizmu DK s pratećim paradoksnim pokretima. Leva komora (LK) i septum obično su pošteđeni fibromasne transformacije, ali mogu biti obuhvaćeni u slučajevi-

ma obimnog zahvatanja. Zahvaćenost sprovodnog sistema ometa intraventrikularno provođenje električnog impulsa što dovodi do kasnih potencijala, epsilon talasa, bloka desne grane i nastanka fenomena re-entrant koji izaziva ventrikularne aritmije [16]. Karakterističan elektrokardiografski nalaz (EKG) i aritmije nastaju usled disperzije miocita koji podstiču tahikardnu aktivnost kako displazija napreduje [17].

Postoje dva oblika fibromasne zamene. U fibrolipomatozi tip 1, koja se opisuje i kao tipična bolest ARVC, predominantan nalaz je masna zamena normalnog tkiva malom količinom fibroznog tkiva koje okružuje preostale „preživle” miokardne ćelije. U fibrolipomatozi tip 2, koja više odgovara opisu kardiomiopatije, znatno je veća količina fibroznog tkiva nego masnog [17].

**Genetika**

ARVC/D nasledno je oboljenje u oko 50% slučajeva. Osnovni model nasleđivanja je autozomno dominantni s nepotpunom penetracijom [18]. Takođe, postoji i autozomno recesivni tip nasleđivanja što se manifestuje kao *Naxos* oboljenje, a koji pored ARVC karakteriše palmoplantarna keratoza i ućebana kosa [19]. Upravo je taj recesivni model nasleđivanja pomogao u mapiranju gena odgovornih za ARVC. S obzirom na to da epidermalne ćelije i miociti imaju sličan mehanički junkcioni aparat kao što su, recimo, dezmozomi i *fascia adherens*, otkrilo se da je gen što kodira protein koji sudeluje u međućelijskom povezivanju odgovoran za nastanak ARVC [20,21]. Kasnije, s napredovanjem molekularne genetike, pokazalo se da je ARVC dezmozomalna bolest koja nastaje zbog defekata proteina ćelijske adhezije kao što su plakoglobin, dezmozoplakin, dezmozokolin, plakofilin-2, dezmozoplein-2, transmembranski protein 43 [22,23].

Međutim, ARVD/C povezuje se i s drugim genima koji nisu deo kompleksa ćelijske adhezije, a to su oni što kodiraju srčani rijanodin receptor (RYR2) koji je odgovoran za oslobađanje kalcijuma iz sarkoplazmatičnog retikuluma, kao i geni za transformišući faktor rasta (TGFB3) što reguliše produkciju komponenti ekstracelularnog matriksa i menja ekspresiju gena koji kodiraju dezmozomalne proteine [24,25]. Četiri dodatna gena povezana s autozomnom dominantnom ARVD/C mapirana su, ali nisu identifikovana [26].

**Klinička manifestacija ARVC**

Ukoliko je asimptomatska, bolest ARVC teško se prepoznaje, osim u slučajevima u kojima je lekar upozoren na njenu porodičnu istoriju. Pored toga, gotovo svi skrining programi sportista obuhvataju rutinski fizikalni pregled i istoriju bolesti bez EKG. Međutim, čak i u slučajevima koji obuhvataju EKG, lekar mora biti obazriv u pogledu nespecifičnih EKG promena koje se susreću kod tog oboljenja [27,28].

Tipičan primer obolelog od ARVC jeste mladi čovek koji se žali na umor, tahikardiju, palpitacije,

ponekad bol u grudima, presinkopu i sinkopu. Vrlo često je iznenadna srčana smrt prva manifestacija ARVC kod sportista, ali i ljudi koji se bave napornim fizičkim radom [29,30]. To je najbolje dokumentovano u Italiji, gde je bolest ARVC bila uzrok u 20% slučajeva iznenadne srčane smrti ljudi mlađih od 35 godina [31].

Prirodni tok ARVC prolazi kroz četiri faze. U prvoj, „skrivenoj” fazi, pacijenti su obično bez simptoma, ali su u velikom riziku od iznenadne srčane smrti, naročito tokom vežbanja. Ukoliko postoje strukturne promene, one su malog obima i obično se nalaze u „trouglu” displazije. Drugu, „otvorenu” fazu karakterišu simptomatske ventrikularne aritmije, dok su morfološke i funkcionalne promene desne komore (DK) uočljivije. Treću fazu odlikuje difuzno oštećenje DK, dok je leva komora intaktna. U četvrtoj, „naprednoj” fazi nastaje ozbiljno, difuzno biventrikularno obuhvatanje, s fenotipskom ekspresijom koja podseća na dilatativnu kardiomiopatiju [1,6].

Prvobitne kriterijume za dijagnostiku ARVC postavili su McKenna i saradnici 1994. godine [32]. Kriterijumi su bili bazirani na strukturnim, histološkim, porodičnim i elektrokardiografskim karakteristikama za ARVC. Abnormalnosti su svrstavali u major (značajnije, glavne) i minor (manje značajne)

kategorije prema specifičnosti za ARVC. EKG abnormalnosti kao što su kompletni i inkompletni blok desne grane izostavili su iz kriterijuma zbog niske specifičnosti [32,33]. Inverzija T-talasa u desnim pre-kordijalnim odvodima, karakteristična za ARVC, svrstana je u minor kategoriju, jer se takav nalaz može naći i kod drugih bolesti, uključujući prednju ishemiju i hipertrofiju DK. Isti je slučaj i s aritmijom poreklom iz DK, tipičnog nalaza za ARVC [34]. Osim toga, ti kriterijumi bili su usredsređeni na DK i njene promene, a zbog umerenog zahvatanja leve komore ili potrebe da se isključe druga oboljenja (ishemija, dilatativna kardiomiopatija), leva komora i njene promene nisu uvrštene u kriterijume [33,34].

U vreme objavljivanja tih kriterijuma, znanje o ARVC bazirano je na kliničkom iskustvu s bolesnicima kod kojih su se razvili simptomi i žrtvama iznenadne srčane smrti od ARVC. Shodno tome, ti kriterijumi bili su veoma specifični, ali im je nedostajala senzitivnost za rano otkrivanje bolesti, kao i hereditet.

U proteklih petnaestak godina predloženi su novi EKG kriterijumi, prepoznata je genetska osnova oboljenja, sprovedene su brojne studije o genotipskoj i fenotipskoj ekspresiji, uvedene su nove tehnologije, što je pak izazvalo neodložno modifikovanje postojećih kriterijuma (**Tabela 1**) [34]. U modifikovane kriteri-

**Tabela 1.** Dijagnostički kriterijumi za ARVC

**Table 1.** Diagnostic criteria for ARVC (arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy)

McKenna (izvorni) kriterijumi	Revidirani kriterijumi
<i>Globalna ili regionalna disfunkcija i strukturne izmene</i>	
<i>Major kriterijumi</i>	
	<i>2D EHO</i>
Ozbiljna dilatacija ili redukcija EF DK bez ili sa umerenim zahvatanjem LK	Regionalna akinezija, diskinezija ili aneurizma DK i 1 od sledećih kriterijuma (end-dijastolni PLAX RVOT $\geq 32$ mm (korigovana za površinu tela [PLAX/BSA] $\geq 19$ mm/m <sup>2</sup> ) PSAX RVOT $\geq 36$ mm (korigovana za površinu tela [PLAX/BSA] $\geq 21$ mm/m <sup>2</sup> )
Lokalizovana aneurizma DK (akinetična ili diskinetična područja sa ispupčenjem)	Frakcione promene obuhvataju $\geq 33\%$ DK
Ozbiljna segmentna dilatacija DK	<i>NMR</i> Regionalna akinezija, diskinezija ili disinhrona kontrakcije DK i 1 od sledećih kriterijuma Odnos end-dijastalnog volumena i površine tela $\geq 100$ mL/m <sup>2</sup> do $<110$ mL/m <sup>2</sup> (M); $\geq 90$ mL/m <sup>2</sup> do $<100$ mL/m <sup>2</sup> (Ž); <i>Angiografija DK</i> Regionalna akinezija, diskinezija ili aneurizma DK
<i>Minor kriterijumi</i>	
	<i>2D EHO</i>
Umereno globalna dilatacija DK i/ili smanjena EF, uz normalnu LK	Regionalna akinezija ili diskinezija DK i 1 od sledećih kriterijuma (end-dijastolni PLAX RVOT $\geq 29$ do $<32$ mm (korigovana za površinu tela [PLAX/BSA] $\geq 16$ do $<19$ mm/m <sup>2</sup> ) PLAX RVOT $\geq 32$ do $<36$ mm (korigovana za površinu tela [PLAX/BSA] $\geq 18$ do $<21$ mm/m <sup>2</sup> ) Frakcione promene obuhvataju $>30\%$ do $\leq 40\%$ DK
umerena segmentna dilatacija DK	<i>NMR</i> Regionalna akinezija ili diskinezija DK ili disinhrona kontrakcije DK i 1 od sledećih kriterijuma
Regionalna hipokinezija DK	Odnos end-dijastalnog volumena DK i površine tela $\geq 100$ mL/m <sup>2</sup> do $<110$ mL/m <sup>2</sup> (M); $\geq 90$ mL/m <sup>2</sup> do $<100$ mL/m <sup>2</sup> (Ž); EF DK $<40$ do $\leq 45\%$
<i>Karakteristike tkiva zida DK</i>	
<i>Major kriterijumi</i>	
Fibromasna zamena miokarda	Morfometrijskom analizom verifikovano $<60\%$ rezidualnih miocitita (ili $<50\%$ ako je proverifikovana endomiokardnom cenjeno) sa fibroznom zamenom slobodnog zida DK u $\geq 1$ uzorku sa ili bez masne zamene biopsijom
	tkiva procenjene endomiokardnom biopsijom

<i>Minor kriterijumi</i>	
	Morofmetrijski određeni rezidualni miociti 60-75% (ili 50-60% ako je procenjeno) sa fibroznom zamenom slobodnog zida DK u $\geq 1$ uzorku, sa ili bez masne infiltracije procenjene endomiokardnom biopsijom
<i>EKG repolarizacione abnormalnosti</i>	
<i>Major kriterijumi</i>	
	Invertovan T talas V1-V3 ili izvan tih odvoda kod >14 godina (uz odsustvo RBBB $\geq 120$ ms)
<i>Minor kriterijumi</i>	
Invertovan T talas u V2, V3 uz odsustvo RBBB kod >12 godina	Invertovan T talas u V1 i V2 kod >14 godina (uz odsustvo RBBB) ili u V4, V5, V6
	Invertovan T talas u V1-V4 kod >14 godina uz prisustvo RBBB
<i>EKG depolarizacione ili abnormalnosti sprovođenja</i>	
<i>Major kriterijumi</i>	
Epsilon talasi ili QRS kompleks >110 ms u desnim prekidjalnim odvodima (V1-V3)	Epsilon talas (male amplitude od kraja QRS do početka T talasa) u V1-V3
<i>Minor kriterijumi</i>	
Kasni potencijali (SAECG)	Kasni potencijali (SAECG) u $\geq 1$ od 3 parametara u odsustvu QRS dužine $\geq 110$ ms na standardnom EKG-u Filtrirana QRS dužina $\geq 114$ ms Trajanje terminalnog QRS $\geq 38$ ms uz malu amplitude signala <40 $\mu$ V Voltaža terminalnih 40 ms QRS $\leq 20$ $\mu$ V Terminalna aktivacija QRS $\geq 55$ ms merena od vrha S talasa do kraja QRS -a, uključujući i R" u V1, V2, V3, u odsustvu kompletnog RBBB
<i>Aritmije</i>	
<i>Major kriterijumi</i>	
	<i>Nonsustained</i> ili <i>sustained</i> ventrikularna tahikardija sa morfologijom LBBB i negativnim ili neodređenim QRS u II, III, aVF i pozitivnim u aVL
<i>Minor kriterijumi</i>	
Ventrikularna tahikardija ( <i>sustained</i> and <i>non-sustained</i> ) sa LBBB registrovana Holter monitoringom ili tokom testa opterećenja	<i>Nonsustained</i> ili <i>sustained</i> ventrikularna tahikardija sa morfologijom LBBB i pozitivnim QRS u II, III, aVF i negativnim QRS u aVL
Česte ventrikularne ekstrastole (više od 1000/24h)	>500/24 h VES registrovane Holter monitoringom
<i>Porodična istorija</i>	
<i>Major kriterijumi</i>	
Porodično oboljenje potvrđeno autopsijom ili hirurģijom	ARVC/D potvrđeno kod najbližih rođaka (prvo koleno) ARVC/D potvrđeno patohistološki autopsijom ili hirurģijom kod rođaka prvog stepena/prvo koleno Identifikovana patogena mutacija povezana ili najverovatnije povezana sa ARVC/D kod pacijenata podvrgnutim ispitivanju
<i>Minor kriterijumi</i>	
Iznenadna srčana smrt u porodici osobe mlađe od 35 godina pod kliničkom sumnjom na ARVC	Podatak o ARVC/D kod rođaka prvog stepena kod kojih nije moguće ili nije praktično utvrditi da li član porodice ispunjava kriterijume za ARVC
Porodično oboljenje potvrđeno klinički na osnovu predloženih kriterijuma za ARVC	Iznenadna srčana smrt kod rođaka prvog stepena < 35 godina ARVC/D potvrđena patohistološki ili ispunjava kriterijume ARVC za rođake drugog stepena

DK-desna komora; PLAX-parasternalni uzdužni presek; PSAX-parasternalni poprečni presek; RVOT-izlazni trakt DK; BSA- površina tela; EF-ejekciona frakcija; RBBB-blok desne grane; LBBB-blok leve grane; SAECG-signal-averaged EKG.  
Prema McKenna-u dijagnoza se postavlja ukoliko su prisutna 2 major kriterijuma ili 1 major i 2 minor ili pak 4 minor kriterijuma. Prema revidiranim kriterijumima definitivna dijagnoza se postavlja ukoliko su prisutna: 2 major ili 1 major i 2 minor, ili 4 minor kriterijuma iz različitih kategorija. Granični slučajevi su ukoliko su prisutni 1 major ili 2 minor kriterijuma iz različitih kategorija

jume uvršćen je i način postavljanja dijagnoze kod rodaka prvog stepena, koji vrlo često imaju nepotpunu ekspresiju bolesti. U skladu s tim, kod rodaka prvog stepena s dokazanim oboljenjem ARVC, dijagnoza porodične bolesti ARVC postavlja se u slučaju postojanja jednog od sledećih kriterijuma kod članova porodice:

Inverzija T-talasa V1–V3 kod osoba starijih od 14 godina;

Registrovani kasni potencijali na EKG;

Ventrikularna tahikardija s morfologijom bloka leve grane na EKG, Holter monitoringu ili tokom testa opterećenja ili >200 ventrikularnih ekstrasistola tokom 24 sata;

Blaga globalna dilatacija ili redukcija ejeckione frakcije DK s normalnom levom komorom ili blaga segmentna dilatacija DK ili regionalna hipokinezija DK.

### Dijagnostički testovi

Za postavljanje dijagnoze ARVC koriste se sledeći testovi: elektrokardiogram, ehokardiografija, perfuziona scintigrafija srca, nuklearna magnetna rezonancija, ventrikulografija, biopsija miokarda i moždani natrijuretski peptid.

### Elektrokardiogram

U 50–90% slučajeva sa ARVC, EKG u mirovanju pokazuje karakteristične promene [35,36]:

Inverzija T-talasa V1–V4;

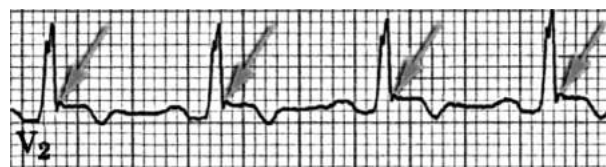
Kašnjenja provođenja zbog inkompletnog ili kompletnog bloka desne grane;

Ventrikularne ekstrasistole s blokom leve grane i negativnim ili neodređenim kompleksom QRS u II, III i aVF odvodu i pozitivnim u aVL;

Ventrikularni postekscitacioni talasi – epsilon talas (**Slika 1**).

Ukoliko *sustained* ili *nonsustained* ventrikularna tahikardija ili ventrikularne ekstrasistole postoje u ARVC, obično imaju morfologiju bloka leve grane [36].

Ukoliko se na EKG registrovanom u mirovanju primete znaci suspekti za ARVC, neophodno je uraditi EKG *signal averaged* u trajanju od sedam do deset minuta (štampa se u mnogo većoj skali pa se lakše registruje i vizualizuje finalni deo kompleksa QRS, a tako se izbegavaju i smetnje skeletnih mišića prilikom registrovanja EKG te se dobija statistički značajniji prosek) [37]. Njegova senzitivnost je 57%, specifičnost 95%, dok je pozitivna prediktivna vred-



Slika 1. Epsilon talas (označen strelicom) u V2 odvodu

Fig 1. Epsilon wave (marked by the arrow) in lead V2

nost za otkrivanje abnormalnih kasnih potencijala, kao supstrata za ventrikularnu tahikardiju 92%. Što je bolest opsežnija, veća je verovatnoća da će biti detektovana tim elektrokardiografskim snimanjem [38].

### Ehokardiografija

Često je prvi test taj koji pokazuje karakteristične abnormalnosti za ARVC, iako su podaci o njegovoj preciznosti varijabilni [39]. Normalni ehokardiografski pregled ne isključuje ARVC, s obzirom na to da rane forme bolesti ne moraju biti odmah uočljive. S druge strane, ehokardiografski verifikovana regionalna ili difuzno uvećana desna komora ili njena disfunkcija kod bolesnika sa sumnjom na ARVC jeste čvrst dokaz oboljenja. Međutim, pre postavljanja dijagnoze ARVC, neophodno je isključiti druge uzroke uvećanja DK, kao što su šantovi, kongenitalne ili valvularne bolesti [40].

### Perfuziona scintigrafija srca

Predstavlja alternativu ventrikulografiji i ehokardiografiji u slučajevima gde je prednju lokalizaciju i iregularnost oblika DK teško proceniti. Pojedini istraživači koriste tu metodu na testu opterećenja kako bi procenili kinetiku zida DK, a njena disfunkcija čvrsto upućuje na dijagnozu ARVC [41].

### Nuklearna magnetna rezonancija

Nuklearna magnetna rezonancija smatra se zlatnim standardom za neinvazivno postavljanje dijagnoze ARVC. NMR može detektovati masnu infiltraciju ili istanjenje infundibuluma, kao i dijafragmalni zid DK, koji se teško vizualizuje ehokardiografskim pregledom [42]. Takođe, NMR se može koristiti za korelaciju morfoloških nalaza tankog zida ili aortne aneurizme s diskinetičkim segmentima DK putem gradijent eho pulsne sekvence [43]. Pojedini centri kao alternativu NMR koriste specifičnu formu kompjuterizovane tomografije s elektronskim snopom, čime se postiže podjednaka vizualizacija promena kao i magnetnom rezonancijom [44].

### Angiografija desne komore

Pre nego što je ehokardiografija uvršćena u standardne procedure za postavljanje dijagnoze ARVC, ventrikulografija je često korišćena kao pouzdan test za lokalizaciju abnormalnosti kao što su proširenja, dilatacija i disfunkcija DK. Međutim, ehokardiografija se pokazala kao ekvivalentna metoda ventrikulografiji u pogledu kvaliteta slika, ali i kao manje invazivna, jeftinija, dostupnija i lakša za izvođenje, što je tu dijagnostičku metodu skoro u potpunosti potisnulo [45].

### Biopsija miokarda

Zlatni standard u postavljanju dijagnoze ARVC svakako je transmuralna biopsija uzoraka prilikom

obdukcije ili transplantacije srca. Ubraja se u manje senzitivne dijagnostičke testove za ARVC, ali se može primeniti kod svih pacijenata sa sumnjom na ARVC [46]. Međutim, fibromasno tkivo pretežno zahvata slobodni zid DK, a endomiokardne biopsije se po pravilu uzimaju iz interventrikularnog septuma DK. Biopsija slobodnog zida DK smatra se rizičnom jer može prouzrokovati potencijalnu perforaciju i tamponadu, naročito kad je u pitanju istanjeno, fibromasno tkivo [47]. Svega nekoliko studija testiralo je validnost biopsije desnog ventrikularnog septuma. Ukoliko bi se otkrila fibromasna zamena desnog ventrikularnog septum, dijagnoza ARVC je sigurna. U protivnom, uzorak može biti lažnonegativan [47,48]. Na osnovu predloženih histomorfometrijskih kriterijuma za evaluaciju uzoraka biopsije, za postavljanje dijagnoze ARVC neophodno je da bude manje od 45% rezidualnih miocita, više od 40% fibroznog i tri posto masnog tkiva. Senzitivnost tih kriterijuma je 67%, a specifičnost 92% [48].

### Moždani natrijuretски peptid

Proizvodnja moždanog natrijuretskog peptida (BNP) kao odgovora na ARVC predstavlja koristan dijagnostički i prognostički marker. Urađeno je malo studija u kojima je meren nivo tog peptida u cilju razlikovanja ARVC od drugih formi idiopatskih ventrikularnih tahikardija [49]. Nađeno je da je nivo tog peptida u obrnutom odnosu s ejakcionom frakcijom DK, što se može koristiti kao potencijalni metod praćenja progresije ARVC.

### Lečenje

Optimalan način lečenja ARVC je kontroverzan. Postoji više opcija koje obuhvataju antiaritmike, radiofrekventnu ablaciju, implantabilni kardioverter defibrilator, hirurške metode, kao i transplantaciju srca. Ono što je sigurno to je da kada se jednom postavi dijagnoza ARVC, bolesnik se ne sme baviti takmičarskim sportovima ili drugim intenzivnim, napornim fizičkim aktivnostima [2,50].

Antiaritmici – Najveća studija sprovedena na 81 bolesniku otkrila je da je sotalol najefikasniji lek u lečenju ARVC s uspešnošću od 68%, za razliku od amiodarona gde je uspešnost bila 26% [51]. Zaključeno je da ukoliko je terapija sotalolom neuspešna, neophodno je razmišljati o invazivnijem načinu lečenja.

Radiofrekventna kateter ablacija efikasna je za neke pacijente s ventrikularnom tahikardijom refraktarnom na antiaritmike [52]. Iako takav način lečenja može biti efektivan u kratkom periodu, sama procedura povezana je s visokom stopom ponovnog javljanja (kod 40% slučajeva ponovi se za tri godine), što ukazuje na to da je taj način zbrinjavanja ARVC paliativne prirode [53].

Implantabilni kardioverter defibrilator (ICD) – Uloga ICD je da konvertuje ventrikularni flater/fibrilaciju u sinusni ritam. Corrado i saradnici su tokom 48-mesečnog praćenja pacijenata s ugrađenim ICD

dokazali da je 76% pacijenata bilo oslobođeno električnog šoka u slučajevima ventrikularnog flatera/fibrilacije, sa stopom preživljavanja 96% u istom periodu [54]. Ukoliko bismo uzeli u razmatranje da bi svaka epizoda električnog šoka bila praćena smrtnim ishodom, ICD je spasao 20% pacijenata [54,55].

Hirurški pristup lečenju ARVC indikuje odvajanje (disartikulaciju) desne i leve komore, čime se te komore izoluju, što sprečava širenje ventrikularne tahikardije nastale u DK na levu komoru [55]. Taj metod praćen je brzom akutnom dekompenzacijom DK, koja se posle progresivno oporavlja. Međutim, taj metod je praktično napušten uvođenjem kardioverter defibrilatora [56,57].

Indikacije za transplantaciju desne komore još nisu definisane, za razliku od levostrane kardiomiopatije, gde su kriterijumi jasni [58]. S obzirom na to da je desnostrana kardiomiopatija redak nalaz, nepotpuno je znanje o desnom delu srca i plućnoj hemodinamici, naročito tokom aritmogene aktivnosti [59]. Zasad je transplantacija srca krajnji način lečenja ARVC u slučajevima kad postoji obostrana progresivna komorska slabost s porastom broja ventrikularnih tahikardija [60].

### Prevenција iznenadne srčane smrti

Srčani zastoj kod ARVC posledica je kombinacije različitih faktora (osnove same bolesti, provocirajućih faktora, aritmija) te bi trebalo da se preventivne mere usmere upravo na njih.

ICD se ugrađuje kod selektovanih bolesnika koji su u povišenom riziku od ISS. Rezultati studija AVID, Casch, CIDS, MADIT I, MADIT II, SCD HEFT ukazuju na to da je lečenje kardioverter defibrilatorima efikasnije od lečenja antiaritmikima u produženju života [61]. S druge strane, treba razmišljati o eksternoj upotrebi defibrilatora na javnim mestima, kao što su sportski stadioni, aerodromi, škole. Svakako treba uzeti u obzir mogućnost dostupnosti defibrilatora u kućnim uslovima za porodice koje su u riziku.

Svaki napor koji izazove opterećenje i istezanje miokarda DK smatra se potencijalnim okidačem za ISS. Sportska aktivnost pet puta povećava rizik od ISS kod mladih [62]. Stoga je kod osoba s asimptomatskom bolesti ARVC od krucijalnog značaja izbegavanje napora. Skrining pre aktivnog bavljenja sportom, koji je sa sobom doneo sportske diskvalifikacije, pokazao se kao veoma efikasan u sprečavanju ISS. Na osnovu iskustva iz Italije, pre uvođenja obaveznog skrininga, stopa ISS bila je 1/28000, a nakon uvođenja 1/250000 godišnje, uglavnom zbog identifikacije i diskvalifikacije pacijenata sa ARVC [8].

Najbolji način da se spreči ISS od ARVC svakako je radikalna forma koja se može postići na sledeće načine:

Transplantacijom srca u slučajevima refraktarne srčane slabosti i/ili aritmija;

Novom (zasad nepoznatom) terapijom koja bi sprečila apoptozu miocita na molekularnom nivou [63];



Genskom terapijom;  
Genetskim savetovanjem i kontrolom rađanja.

### Zaključak

Aritmogena displazija desne komore jeste entitet koji zaslužuje veliku pažnju naučnoistraživačke jav-

nosti, s obzirom na prognozu i nepostojanje efikasne terapije. Ipak, u ovom je trenutku na raspolaganju niz dijagnostičkih mera za prepoznavanje artimogene ventrikularne kardiomiopatije i snižavanje stope incidencije iznenadna srčana smrt.

### Literatura

1. Corrado D, Basso C, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Heart* 2009;95:766-73.
2. Mezzani A, Agostoni P, Cohen-Solal A, Corrà U, Jegier A, Kouidi E, et al. Standards for the use of cardiopulmonary exercise testing for the functional evaluation of cardiac patients: a report from the Exercise Physiology Section of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009;16(3):249-67.
3. Mazić S, Ilić V, Djelić M, Arandjelović A. Sudden cardiac death in young athletes. *Srp Arh Celok Lek.* 2011;139(5-6):394-401.
4. Popović D, Mazić S, Nesić D, Velkovski S, Stojiljković S, Šćepanović L, i sar. Athlete's heart syndrome. *Srp Arh Celok Lek.* 2007;135(3-4):222-9.
5. Peters S, Peters H, Thierfelder L. Risk stratification of sudden cardiac death and malignant ventricular arrhythmias in right ventricular dysplasia- cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 1999; 71: 243–50.
6. Dalal D, Nasir K, Bomma C, Prakasa K, Tandri H, Piccini J, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: a United States experience. *Circulation* 2005;112:3823-32.
7. Marcus F, Towbin JA, Zareba W, Moss A, Calkins H, Brown M, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy (ARVD/C): a multidisciplinary study: design and protocol. *Circulation.* 2003;107:2975-97.
8. Gemayel C, Pelliccia A, Thompson PD. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1773-81.
9. Szymański P, Klisiewicz A, Hoffman P. ARVC/D task force imaging criteria: it is difficult to get along with the guidelines. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4(6):686.
10. Norman MW, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: perspectives on diseases. *Z Kardiol* 1999;88:550-4.
11. Marcus F, Fontaine G, Guiraudon G, Frank R, Laurenceau JL, Malergue C, et al. Right ventricular dysplasia: a report of 24 adult cases. *Circulation.* 1982;65:384-98.
12. Nava A, Thiene G, Canciani B, Scognamiglio R, Daliento L, Buja GF, et al. Familial occurrence of right ventricular dysplasia: a study involving nine families. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:1222-8.
13. Rampazzo A, Nava A, Danieli GA, Buja G, Daliento L, Fasoli G, et al. The gene for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy maps to chromosome 14q23-q24. *Hum Mol Genet.* 1994;3:959-62.
14. Richardson P, McKenna, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 WHO/ISFC Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93:841-2.
15. O'Donnell D, Cox D, Bourke J, Mitchell L, Furniss S. Clinical and electrophysiological differences between patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia and right ventricular outflow tract. *Eur Heart J.* 2003;24:801-10.
16. Basso C, Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: just a matter of fat? *Cardiovasc Pathol.* 2005, 14:37-41.
17. Tandri H, Saranathan M, Rodriguez ER, et al. Noninvasive detection of myocardial fibrosis in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using delayed-enhancement magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:98-103.
18. Sen-Chowdhry S, Syrris P, McKenna WJ. Genetics of right ventricular cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2005;16:927-35.
19. Protonotarios N, Tsatsopoulou A. Naxos disease and Carvajal syndrome: cardiocutaneous disorders that highlight the pathogenesis and broaden the spectrum of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Cardiovasc Pathol.* 2004;13:185-94.
20. McKoy G, Protonotarios N, Crosby A, Tsatsopoulou A, Anastasakis A, Coonar A, et al. Identification of a deletion in plakoglobin in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy with palmoplantar keratoderma and woolly hair (Naxos disease). *Lancet.* 2000;355:2119-24.
21. Rampazzo A, Nava A, Malacrida S, et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet.* 2002;71:1200-6.
22. Corrado D, Thiene G. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: clinical impact of molecular genetic studies. *Circulation.* 2006;113:1634-7.
23. Thiene G, Nava A, Corrado D, Rossi L, Pennelli N. Right ventricular cardiomyopathy and sudden death in young people. *N Engl J Med.* 1988;318:129-33.
24. Bauce B, Basso C, Rampazzo A, Boffagna G, Daliento L, Frigo G, et al. Clinical profile of four families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy caused by dominant desmoplakin mutations. *Eur Heart J.* 2005;26:1666-75.
25. Boffagna G, Occhi G, Nava A, Vitiello L, Ditadi A, Basso C, et al. Regulatory mutations in transforming growth factor-beta3 gene cause arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy type 1. *Cardiovasc Res.* 2005;65:366-73.
26. Burkett E, Hershberger RE. State of the art: clinical and genetic issues in familial dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:969-81.
27. Sen-Chowdhry S, Lowe MD, Sporton SC, McKenna WJ. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: clinical presentation, diagnosis, and management. *Am J Med.* 2004;117:685-95.
28. Calkins H. Arrhythmogenic right-ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:55-63.
29. Mazić S, Životić-Vanović M, Igrački I, Malićević S, Živanić S, Nešić D, i dr. Beogradski ergometrijski step test

(BEST): novi step test za brzu procenu fizičke sposobnosti. *Nova Sportska Praksa*. 2000;(3-4):54-9.

30. Arandelović A, Pavlović S, Mazić S, Aleksandrić B. Napisana srčana smrt sportista. *Srp Arh Celok Lek*. 2004;132:194-7.

31. Pelliccia A, Corrado D, Bjørnstad HH, Panhuyzen-Goekoop N, Urhausen A, Carre F, et al. Recommendations for participation in competitive sport and leisure-time physical activity in individuals with cardiomyopathies, myocarditis and pericarditis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2006;13(6):876-85.

32. McKenna WJ, Thiene G, Nava A, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Br Heart J* 1994;71:215-8.

33. Corrado D, Fontaine G, Marcus FI, McKenna WJ, Nava A, Thiene G, et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. *Circulation*. 2000;101:E101-E106.

34. Marcus F, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Eur Heart J*. 2010;31:806-14.

35. Marcus F. Prevalence of T-wave inversion beyond V1 in young normal individuals and usefulness for the diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Am J Cardiol*. 2005;95:1070-1.

36. Popović D, Brkić P, Nešić D, Stojiljković S, Šćepanović Lj, Ostojić M. Elektrofiziološke karakteristike sportskog srca. *Med Pregl*. 2007;60(3-4):156-9.

37. Yodogawa K, Morita N, Kobayashi Y, Takayama H, Ohara T, Seino Y, et al. A new approach for the comparison of conduction abnormality between arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia and Brugada syndrome. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2011;16(3):263-9.

38. Nava A, Folino AF, Bauce B, Turrini P, Buja GF, Daliiento L, et al. Signal-averaged electrocardiogram in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and ventricular arrhythmias. *Eur Heart J*. 2000;21(1):58-65.

39. Marcus F, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the task force criteria. *Circulation*. 2010;121(13):1533-41.

40. Gimeno JR, Lacunza J, García-Alberola A, Cerdán MC, Oliva MJ, García-Molina E, et al. Penetrance and risk profile in inherited cardiac diseases studied in a dedicated screening clinic. *Am J Cardiol*. 2009;104(3):406-10.

41. Lindström L, Nylander E, Larsson H, Wranne B. Left ventricular involvement in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a scintigraphic and echocardiographic study. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2005;25(3):171-7.

42. Vermes E, Strohm O, Otmari A, Childs H, Duff H, Friedrich MG. Impact of the revision of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia task force criteria on its prevalence by CMR criteria. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4(3):282-7.

43. Santangeli P, Pieroni M, Pieroni M, Dello Russo A, Casella M, Pelargonio G, et al. Noninvasive diagnosis of electroanatomic abnormalities in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2010;3(6):632-8.

44. Kimura F, Sakai F, Sakomura Y, Fujimura M, Ueno E, Matsuda N, et al. Helical CT features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Radiographics*. 2002;22(5):1111-24.

45. Ector J, Ganame J, van der Merwe N, Adriaenssens B, Pison L, Willems R, et al. Reduced right ventricular ejection fraction in endurance athletes presenting with ventricular

arrhythmias: a quantitative angiographic assessment. *Eur Heart J*. 2007;28(3):345-53.

46. Peters S, Davies MJ, McKenna WJ. Diagnostic value of endomyocardial biopsies of the right ventricular septum in arrhythmias originating from the right ventricle. *Jpn Heart J*. 1996;37:195-202.

47. Paul M, Stypmann J, Gerss J, Wirdeier S, Zumhagen S, Breithardt G, et al. Safety of endomyocardial biopsy in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: a study analyzing 161 diagnostic procedures. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4(10):1142-8.

48. Basso C, Czarnowska E, Della Barbera M, Bauce B, Boffagna G, Wlodarska EK, et al. Ultrastructural evidence of intercalated disc remodelling in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an electron microscopy investigation on endomyocardial biopsies. *Eur Heart J*. 2006;27:1847-54.

49. Matsuo K, Nishikimi T, Yutani C, Kurita T, Shimizu W, Taguchi A, et al. Diagnostic value of plasma levels of brain natriuretic peptide in arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *Circulation*. 1998;98:2433-40.

50. Deyell MW, Andrade JG, McManus BM, Leipsic J. The other side of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Can J Cardiol*. 2011;27(2):263.e13-6.

51. Bomma C, Dalal D, Tandri H, et al. Evolving role of multidetector computed tomography in evaluation of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;100:99-105.

52. Wichter T, Borggrefe M, Haverkamp W, Chen X, Breithardt G. Efficacy of antiarrhythmic drugs in patients with arrhythmogenic right ventricular disease: results in patients with inducible and noninducible ventricular tachycardia. *Circulation*. 1992;86:29-37.

53. Polin GM, Haqqani H, Tzou W, Hutchinson MD, Garcia FC, Callans DJ, et al. Endocardial unipolar voltage mapping to identify epicardial substrate in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Heart Rhythm*. 2011;8(1):76-83.

54. Komura M, et al. Clinical course of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy in the era of implantable cardioverter-defibrillators and radiofrequency catheter ablation. *Int Heart J*. 2010;51(1):34-40.

55. Corrado D, Leoni L, Link MS, Della Bella P, Gaita F, Curnis A, et al. Implantable cardioverter-defibrillator therapy for prevention of sudden death in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation*. 2003;108:3084-91.

56. Wichter T, Paul TM, Eckardt L, et al. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: antiarrhythmic drugs, catheter ablation, or ICD? *Herz*. 2005;30:91-101.

57. Pinamonti B, Dragos AM, Pyxaras SA, Merlo M, Pivetta A, Barbati G. Prognostic predictors in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: results from a 10-year registry. *Eur Heart J*. 2011;32(9):1105-13.

58. Ikari NM, Azeka E, Aiello EVD, Atik E, Barbero-Marcial M, Ebaid M. Uhl's anomaly: differential diagnosis and indication for cardiac transplantation in an infant. *Arq Bras Cardiol*. 2001;77:69-76.

59. Yoda M, Minami K, Fritzsche D, Tendrich G, Schulte-Eistrup S, Koerfer R. Three cases of orthotopic heart transplantation for arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg*. 2005;80(6):2358-60.

60. Gilljam T, Bergh CH. Right ventricular cardiomyopathy: timing of heart transplantation in Uhl's anomaly and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2009;11:106-9.

61. Kovacević DV, Milosavljević AS, Topalov V, Mihajlović B, Sakac D, Kozlovacki Z. Prevention of sudden cardiac death by the implantable cardioverter defibrillator. *Med Pregl.* 2011;64(5-6):291-4.

Rad je primljen 23. I 2012.

Recenziran 4. IV 2012.

Prihvaćen za štampu 31. V 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:396-404.

62. Corrado D, Basso C, Rizzoli G, Schiavon M, Thiene G: Does sports activity enhance the risk of sudden death in adolescents and young adults? *J Am Coll Cardiol.* 2003;42: 1959-63.

63. Yang Z, Bowles NE, Scherer SE, Taylor MD, Kearney DL, Ge S, et al. Desmosomal dysfunction due to mutations in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Circ Res.* 2006;99:646-55.

Medicinski fakultet Novi Sad  
Klinika za stomatologiju Vojvodine  
Odeljenje oralne hirurgije<sup>1</sup>  
Odeljenje stomatološke protetike<sup>2</sup>

Pregledni članak  
Review article  
UDK 616.314-77-089.843  
DOI: 10.2298/MPNS1210405T

## STABILIZACIJA DONJE TOTALNE PROTEZE UPOTREBOM MINIDENTALNIH IMPLANTATA

### STABILISATION OF LOWER DENTURE USING MINI DENTAL IMPLANTS

Ana TADIĆ<sup>1</sup>, Siniša MIRKOVIĆ<sup>1</sup>, Branislava PETRONIJEVIĆ<sup>2</sup> i Milica JEREMIĆ KNEŽEVIĆ<sup>2</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Donja totalna proteza ne nadoknađuje samo izgubljene zube nego mora nadoknaditi i masu potpornih tkiva koja je nestala usled procesa resorpcije, rekonstruisati izvorne odnose u viličnom kompleksu, podupreti okolna meka tkiva koja su izgubila prirodnu potporu i povrh svega biti nenametljiva, diskretna nadoknada izgubljenih funkcija. *Upotreba minimplantatnih sistema.* U slučajevima nepovoljnih anatomskih uslova na raspolaganju su nam mnogobrojni oralno-hirurški preprotetički operativni zahvati, kako na mekim tako i na koštanim tkivima (vestibuloplastika, augmentacija alveolarnog grebena...), koji nam omogućavaju kakvu-takvu korektnu izradu donje totalne proteze. S obzirom na to da su u pitanju osobe starijeg životnog doba, a mnoge od njih imaju i hronična oboljenja – dijabetes melitus, kardiovaskularne tegobe, sistemska oboljenja i druga, takve zahvate treba izbegavati zbog opsežnosti intervencije, mogućih sistemskih komplikacija i dugotrajnosti terapije. **Zaključak.** U novije vreme, kao jedno od mogućih rešenja u cilju prevazilaženja nepovoljnih anatomskih uslova, s veoma dobrim rezultatima stabilizacije i retencije donje totalne proteze, pokazala se primena titanijumskih endosealnih mini-implantata.

**Ključne reči:** Zubni implantati; Zubna proteza sa implantatima; Totalna donja proteza; Endosealna implantacija; Mandibula + hirurgija; Bezuba vilica + hirurgija; Retencija zubne proteze

#### Uvod

Bezubi pacijent je hendikepirana ličnost. On ne može da žvače, loše se hrani, pati od digestivnih poremećaja, loše govori, njegov izgled je naružen, a odnos s okolinom potpuno izmenjen. Ako se uzme u obzir da bezubost stiže u vreme kad su mladost i lepota uglavnom stvar prošlosti, kad su opšte snage organizma popustile, a svako prilagođavanje predstavlja izuzetan napor, dobija se nimalo optimistična slika jednog sindroma koji je izazvan gubitkom prirodnih zuba i njihovih potpornih tkiva.

Donja totalna proteza ne nadoknađuje samo izgubljene zube nego mora nadoknaditi i masu potpornih tkiva koja su nestala usled procesa resorpcije, rekon-

#### Summary

**Introduction.** The role of the total lower denture is not only to replace the missing teeth but also to provide the substitute for a range of supporting tissues which have diminished due to the process of resorption, to re-establish the original relations in the region of jaw complex, to support the surrounding soft tissues which have lost their natural support, and, moreover, to be unobtrusive and discrete substitution of lost functions. *Application of Mini-dental Implants.* If anatomical conditions are unfavorable, there is a wide range of oral-surgical pre-prosthetic procedures which can be performed on both soft tissues and bone structures (vestibuloplasty, alveolar ridge augmentation...) in order to enable proper fabrication of the total lower denture to some extent. Having in mind the old age of the patients, the majority of who suffer from chronic diseases such as diabetes mellitus, cardiovascular problems, systemic diseases etc., these procedures should be avoided because of the extent of the procedure, possible systemic complications and prolonged therapy period. **Conclusion.** Most recently, the application of titanium endosteal mini implants have proved to be one of good solutions in overcoming unfavorable anatomical conditions resulting in stability and retention of total lower dentures.

**Key words:** Dental Implants; Dental Prosthesis, Implant-Supported; Denture, Complete, Lower; Dental Implantation, Endosseous; Mandible + surgery; Jaw, Edentulous + surgery; Dental Prosthesis Retention

struisati izvorne odnose u viličnom kompleksu, podupreti okolna meka tkiva koja su izgubila prirodnu potporu i povrh svega biti nenametljiva, diskretna nadoknada izgubljenih funkcija [1].

Jedan od najvažnijih uslova koji donja totalna proteza mora ispunjavati jeste adekvatna stabilizacija i retencija. Na donju totalnu protezu u ustima, i u mirovanju i u funkciji, deluju sile različitog porekla: jedne u smeru zadržavanja proteze u njenom ležištu, a druge u smeru njenog pomeranja. Faktori koji učestvuju u retenciji i stabilizaciji proteze mogu se podeliti na fizičke i fiziološke. Fiziološki faktori koji doprinose mirnom stajanju proteza u njihovim ležištima uglavnom su mišićne sile obraza, usana i jezika. Njihovo se delovanje naročito ispoljava u funkciji žvakanja i go-

vora, kao i u parafunkcijama. Fiziološkim faktorom može se smatrati i oblik bezubih grebena. Fizički faktori retencije i stabilizacije donje totalne proteze jesu: površinski napon, viskoznost pljuvačke, adhezija i kohezija, ventilni učinak i atmosferski pritisak. Fizičke sile deluju između baze proteze i potpornih tkiva, rubova proteze i okolnih tkiva, modelovanih površina proteze i okolnih tkiva, kao i u tankom sloju pljuvačke koji se nalazi između baze proteze i sluzokože i onom koji oblaže protezu sa svih strana [1].

U pojedinim slučajevima, naročito kod osoba starijeg životnog doba, resorptivne promene posle vađenja zuba utiču na smanjenje visine i širine alveolarnog grebena. S obzirom na to da je potporna površina smanjena, dovodi se u pitanje smanjenje retencije i stabilizacije donje totalne proteze. Dugotrajno nošenje loših proteza ubrzava resorpciju alveolarnog grebena. Kada je alveolarni greben rezidovan, pripoji mišića nalaze se blizu ili na vrhu rezidualnog grebena. Rezidualna mukozna membrana smanjuje se, labiobukalni i lingvalni sulkus takođe, čime se menja odnos pokretne i nepokretne sluzokože. Alveolarni nastavak progresivno se smanjuje, pa je pacijentu pri nošenju proteze narušen govor, žvakanje i udobnost [2,3].

U slučajevima nepovoljnih anatomskih uslova, na raspolaganju nam stoje mnogobrojni oralno-hirurški preprotetski operativni zahvati kako na mekim, tako i na koštanim tkivima (vestibuloplastika, augmentacija alveolarnog grebena...), koji nam omogućavaju kkvu-takvu korektnu izradu donje totalne proteze. S obzirom na to da su u pitanju osobe starijeg životnog doba, a mnoge od njih imaju i hronična oboljenja – dijabetes melitus, kardiovaskularne tegobe, sistemska oboljenja i druga, takve zahvate treba izbegavati zbog opsežnosti intervencije, mogućih sistemskih komplikacija i dugotrajnosti terapije [2,3].

U novije vreme, kao jedno od mogućih rešenja u cilju prevazilaženja nepovoljnih anatomskih uslova, s veoma dobrim rezultatima stabilizacije i retencije donje totalne proteze, pokazala se primena titanijumskih endoosealnih mini-implantata [4].

### Upotreba miniimplantatnih sistema

Makrodizajn implantata određuje mehaničke osobine i sposobnost implantata da optimalno prihvata i distribuira okluzalno opterećenje, dok je mikrodizajn implantata presudan za dinamiku i kvalitet osteo-integrativnog procesa i prirodu veze s okolnim tkivom. Danas su u preko 95% slučajeva u upotrebi endoosealni implantati [4,5].

Mini-implantati spadaju u grupu endoosealnih, titanijumskih, samonarezujućih, jednofaznih implantata. Slični su konvencionalnim implantatima, s tim što su manjih dimenzija, napravljeni od titanijumske legure (nije čist komercijalni titanijum) i uglavnom se koriste za stabilizaciju i retenciju mobilnih protetskih konstrukcija.

Upotreba konvencionalnih implantatnih sistema u cilju stabilizacije i retencije donje totalne proteze, naročito kod osoba starijeg životnog doba, izbegava se

zbog sledećih činjenica: konvencionalni implantati zahtevaju veću količinu raspoložive kosti (visina, širina), u slučajevima nedostatka koštane mase indikovane su obimne augmentacije alveolarnog grebena koje nekad zahtevaju doniranje više mesta radi postizanja adekvatnog volumena kosti, augmentacione procedure produžavaju vreme lečenja, provociraju postoperativni otok i bol, i na kraju, ali ne manje važno, podižu cenu protetske rehabilitacije pacijenata [4,6,7].

### Indikacije za ugradnju mini-implantata:

1. Totalna bezubost donje vilice (nemogućnost implantacije konvencionalnih implantata usled nepovoljnih anatomskih uslova).
2. Totalna bezubost gornje vilice (nepovoljni anatomski uslovi).
3. Bezube osobe starijeg životnog doba (*flapless* tehnika omogućava manju traumu pacijenta i lakši postoperativni tok).
4. Osobe koje ne pristaju na obimnije augmentacione procedure.
5. Pacijenti koji ne žele da čekaju nekoliko meseci nakon ugradnje konvencionalnih implantata.
6. Finansijske prepreke (pacijenti ne mogu sebi da priušte konvencionalne implantate).

### Protokol ugradnje miniimplantata

Primarna prednost ugradnje miniimplantatnih sistema ogleda se u minimalno invazivnoj hirurškoj proceduri, nakon koje se javljaju neznatne postoperativne tegobe. Minimalna hirurška procedura podrazumeva *flapless* tehniku (bez reza), direktno pravljenje ležišta implantata kroz gingivu i kost, uz minimalna oštećenja mekih tkiva alveolarnog grebena. U nekim slučajevima, kao što su koštane egzostoze, neravnomerna resorpcija alveolarnog grebena, greben kao oštrica noža i slično, mora se raditi otvorena tehnika, to jest hirurška incizija s odizanjem mukoperiostalnog režnja. Otvorena, to jest inciziona tehnika komfornija je za hirurga jer obezbeđuje bolju preglednost operativnog polja i lakšu orijentaciju pravca implantacije, ali je veći stres za pacijenta, izraženije su postoperativne tegobe i treba je izbegavati kod osoba starijeg životnog doba [4,8,9].

Sekundarna prednost miniimplantatnih sistema ogleda se u tome što mogu biti imedijatno opterećeni, to jest neposredno nakon njihove ugradnje u koštano tkivo donje vilice, što praktično znači da pacijent u jednoj poseti terapeutu dobija i implantate i implantatno nošenu donju totalnu protezu [8–10].

#### a) Hirurške faze protokola – *flapless* tehnika

1. Upoznavanje pacijenta s implantatnim sistemom.
2. Anamneza, klinički pregled i rendgenska dijagnostika.
3. Postavljanje indikacija, odabir adekvatnih implantata, određivanje tačne lokacije.
4. Dobijanje pismene saglasnosti za operativni zahvat.



**Slika 1.** Preparacija ležišta implantata  
**Fig. 1.** Implant site preparation

5. Lokalna anestezija.

6. Pravljenje ležišta za implantat pilot borerom direktno kroz gingivu i kost do jedne polovine dužine implantata (koristi se fiziodispenzer pri brzini borera od oko hiljadu obrtaja u minuti). U donjoj vilici ugrađuju se četiri mini-implantata na mestima donjih lateralnih sekutića i donjih prvih premolara (**Slika 1**).

7. Vađenje mini-implantata iz sterilnog fabričkog pakovanja i lagano ručno uvrtnanje preko plastične kapice (mini-implantati spadaju u grupu samonarezujućih implantata).

8. Nastavak uvrtnanja pomoću posebnog seta koji u sebi sadrži tri ključa, a svaki od njih proizvodi sve jaču silu uvrtnanja. U slučaju jačeg otpora, napraviti pauzu od dvadesetak sekundi (zbog horizontalnih sila na koštane trabekule) da ne bi bila kompromitovana koštana cirkulacija, a zatim polako nastaviti. Implantat se uvrće dok polirani deo ne dođe do nivoa alveolarnog grebena (**Slika 2**).

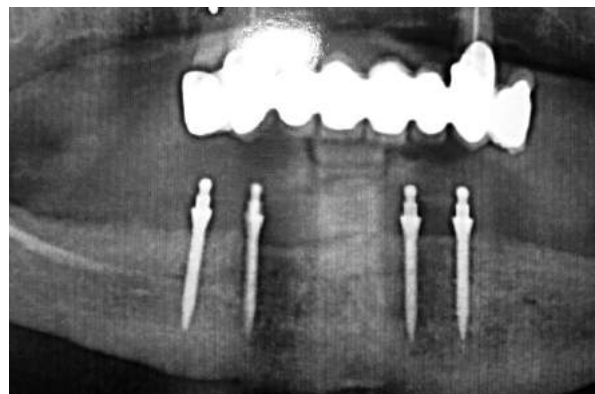
9. Kontrolni rendgenski snimak (**Slika 3**).

Incizionna tehnika razlikuje se od *flapless* tehnike samo po tome što se nakon davanja lokalne anestezije hirurškim skalpelom napravi incizija sredinom alveolarnog grebena, odigne mukoperiostalni režanj i eksponira koštano tkivo. Nakon ugradnje mini-im-



**Slika 2.** Ugrađeni implantati  
**Fig. 2.** Inserted implants

plantata, mukoperiostalni režanj vraća se na mesto i šije pojedinačnim hirurškim šavovima. Kao najsvrshodniji pokazali su se sintetski monofilamentni šavni materijali debljine 4-0 ili 5-0. Konci se skidaju sedmog postoperativnog dana [11,12].



**Slika 3.** Kontrolni OPT snimak  
**Fig. 3.** Control OPT scan

#### *b) Protetske faze protokola*

1. Na vrat ugrađenih implantata navuku se silikonski blokери koji sprečavaju prodor samovezujućeg akrilata ispod glave samog implantata (**Slika 4**).

2. Postavljanje metalnih kapica na ugrađene implantate.

3. Pravljenje ležišta u telu proteze, koja odgovaraju metalnim kavicama.

4. Mešanje samovezujućeg akrilata i njegovo nalivanje u napravljene defekte u telu proteze.

5. Postavljanje proteze s tečnim samovezujućim akrilatom preko metalnih kapica i ugrađenih implantata.

6. Nakon stvrdnjavanja samovezujućeg akrilata, skidanje proteze s implantata pri čemu kapice ostaju u telu proteze (**Slika 5**).

7. Uklanjanje viška akrilata, obrada i poliranje proteze.

8. Predaja proteze pacijentu (**Slika 6**).



**Slika 4.** Postavljene metalne kapice sa silikonskim blokerima  
**Fig. 4.** Positioned metal caps with silicon blockers



**Slika 5.** Definitivna pozicija metalnih kapica u protezi  
**Fig. 5.** Final position of metal caps in lower denture

### Zaključak

Uz dobru dijagnozu, plan terapije, stručnu ugradnju, to jest adekvatno i kvalitetno protetsko rešenje, danas je moguće nadoknaditi nedostajuće zube i pritom maksimalno očuvati okolne meke i koštane strukture. Upotrebom miniimplantatnih sistema, kod bezubih osoba, naročito starijeg životnog doba, moguće je dodatno stabilizovati mo-



**Slika 6.** Konačan izgled pacijenta  
**Fig. 6.** Final appearance of the patient

bilne protetske radove čineći život neuporedivo lakšim i komfornijim. Ako uzmemo u obzir sve prednosti minidentalnih implantata (visok procenat uspešnosti, minimalno invazivne hirurške tehnike, finansijske prednosti, mogućnost imedijatnog opterećenja), može se zaključiti da su miniimplantatni sistemi vrlo uspešno rešenje za bezubu mandibulu.

### Literatura

1. Krstić M, Petrović A, Stanišić-Sinobad D, Stošić Z. Stomatološka protetika: totalna proteza. Beograd: Dečje Novine; 1991.
2. Matić S, Stamatović N. Osnovi oralne implantologije, Beograd: Naučna knjiga; 2008.
3. Jurišić M, Stamenković D, Marković A, Todorović A, Leković V, Dimitrijević B, i dr. Oralna implantologija. Beograd: Naučna knjiga; 2008.
4. Mirković S, Puškar T, Petronijević B, Šarčev I, Bajkin B, Tadić A. Retention of total lower prosthesis using mini dental implants in elderly patients: report on two cases. *Health Med.* 2011;6(4):1444-8.
5. Bulard RA, Vance JB. Multi-clinic evaluation using mini-dental implants for long-term denture stabilization: a preliminary biometric evaluation. *Compend Cont Educ Dent.* 2005;26(12):892-7.
6. Shatkin TE, Shatkin S, Oppenheimer BD, Oppenheimer AJ. Mini dental implants for long-term fixed and removable prosthesis: A retrospective analysis of 2514 implants placed over a five-year period. *Compend Cont Educ Dent.* 2007;28(2):92-9.
7. Singh RD, et al. Management of atrophic mandibular ridge with mini dental implant system. *Nat J Maxillofac Surg* 2010;1(2):176-8.
8. Singh RD, Ram SM, Ramashanker, Mishra NK, Tripathi S. Mini dental implants: a flapless implant surgery for atrophic mandibular ridges. *J Interdiscip Dentistry* 2011;1:129-31.
9. Preoteasa E, Melescanu-Imre M, Preoteasa CT, Marin M, Lerner H. Aspects of oral morphology as decision factors in mini implant supported overdenture. *Rom J Morphol Embryol* 2010;51(2):309-14.
10. Vojvodić D, Zabarević D. Retention of the lower complete dentures with the use of mini dental implants: case report. *Acta Stomatol Croat.* 2008;42(2):178-84.
11. Mirković S, Mirković-Đurđević T. Uticaj hirurškog šavnog materijala na mehanička oštećenja sluzokože usne duplje. *Med Pregl.* 2011;64(3-4):157-60.
12. Mirković S, Puškar T, Petronijević B, Tadić A, Šarčev I, Đurđević Mirković T. Retention of total lower prosthesis using mini dental implants in elderly patients (report on two cases). *Health Med.* 2012;6(4):1444-8.

Rad je primljen 6. XII 2011.

Recenziran 13. XII 2011.

Prihvaćen za štampu 26. I 2012.

BIBLID.0025-8105(2012):LXV:9-10:405-408.

## STRUČNI ČLANCI

### PROFESSIONAL ARTICLES

Medicinski fakultet Novi Sad<sup>1</sup>

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad

Klinika za očne bolesti<sup>2</sup>

Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine Novi Sad<sup>3</sup>

Stručni članak

Professional article

UDK 617.735-053.32

DOI: 10.2298/MPNS12104090

## TESTIRANJE KRITERIJUMA ZA SKRINING PREMATURNE RETINOPATIJE

### TESTS OF SCREENING CRITERIA FOR RETINOPATHY OF PREMATURITY

Maja OLUJIĆ<sup>1</sup>, Ana OROS<sup>2</sup>, Aleksandra BREGUN DORONJSKI<sup>3</sup> i Gordana VELISAVLJEV FILIPOVIĆ<sup>3</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Prematurna retinopatija je oboljenje oka, odnosno krvnih sudova retine, i javlja se isključivo kod prevremeno rođene dece. Za sprečavanje nastanka tog oboljenja veoma je važan nivo razvoja neonatalne službe, kao i mogućnost sprovođenja skrininga i lečenja tih pacijenata. Kriterijume za skrining odredila je Američka akademija oftalmologa i podrazumevaju telesnu masu  $\leq 2000$  grama, nedelju gestacije  $\leq 37$  nedelja i primenu terapije kiseonikom, s tim što se skrining kriterijumi mogu prilagoditi uslovima svake zemlje. Cilj ovog rada bio je da se ispituju mogućnosti menjanja kriterijuma za skrining prematurne retinopatije. **Materijal i metode.** Prema kriterijumima skrininga za retinopatiju prematuriteta, u istraživanju je učestvovalo 191 prevremeno rođeno dete, a ona su rođena u periodu od 1. januara 2007. do 31. decembra 2008. godine i lečena su u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine. **Rezultati.** Primenjivani su različiti inkluzioni kriterijumi telesne mase i gestacijske starosti za skrining na prematurnu retinopatiju i ispitivane su obuhvatnosti uzorka usled primene određenih skrining kriterijuma. Rezultat istraživanja je da uz primenjene skrining kriterijume 37/2000 nije bilo nijedno slepo prevremeno rođeno dete. **Diskusija.** Velike migracije stanovništva, kao i velike amplitude karakteristika prematurusa uz multifaktornost udruženih bolesti, a ne samo prematurne retinopatije, upozoravaju nas na veliku opreznost. **Zaključak.** Iako smo u istraživanju dobili da možemo pomeriti granice skrininga, i dalje ćemo ostati na širokim skrining kriterijumima. **KLjučne reči:** Infant, prematurus; Prematurna retinopatija; Skrining + standardi; Skrining + trendovi; Slepilo; Neonatalna intenzivna nega; Porodajna težina; Gestacijska starost; Faktori rizika; Krvni sudovi retine; Kiseonik + terapijska primena

#### Uvod

Prematurna retinopatija (ROP) jeste oboljenje oka, odnosno krvnih sudova retine, i javlja se isključivo kod prevremeno rođene dece [1–3].

#### Summary

**Introduction.** Retinopathy of prematurity is a disease of the eye, i.e. the retinal blood vessels, which occurs exclusively in premature infants. The level of blindness in one country depends on the level of development of neonatal care and the opportunities to implement screening. The aim of this study was to examine the possibilities of changing screening criteria, provided that not a single child was left out from the survey. **Material and Methods.** A two-year prospective study, which was carried out in the period from January 1st 2007 to December 31st 2008, included 191 premature infants who were treated at the Institute for Child and Youth Healthcare of Vojvodina. **Results.** Different inclusion criteria regarding body mass and gestational age were applied for screening retinopathy of prematurity and we assessed the coverage of the sample if certain screening criteria were applied. According to the results of the research, when the applied screening criterion was 37/2000, there was not a single case of a blind, prematurely born baby. **Discussion.** Great migrations of population as well as big differences in characteristics of premature infants together with underlying multi-factor diseases besides retinopathy of prematurity send a warning signal to be very cautious. **Conclusion.** Although this study has given ground to shift the limits of screening, we will adhere to broad screening criteria.

**Key words:** Infant, Premature; Retinopathy of Prematurity; Mass Screening + standards; Mass Screening + trends; Blindness; Intensive Care, Neonatal; Birth Weight; Gestational Age; Risk Factors; Retinal Vessels; Oxygen + therapeutic use

Ovo je oboljenje prvi put opisao Terry kao retrolentalnu fibroplaziju. Primećeno je da se javlja isključivo kod prevremeno rođene dece. Za glavnog uzročnika tog oboljenja godinama se smatrao kiseonik, pa je ono nazivano „kiseonično slepilo”. Kiseonik može biti faktor rizika, a takođe i razvijenost neonatalne



**Skraćenice**

ROP	– prematurna retinopatija
NG	– nedelja gestacije
ICROP	– <i>International Classification for Retinopathy of Prematurity</i>
IZZDIOV	– Institut za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine

službe i uslovi u njoj, ali je najvažniji momenat kad nastaje to oboljenje. Ukoliko je razvoj krvnih sudova došao do kraja, krvna mreža retine potpuno je razvijena i nema mogućnosti za razvoj premature retinopatije. Međutim, kod prevremeno rođenog deteta krvni sudovi nisu u potpunosti razvijeni, oni su vulnerabilniji pa može nastati zastoj u njihovom razvoju ili nagao i nepravilan rast, što za posledicu ima neadekvatan razvoj vida [4–7].

Na osnovu tih istraživanja, 1984. godine postignut je konsenzus o kriterijumima za skrining. Prema Američkoj akademiji, ti kriterijumi podrazumevaju telesnu masu (TM)  $\leq 2\ 000$  grama, nedelju gestacije (NG)  $\leq 37$  nedelja i primenu terapije kiseonikom. Pregledi se ponavljaju u periodu 7–14 dana, što zavisi od stanja razvoja i težine samog oboljenja, pa sve do potpunog razvoja i rasta krvnih sudova mrežnjače, uz spremnost za aktivno lečenje ukoliko to njihovo stanje zahteva, a s ciljem da se spreči slepilo [8–10].

Razvojem jedinstvene anatomske klasifikacije, Međunarodna klasifikacija premature retinopatije – *International Classification for Retinopathy of Prematurity* (ICROP), omogućeno je ujednačavanje kriterijuma praćenja i dijagnostike aktivne forme retinopatije, kao i pravovremeno lečenje i praćenje rezultata lečenja.

Ova klasifikacija obuhvata tri parametra: lokalizaciju procesa na retini, koja se imenuje zonom (1,2,3); lučnu proširenost patološki izmenjene vaskularizacije, koja se beleži brojem sati (1–12); ozbiljnost i težinu patološki izmenjene vaskularizacije, koja se imenuje stadijumom (1,2,3,4,5). Kada se tim patološkim promenama pridruže pojačana izvijuganost arterija i proširenje vena, promene se definišu kao znak plus – *plus disease* [11–13].

Postoje i posebni entiteti koji predstavljaju vrlo agresivne oblike oboljenja. To su *aggressive posterior disease*, koji ne odgovaraju nijednom stadijumu ni zoni, odnosno nisu u klasičnoj klasifikaciji. Ti oblici su vrlo brzog, fudroajantnog toka, pa se mora reagovati veoma hitro [14]. Potreba za sprovođenjem skrininga na retinopatiju prematuriteta i time sprečavanja slepila neophodna je u svim zemljama sveta [7,15]. Jedan od glavnih ciljeva Svetske zdravstvene organizacije – WHO, u projektu „Vid za sve do 2020” jeste i sprečavanje preventabilnog slepila [8,16].

Novi Sad je prvi na ovim prostorima koji taj program sprovodi i razvija od 1991. godine, a od početka 2003. godine svoja iskustva, rezultate i rad implementira i u ostale centre Srbije, kao i u okolne države. Zbog razlike u razvijenosti, obučenosti i opremljenosti jedinica neonatološke intenzivne nege po centrima, u Srbiji je prihvaćen veoma širok kriteri-

jum za skrining: gestacijsko doba do 37 nedelja i telesna masa na rođenju do 2 000 grama [17].

Cilj ovog istraživanja je testiranje skrining kriterijuma radi mogućnosti optimiziranja broja pregledane dece, uz sigurnost da se ne propusti nijedan slučaj aktivnog oblika retinopatije.

**Materijal i metode**

Na teritoriji Novog Sada ima u proseku 6 500 porođaja godišnje, a 9–10% novorođenčadi spada u kategoriju prevremeno rođene dece. Prema kriterijumima skrininga za retinopatiju prematuriteta, u istraživanju je učestvovalo 191 prevremeno rođeno dete, a ona su rođena u periodu od 1. januara 2007. do 31. decembra 2008. godine i lečena su u Institutu za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine (IZZDIOV). Ispitanici se uključuju u skrining saglasno protokolu Američke akademije pedijatara, a proširenim prema smernicama Nacionalne grupe za prematuru retinopatiju Srbije.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika su telesna masa novorođenčeta do 2 000 grama, gestacijska starost do 37 nedelja i primena oksigenoterapije. Neophodan je bio pristanak roditelja, odnosno saglasnost za učestvovanje u ovom istraživanju, uz postojeći pristanak za skrining i neophodnu oftalmološku intervenciju. Oksigenoterapija s maksimalnom saturacijom od 92% bila je primenjena kod svih prematurusa.

Vreme započinjanja skrininga zavisi od gestacije na rođenju. Kod prematurusa vrlo niske gestacije prvi pregled radi se nakon tri nedelje postnatalno, ali ne pre njihove zbirno napunjene 30. nedelje gestacije. Deca rođena sa 31 i 32 nedelje gestacije prvi put se pregledaju nakon dve nedelje od rođenja. Deca rođena sa 33 nedelje, ili više, treba da imaju pregled u okviru prve nedelje. Očno dno pregleda se u midriazi (0,5% *cyclopentolat* i 2,5% *phenylephrine*) indirektnim oftalmoskopom i lupom 20 D.

Posle prvog oftalmološkog pregleda izdvajaju se dve grupe pacijenata:

I grupa – Pacijenti s pravilno razvijenim krvnim sudovima mrežnjače u celini. Razvijeni krvni sudovi u celini ne mogu dati uslove za retinopatiju. Tu se oftalmološki skrining završava.

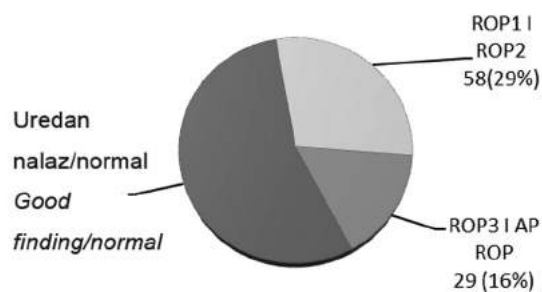
II grupa – Pacijenti koji pripadaju jednoj od grupa ICROP. Kod tih pacijenata krvna mreža retine nije u celosti razvijena. Pregledi se ponavljaju na sedam do četrnaest dana.

Ta grupa dalje se deli na dve podgrupe: podgrupa s neaktivnim i podgrupa s aktivnim oblikom retinopatije. Podgrupu neaktivnog ROP-a čine prematurusi s nižim stadijumima (ROP 1 i ROP 2), koji nisu zahtevali lasersku intervenciju. Oni spontano regrediraju i prate se do potpunog razvoja krvne mreže retine. Drugu podgrupu čine prematurusi s aktivnim ROP-om (ROP 3 i AP ROP), kod kojih je imperativ bila oftalmološka intervencija laserom. Ti pacijenti su nakon intervencije praćeni do stabilizacije retine i uspostavljanja uslova za razvoj vida.

U istraživanju je učestvovao uzorak ispitanika čiji je strukturu činilo 117 (61%) dece muškog pola i 74 (39%) deteta ženskog pola.

### Rezultati

Od sve prevremeno rođene dece koja su 2007–2008. lečena u IZZDIOV, 191 prevremeno rođeno dete ispunjavalo je uslove za skrining na prematuru retinopatiju. Stadijume neaktivnog i aktivnog ROP-a imalo je 87 dece, što čini 45% ispitivanog uzorka.



**Grafikon 1.** Rezultati oftalmoloških pregleda – rezultati skrininga

**Graph 1.** Results of ophthalmologic screening

Od 87 pacijenata niže oblike retinopatije imalo je 58 dece, što čini 29% ispitivanog uzorka. Kod 29 prematurusa, odnosno 16% slučajeva ispitivanog uzorka, pojavila se aktivna forma retinopatije koja je zahtevala hitnu intervenciju laserom. **Grafikon 1** prikazuje rezultate oftalmološkog skrininga.

Analizirani su različiti kriterijumi za mogućnost primenjivanja skrininga, a osnov upoređivanja bili su skrining kriterijumi za telesnu masu i gestacijsku starost. Prvo upoređivanje napravljeno je za vrednost skrining kriterijuma u visokorazvijenim zemljama, gde su ulazni kriterijumi gestacijsko doba od 32 nedelje i telesna masa na rođenju  $\leq 1\,500$  grama. Drugo – rezultati testiranja kriterijuma 32 nedelje i  $\leq 1\,800$  grama, dobijenih ispitivanjem u istoj ustanovi u ranijem periodu (1995–2000). Ispitivano je ponašanje grupe po različitim kriterijumima. Ispitivana je obuhvatnost parametara zadatih rođenjem: telesne mase i nedelje gestacije u uslovima kad u skrining ulaze prematurusi samo ukoliko istovremeno ispunjavaju

vrednosti obaju posmatranih kriterijuma – telesnu masu i nedelju gestacije.

Dalje, kao uslov za skrining postavljaju se pojedinačne vrednosti, odvojeni kriterijumi telesne mase odnosno nedelje gestacije i ispituje se obuhvatnost uzorka pod datim uslovima. Ispituje se rastegljivost skrining uslova i da li je dovoljno da je ispunjen jedan od dva data kriterijuma kako bi prevremeno rođeno dete bilo deo skrininga.

U **Tabeli 1** prikazane su vrednosti dobijene skrining kriterijumima po telesnoj masi i nedelji gestacije. Pri analizi osnovne grupe skrininga, prema kriterijumima  $\leq 37$  NG i  $\leq 2\,000$  grama, bilo je pregledano 191 prevremeno rođeno dete. Prosečna vrednost telesne mase na rođenju jeste  $1\,598 \pm 503$  grama a gestacijske starosti  $31,5 \pm 2,7$  nedelja. Za poimanje obuhvatnosti interesantne su krajnje vrednosti. Zadanjem kriterijuma  $\leq 32$  NG i  $\leq 1\,800$  grama bila bi pregledana 143 deteta. Prosečna telesna masa te grupe jeste  $1\,390 \pm 329$  grama a gestacijska starost  $30,55 \pm 2,26$  nedelja. Ukoliko bismo primenili kriterijum  $\leq 32$  NG i  $\leq 1\,500$  grama na ispitivani uzorak, bilo bi pregledano ukupno 130 ispitanika s prosečnom vrednošću telesne mase  $1\,366 \pm 335$  grama i nedeljom gestacije  $30 \pm 2$ .

Dalje je ispitano ponašanje uzorka pod uslovom da je ispunjen bar jedan od skrining kriterijuma. U **Tabeli 2** prikazuju se karakteristike i obuhvatnost grupe pod uslovom da je kriterijum telesna masa  $\leq 2\,000$ ,  $1\,800$  i  $1\,500$  grama hronološki.

Ako uzmemo u obzir samo telesnu masu do  $2\,000$  grama, tada bi bila pregledana 154 prematurusa s telesnom masom  $1\,415 \pm 319$  grama i gestacijskom starošću  $30,94 \pm 2,56$  nedelja. Pod uslovom da je telesna masa do  $1\,800$  grama, u skriningu bi učestvovalo 130 prematurusa sa srednjom vrednošću telesne mase  $1\,327,46 \pm 266$  grama i gestacijskom starošću  $30,42 \pm 2,32$  nedelje. Ako primenimo kriterijum telesna masa do  $1\,500$  grama, ukupno bi bilo obuhvaćeno 91 dete s prosečnom telesnom masom  $1\,194 \pm 197$  grama i gestacijskom starošću  $29,85 \pm 2,24$  nedelje.

U **Tabeli 3** prikazuju se karakteristike i obuhvatnost grupe pod uslovom da je kriterijum gestacijska starost  $\leq 37$  odnosno  $32$  NG. Ako se kao skrining kriterijum uzme samo gestacijska starost  $\leq 37$  nedelja, tada bi bilo pregledano 188 ispitanika prosečne tele-

**Tabela 1.** Ispitivanje skrining kriterijuma po telesnoj masi i nedelji gestacije

**Table 1.** Screening criteria according to birth weight and weeks of gestation

Kriterijum Criteria	Modus Modus	Medijana Median	Standardna devijacija Standard deviation	Broj slučajeva Number of cases	Srednja vrednost Mean value	Min-Max vrednost Min/Max value
$\leq 37$ i $\leq 2\,000$ po TM	1 230	1 535	502,89	190	1598,45	700–3400
$\leq 37$ i $\leq 2\,000$ po NG	32	32	2,76	190	31,59	25–38
$\leq 32$ i $\leq 1\,800$ po TM	1 230	1 400	329,44	143	1390,52	700–2445
$\leq 32$ i $\leq 1\,800$ po NG	32	31	2,26	143	30,55	25–37
$\leq 32$ i $\leq 1\,500$ po TM	1 230	1 325	334,80	130	1365,88	700–2445
$\leq 32$ i $\leq 1\,500$ po NG	32	30	2,02	130	30,20	25–36

TM – telesna masa/birth weight; NG – nedelja gestacije/week of gestation; Min-Max vrednost/Min-Max value – najniže i najviše vrednosti telesne mase i nedelje gestacije/lowest and highest values of birth weight and week of gestation

**Tabela 2.** Ispitivanje skrining kriterijuma po telesnoj masi  
**Table 2.** Screening criteria according to birth weight

Kriterijum <i>Criteria</i>	Modus <i>Modus</i>	Medijana <i>Median</i>	Standardna devijacija <i>Standard deviation</i>	Broj slučajeva <i>Number of cases</i>	Srednja vrednost <i>Mean value</i>	Min-Max vrednost <i>Min/Max value</i>
≤ 2 000 po TM	1 230	1 420	318,94	154	1414,74	700–1970
≤ 2 000 po NG	29	31	2,56	154	30,94	25–38
≤ 1 800 po TM	1 230	1 325	266,42	130	1327,46	700–1800
≤ 1 800 po NG	29	30	2,32	130	30,42	25–37
≤ 1 500 po TM	1 230	1 230	197,06	91	1194,07	700–1500
≤ 1 500 po NG	29	30	2,24	91	29,85	25–36

TM – telesna masa/*birth weight*; NG – nedelja gestacije/*week of gestation*; Min-Max vrednost/*Min-Max value* – najniže i najviše vrednosti telesne mase i nedelje gestacije/*lowest and highest values of birth weight and week of gestation*

**Tabela 3.** Ispitivanje skrining kriterijuma po nedelji gestacije  
**Table 3.** Screening criteria according to weeks of gestation

Kriterijum <i>Criteria</i>	Modus <i>Modus</i>	Medijana <i>Median</i>	Standardna devijacija <i>Standard deviation</i>	Broj slučajeva <i>Number of cases</i>	Srednja vrednost <i>Mean value</i>	Min-Max vrednost <i>Min/Max value</i>
≤ 37 po NG	32	32	2,69	188	31,53	25–37
≤ 37 po TM	1 230	1 525	504,54	188	1595,13	700–3400
≤ 32 po NG	32	30	1,79	121	29,93	25–32
≤ 32 po TM	1 230	1 330	344,59	121	1370,54	700–2445

TM – telesna masa/*birth weight*; NG – nedelja gestacije/*week of gestation*; Min-Max vrednost/*Min-Max value* – najniže i najviše vrednosti telesne mase i nedelje gestacije/*lowest and highest value of birth weight and week of gestation*

sne mase  $1\,595 \pm 504$  grama i gestacijske starosti  $31,53 \pm 2,69$  nedelja. Pod skrining kriterijumom za gestacijsku starost do 32 nedelje, a ne uzimajući u obzir vrednosti telesne mase, bio bi pregledan 121 ispitanik. Prosečna telesna masa tih ispitanika je  $1\,370 \pm 345$  grama, dok je gestacijska starost iznosila  $29,93 \pm 1,79$  nedelja.

### Diskusija

Strategija skrininga premature retinopatije jeste da se pri pregledima očnog dna prematurusa primete nepravilnosti u razvoju krvne mreže kako bi se otkrio aktivni oblik premature retinopatije i pravovremenim lečenjem sprečio njen dalji razvoj. Oftalmološkim pregledima prevremeno rođene dece i pravovremenim tretmanom znatno se redukuje slepilo i oštećenje vida takve dece, odnosno obezbeđuju se i uspostavljaju uslovi za razvoj dobre vidne funkcije.

Postavljanje i striktno sprovođenje skrininga i tretmana predstavlja složen proces, a neophodnost njegovog sprovođenja jeste imperativ. Skrining kriterijume određuju neonatolozi. Takođe, uz postavljen kriterijume, uvek se može dodati svaka rizična beba zbog sumacije teškog stanja [11,18, 19].

Od sve prevremeno rođene dece u Novom Sadu, njih 3% bilo je deo skrininga, što odgovara svetskom nivou. Od svih prematurusa koji su ušli u skrining, 45% imalo je neki od oblika ROP-a, dok je 55% dece imalo u potpunosti razvijenu krvnu mrežu retine. Pokušavamo da sužavanjem kriterijuma skrininga smanjimo broj nepotrebnih pregleda, a da pritom ne propustimo nijedan slučaj aktivnog oblika ROP-a [13,20–27].

Mi testiramo materijal i metode za datu populaciju, odnosno analiziramo ulazne kriterijume. Dosađnji kriterijumi 37/2000 mogu se pomeriti k nižim vrednostima bez bojazni da će se propustiti aktivni oblici ROP-a. Znači, poštujući skrining kriterijume 37/2000, pregledano je 191 dete. Zbog težine stanja bilo je neophodno pregledati i jedno dete 36/2800. To je slučaj iz grupe sa ROP-om, ali iz grupe neaktivnog ROP-a, stadijum ROP 1. Vrednosti obeležja mase i gestacije s takvim stadijumom retinopatije grupišu se ispod vrednosti 32 nedelje i 2 010 grama.

Redukovanjem postojećeg kriterijuma sa 37 nedelja gestacije i 2 000 g telesne mase na rođenju na nivo kriterijuma 35 nedelja gestacije i 2 000 grama, ne bi bio propušten nijedan slučaj aktivnog ROP-a. Primenom tog kriterijuma, od datog ispitivanog uzorka bilo bi pregledano 158 dece odnosno 33 deteta manje.

Statističko grupisanje karakteristika telesne mase i nedelje gestacije počinje oko 33/2010. Ukoliko bi se taj kriterijum primenio na celokupan uzorak, bilo bi pregledano 139 dece odnosno 52 deteta manje. Međutim, u skupu nepregledane dece u okviru tog statistički dobijenog kriterijuma ne bi bilo pregledano jedno dete s aktivnim oblikom retinopatije (ROP 3) i devetoro dece s nižim, neaktivnim oblikom retinopatije. Statistička vrednost jeste pokazatelj mase, a ne individue, pri čemu treba istaći da skrining mora obuhvatiti svaku individuu s postojanjem rizika.

Ukoliko bi se primenio kriterijum koji je dobijen kao skrining kriterijum u ranijem istraživanju u istoj ustanovi, gestacijsko doba ≤ 32 NG i telesna masa na rođenju ≤ 1 800 grama, bilo bi pregledano 47 dece manje. Među decom koja nisu pregledana, što znači da tako ne bi bio otkriven aktivni oblik retinopatije,

bila bi dva slučaja, jedan ROP 3 i jedan agresivni oblik retinopatije. To ukazuje na fluentnost uzorka, i dalje podržava primenu širih kriterijuma. Ukoliko bi se primenjivali skrining kriterijumi 32 NG i 1 500 grama na osnovni uzorak, bilo bi pregledano 131 dete odnosno 60 pacijenata manje nego u celokupnom uzorku. Tako bi iz skrininga bilo propušteno devet slučajeva s aktivnim stadijumom retinopatije, koja zahteva lasersku intervenciju. Bez intervencije laserom, aktivni stadijumi progrediraju u najviše, gde je kompromitovana funkcija vida te bi takva deca pripala kategoriji slepe dece. Po tim kriterijumima, u pregledu bi bila propuštena dva pacijenta s aktivnim oblikom ROP-a.

Karakteristike pacijenata s aktivnim oblikom ROP-a jesu da je vrednost Apgar skora 6/8 odnosno 7/8 i da su bili na oksigenoterapiji pet odnosno osam dana. Kao što vidimo, više dana oksigenoterapije, kao i niske vrednosti Apgar skora nisu karakteristike za ta dva deteta s aktivnim oblikom ROP-a. Neki drugi faktori ili oboljenja uticali su na pojavu aktivnih formi ROP-a [30,31].

Kriterijum  $\leq 32$  NG i  $\leq 1\ 500$  grama jeste skrining kriterijum za visokorazvijene zemlje. Naš je cilj da mu se što više približimo, ali da ne propustimo nijedan slučaj aktivnog oblika ROP-a. Najmanje vrednosti telesne mase su 700 grama i gestacijska starost 25 nedelja, dok su maksimalne vrednosti telesne mase i nedelje gestacije u toj grupi 2 445 grama odnosno 36 NG.

Ukoliko bismo kriterijume skrininga posmatrali izolovano, odnosno samo telesnu masu do 2 000 grama, bez obzira na vrednosti gestacijske starosti, bila bi pregledana 154 deteta, a jedno dete s aktivnim oblikom ROP-a ne bi bilo pregledano. Pod uslovom kriterijuma telesne mase  $\leq 1\ 800$  grama, bilo bi pregledano 60 ispitanika manje, a propuštena tri aktivna oblika ROP-a. Uz najnižu vrednost kriterijuma telesne mase  $\leq 1\ 500$  grama, bilo bi pregledano 91 dete, ali bi bilo propušteno pet pacijenata manje s aktivnim oblikom ROP-a.

Posmatrajući sada samo gestacijsku starost  $\leq 37$  NG kao uslov skrining kriterijuma, bez obzira na

vrednosti telesne mase, bila bi pregledana sva prevremeno rođena deca koja su ušla u skrining.

Pod uslovom  $\leq 32$  nedelje gestacije, bilo bi pregledano 70 pacijenata manje, uz tri propuštena slučaja.

Analizirajući pojedinačne kriterijume, dobijamo osetljivost grupe. Manji je broj propuštenih slučajeva po nedelji gestacije, kao i manje gubljenje slučajeva. Dakle, kriterijum nedelja gestacije manje redukuje broj prevremeno rođene dece obuhvaćene skriningom.

Nameće se zaključak da je kriterijum telesna masa rizičniji. Propuštenost pacijenata s aktivnim formama ROP-a i kod ovako relativno širokih skrining kriterijuma ukazuje na to da stratifikacija nije uska, odnosno ukazuje na veliku heterogenost grupe s aktivnim ROP-om. Kao što je pokazano na datom uzorku odnosno na teritoriji Vojvodine, kriterijumi skrininga mogu se pomeriti k nižim vrednostima za telesnu masu i gestacijsku starost sa sigurnošću da se ne propusti nijedan slučaj aktivnog oblika ROP-a.

Promena skrining kriterijuma mnogo bi dece poštedela pregleda. To saznanje veoma je važno jer se u toku skrininga svako dete pregleda više puta, ponekad bude čak i osam ili deset pregleda sve do potpunog razvoja krvne mreže retine, odnosno do regresije patološke neovaskularizacije i stabilizacije razvoja krvne mreže. Pregledi se nastavljaju, a završavaju se onim koji se obavi mesec dana nakon potpunog razvoja i stabilizacije vaskularizacije.

## Zaključak

Rezultat istraživanja je da uz primenjene skrining kriterijume 37/2000 nismo imali nijedno slepo prevremeno rođeno dete.

Velike migracije stanovništva, kao i velike amplitude karakteristika prematurusa uz multifaktornost udruženih bolesti, a ne samo prematurne retinopatije, upozoravaju nas na veliku opreznost. Iako smo u istraživanju dobili da možemo pomeriti granice skrininga, i dalje ćemo ostati na širokim skrining kriterijumima.

## Literatura

1. Phelps DL. Retinopathy of prematurity: history, classification, and pathophysiology. *Neo Rev* 2001;2(7):153-66.
2. Anderson CG, Benitz WE, Madan A. Retinopathy of prematurity and pulse oximetry: a national survey of recent practices. *J Perinatol* 2004;24:164-8.
3. Sinha SK, Tin W. The Controversies surrounding oxygen therapy in neonatal intensive care units. *Curr Opin Pediatr*. 2003;15:161-5.
4. An International Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. The international classification of retinopathy of prematurity revisited. *Arch Ophthalmol* 2005;123:991-9.
5. Early treatment for retinopathy of prematurity cooperative group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of early treatment for retinopathy of prematurity randomised trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121(12):1684-94.
6. National Eye Institute. Retinopathy of prematurity. Bethesda: NEI; 2004.
7. UNICEF. State of the World's children 2003. New York: UNICEF; 2003.
8. Gilbert CE, Foster A. Childhood blindness in context of VISION 2020: the right to sight. *Bull WHO*. 2001;79:227-32.
9. Oros A. Značaj skrininga prematurne retinopatije: klinički seminari. Beograd: Institut za neonatologiju; 2006. str. 29-41.
10. Lee SK, Normand C, McMillan D, et al. Evidence for changing guidelines for routine screening for retinopathy of prematurity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:387-95.
11. American Academy of Pediatrics, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus, American Academy of Ophthalmology. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2001;108:809-11.

12. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. Characteristics of infants with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics* 2005;115(5):518-25.

13. Section on Ophthalmology; American Academy of Pediatrics; American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Screening examination of premature infants for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2006;117:572-6.

14. Reynolds JD, Dobson V, Quinn GE, et al. Evidence-based screening criteria for retinopathy of prematurity: natural history data from the CRYO-ROP and LIGHT-ROP studies. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:1470-6.

15. Reynolds J. The management of retinopathy of prematurity. *Pediatr Drugs* 2001;3:263-72.

16. Saugstad OD. Oxygen for newborns: how much is too much? *J Perinatol* 2005;25:S45-6.

17. Oros A. Prematurna retinopatija. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2003.

18. Lee SK, Normand C, McMillan D, et al. Evidence for changing guidelines for routine screening for retinopathy of prematurity. *Arch Pediatr. Adolesc Med*. 2001;155:387-95.

19. Kumar H, Nainiwal S, Singha U, et al. Stress induced by screening for retinopathy of prematurity. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2002;39:349-50.

20. Clare G. Retinopathy of prematurity: a global perspective of the epidemics, population of babies at risk and implications for control. *Early Hum Dev*. 2008;84(2):77-82.

21. Gilbert C, Fielder A, Gordillo L, et al. Characteristics of infants with low, moderate, and high levels of development: implications for screening programs. *Pediatrics*. 2005;115(5):518-25.

22. Chow LC, Wright KW, Sola A. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003;111(2):339-45.

23. Olujic M, Oros A, Bregun-Doronjski A, Velisavljev-Filipovic G. Factors given by birth and oxygenotherapy in relation to development of retinopathy of prematurity. *Med Pregl*. 2012;65(7-8):326-30.

24. Andruscavage L, Weissgold DJ. Screening for retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1127-30.

25. Brennan R, Gnanaraj L, Cottrell DG. Retinopathy of prematurity in practice. Screening for threshold disease. *Eye*. 2005;17:183-8.

26. Spasojevic S, Stojanovic V, Savić R, Doronjski A. Intrakranijalno krvarenje i transport „k sebi” prevremeno rođenog deteta. *Med Pregl*. 2010;63(7-8):454-8.

27. Kemper AR, Wallace DK, Quinn GE. Systematic review of digital imaging screening strategies for retinopathy of prematurity. *Pediatrics*. 2008;122(4):825-30.

Rad je primljen 23. XII 2011.

Recenziran 27. XII 2011.

Prihvaćen za štampu 26. I 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:409-414.

Institut za javno zdravlje Kragujevac<sup>1</sup>  
Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu<sup>2</sup>  
Dom zdravlja Kragujevac<sup>3</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
UDK 616.89-008.441.44-055  
DOI: 10.2298/MPNS1210415K

## POL KAO FAKTOR SUICIDNOG RIZIKA

### SEX AS SUICIDAL RISK FACTOR

Sanja KOCIĆ<sup>1,2</sup>, Snežana RADOVANOVIĆ<sup>1,2</sup>, Dragan VASILJEVIĆ<sup>1,2</sup>,  
Mirjana MILOSAVLJEVIĆ<sup>1,2</sup>, Gordana ĐORĐEVIĆ<sup>1,2</sup> i Sandra ŽIVANOVIĆ<sup>3</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** U svim sredinama stope suicida su dva do četiri puta više kod muškaraca nego kod žena. Među mogućim objašnjenjima tog „gender paradoksa“ istraživači navode različite faktore. Ističu naglašeniju impulsivnost muškaraca i češći izbor efikasnijih (letalnijih) metoda pri pokušaju suicida. Cilj istraživanja bio je da sagleda pol u korelaciji s ostalim faktorima suicidnog rizika. **Materijal i metode.** Jedinice posmatranja bile su osobe koje su u periodu 1996–2001. godine na teritoriji grada Kragujevca izvršile suicid. U istraživanju su korišćeni podaci iz dokumentacije s uvidaja Ministarstva unutrašnjih poslova Srbije, sekretarijata u Kragujevcu, s mesta događaja suicida, kao i medicinska dokumentacija i evidencija Psihijatrijske klinike Kliničkog centra Kragujevac. Izvori podataka za vremenska stanja jesu izveštaji meteorološke stanice. **Rezultati.** U analiziranom periodu 1996–2001. godine na teritoriji grada Kragujevca izvršen je 121 suicid. Struktura po polu pokazala je da je među suicidantima bilo više muškaraca (78,5%) nego žena (21,5%) (odnos 3,7 : 1 u korist muškaraca), ( $\chi^2 = 39,347$ ;  $p < 0,01$ ). U pogledu bolesti koja je prethodila suicidu, kod žena je to bilo čisto psihičko oboljenje u 65,3% a kod muškaraca je bila kombinacija psihičkih oboljenja i bolesti zavisnosti u 50,5% slučajeva. Najčešći način izvršenja samoubistva bilo je vešanje, kod 57,9% muškaraca i 65,4% žena, a dom je izabran kao mesto izvršenja suicida kod 49,5% muškaraca i 42,3% žena. I muškarci (75,8%) i žene (88,4%) imali su poremećaj ponašanja pre suicida ( $p < 0,01$ ). Dominantan motiv suicida kod 17,9% muškaraca bila je bolest, a kod žena porodični problemi u 11,5% slučajeva ( $p < 0,01$ ). **Zaključak.** U odnosu na moguću povezanost pola sa suicidom rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da postoje bitne razlike između muškaraca i žena u odnosu na presuicidno ponašanje, motiv izvršenja i učestalost suicida ( $p < 0,05$ ).

**Ključne reči:** Pol kao faktor; Muško; Žensko; Faktori rizika; Suicid; uicidne ideje; Pokušaj suicida

#### Uvod

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO), u poslednjih pola veka stopa samoubistava svetskog stanovništva povećana je za 60% i trenutno iznosi oko 16 na 100 000. Početkom 2000-

#### Summary

**Introduction.** The rates of suicide are two to three times higher in men than in women in all communities. This “gender paradox” can be explained by various factors, such as more impulsive nature of men and their choice of more efficient (more lethal) methods to commit suicide. This study was aimed at finding the correlation between the gender and other suicidal factors. **Material and Methods.** The study sample consisted of persons who committed suicide on the territory of Kragujevac in the period from 1996 to 2001. This study was based on the records kept by the Ministry of the Interior as well as by the Psychiatric Clinic of the Clinical Centre “Kragujevac”. Data for weather were obtained from the Serbian Meteorological Institute reports. **Results.** During the analyzed period 121 suicides were committed on the territory of Kragujevac. The gender structure showed that within persons who committed suicide there were 78.5% men and 21.5% women ( $p < 0.01$ ). As for diseases which had existed before suicide, women suffered from the underlying psychic disorder in 65.3%, while 50.5% of men had both a psychic disorder and addiction problem. Hanging was the most frequently used method by both men and women (57.9% and 65.4%, respectively); and home was chosen as the place to commit suicide by 49.5% men and 42.3% women. Both men and women had a behaviour disorder before suicide, in 75.8% and 88.4% of the cases, respectively, ( $p < 0.01$ ). The dominating motive was a disease in 17.9% of men, whereas family problems prevailed in 11.5% of women ( $p < 0.01$ ). **Conclusion.** There is a statistically important difference between men and women considering pre-suicidal behaviour, suicidal motive and suicidal frequency.

**Key words:** Sex Factors; Male; Female; Risk Factors; Suicide; Suicidal Ideation; Suicide, Attempted

ih, u svetu je usled samoubistva godišnje umiralo gotovo milion osoba [1].

U svim sredinama, generalno, stope suicida (u svim starosnim grupama) više su dva do četiri puta kod muškaraca nego kod žena [2], s izuzetkom nekih zemalja na Istoku (vrlo je izrazit primer Kine) [3].

Razmišljanja o suicidu, kao i pokušaji, znatno su češći među ženama [4,5], a veća je i incidencija i prevalencija afektivnih poremećaja koji su jedan od glavnih rizika za suicid [5]. Među mogućim objašnjenjima ovog „gender paradoksa” istraživači i kliničari navode različite faktore. Ističu naglašeniju impulsivnost muškaraca i češći izbor efikasnijih (letalnijih) metoda pri pokušaju suicida [6,7]. Faktori koji znatno povećavaju rizik od suicida zastupljeni su u većoj meri kod muškaraca. Pre svega, u pitanju je zloupotreba psihoaktivnih supstancija, naročito alkohola [8,9], kao i udruženost afektivnih poremećaja sa zloupotrebom tih supstancija. Muškarci, takođe, snažnije reaguju na promenu socijalno-ekonomskih uslova. Ekonomski stresori u vezi sa zaposlenošću, visinom zarade i imovinom imaju bitniji uticaj na suicid muškaraca nego žena [10,11]. Razlozi za manju rasprostranjenost suicida među ženama pronalaze se i u njihovim specifičnim osobinama. Muškarci, iako osetljiviji na posledice prekida bitnih odnosa i ostale stresove, visoko vrednuju nezavisnost i odlučnost, a ispoljavanje potrebe za pomoću ocenjuju kao slabost i izbegavaju je. Žene, međutim, visoko vrednuju međuzavisnost, rado se savetuju s prijateljima i prihvataju pomoć. One u većoj meri donose odluke u zavisnosti od relacijskog konteksta, pri razmatranju uzimaju u obzir mnoge faktore i osećaju se slobodnije da razmene mišljenja s drugima. Te specifične osobine doprinose zaštiti od suicida. Iz istih razloga, žene pokazuju i veću spremnost da se obrate lekaru u vezi s problemima s mentalnim zdravljem, lakše verbalizuju probleme i spremne su na to da emotivna iskustva podele s drugima, što olakšava detekciju i tretman psihijatrijskih poremećaja i time doprinosi smanjenju rizika od suicida [11]. Žene, naime, dvostruko češće obolevaju od depresivnog poremećaja, koji stoji u osnovi skoro polovine izvršenih suicida [5]. Cilj istraživanja je bio da sagleda pol u korelaciji s ostalim faktorima suicidalnog rizika.

### Materijal i metode

Jedinice posmatranja su osobe koje su u periodu 1996–2001. godine na teritoriji grada Kragujevca izvršile suicid. Rađen je kompletan popis svih suicidantata.

U istraživanju su korišćeni podaci iz dokumentacije s uviđaja Ministarstva unutrašnjih poslova Srbije, sekretarijata u Kragujevcu, s mesta događaja suicida, kao i medicinska dokumentacija i evidencija Psihijatrijske klinike Kliničkog centra Kragujevac. Izvori podataka za vremenska stanja jesu „sinoptički” izveštaji meteorološke stanice. Nakon prikupljanja, podaci su obrađeni u statističkom paketu *SPSS for Windows*, a od statističkih testova korišćeni su  $\chi^2$  test, univarijantna regresivna analiza, kao i model multiple regresivne analize.

### Rezultati

U analiziranom periodu 1996–2001. godine na teritoriji grada Kragujevca izvršen je 121 suicid.

Struktura po polu pokazala je da je među suicidantima bilo više muškaraca (78,5%) nego žena (21,5%) (odnos 3,7 : 1 u korist muškaraca), ( $\chi^2 = 39,347$ ;  $p < 0,01$ ).

Prosečna starost svih suicidantata iznosila je 51 godinu (SD = 18,59). Najmlađi suicidant ima 17 a najstariji 91 godinu. Prosečna starost muškaraca koji su izvršili suicid je 50,05 godina (SD = 19,31), dok je prosečna starost žena 53 godine (SD = 15,82). Najmlađi suicidant muškarac imao je 17 godina a žena 23 godine. Najstariji suicidant muškarac imao je 91 godinu a žena 80 godina.

Između pola i pripadnosti starosnim grupama (15–24, 25–34, 35–44, 45–54, 65 i više godina) nema statistički značajne razlike u učestalosti suicida ( $\chi^2 = 2,666$ ;  $p > 0,05$ ). U svim dobnim grupama dominiraju osobe muškog pola, mada je ta dominacija najizraženija u dobnj grupi 15–24 godine, a najmanje prisutna u dobnj grupi 35–44 godine.

Ako se analizira struktura suicida po polu u odnosu na godine posmatranja, može se reći da je kroz sve posmatrane godine odnos u korist muškaraca i kreće se od 2,19 : 1 (1996. godine) do 6,35 : 1 (2000. godine) ( $\chi^2 = 3,227$ ;  $p > 0,05$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Struktura po polu u odnosu na godine posmatranja

**Table 1.** Gender structure in relation to the years of observation period

Godine Years	Pol/Gender				Ukupno Total	
	Muškarci/Male broj number	Žene/Female % %	broj number	% %	broj number	% %
1996.	11	68,8	5	31,3	16	100
1997.	18	85,7	3	14,3	21	100
1998.	17	73,9	6	26,1	23	100
1999.	14	82,4	3	17,6	17	100
2000.	19	86,4	3	13,6	22	100
2001.	16	72,7	6	27,3	22	100
Ukupno Total	95	78,5	26	21,5	121	100

$\chi^2 = 3,227$ ;  $df = 5$ ;  $p > 0,05$

Od ukupnog broja svih muškaraca suicidantata, nešto je više starosedelaca (55,8%) nego doseljenika (44,2%), što je slučaj i sa ženama, gde ima 57,7% starosedelaca i 42,3% doseljenih. Kako u grupi doseljenih tako i u grupi starosedelaca dominiraju muškarci, ali razlika nije statistički značajna ( $\chi^2 = 0,030$ ;  $p > 0,05$ ).

Analizirajući tip naselja (grad – prigrad – selo) po polu, uočili smo da nema statistički značajne razlike ( $\chi^2 = 4,458$ ;  $p > 0,05$ ). Kod suicidantata muškog i ženskog pola najviše je onih koji žive u užem gradskom jezgru i taj procenat je približan za oba pola (45,3% muškaraca i 46,2% žena). Kod muškaraca je oko 1,6 puta manja učestalost življenja u seoskoj sredini (27,4%) nego u užem gradskom jezgru, dok je kod

žena ta razlika nešto manja (1,5 puta manja), a u procentima iznosi 30,8%. Najmanje suicidanata oba pola živelo je u prigradskim naseljima (18,9% muškaraca i 15,4% žena). Učestalost korišćenja neke ustanove socijalne zaštite (Gerontološkog centra i Zavoda za zbrinjavanje odraslih „Male pčelice”) bila je dvaput veća kod muškog pola (8,4% muškaraca i 3,8% žena). Među korisnicima kolektivnog smeštaja bilo je 3,8% osoba ženskog pola.

Ne postoji bitna razlika između muškaraca i žena u odnosu na zaposlenost. Procenat zaposlenih je približan kod oba pola: 38,7% muškaraca i 34,6% žena ( $\chi^2 = 0,703$ ;  $p > 0,05$ ).

Nema statistički značajne razlike u bračnom statusu suicidanata u odnosu na pol ( $\chi^2 = 10,394$ ;  $p > 0,05$ ). Kod oba pola dominira bračni status oženjen/udata, iako je taj odnos 1,3 : 1 u korist žena (61,5% odnosno 47,4%). Kod muškaraca suicidanata 7,8 puta je više onih koji nisu zasnovali bračnu zajednicu nego kod žena (29,5%, odnosno 3,8%). Učešće razvedenih kod oba pola je približno (4,2% muškaraca i 3,8% žena), dok je status udovac/udovica dvaput učestaliji kod žena (30,8% odnosno 14,7%).

Evidentno je da ne postoji statistički značajna razlika između muškaraca i žena u odnosu na postojanje oboljenja odnosno stanja koje prethodi suicidu ( $\chi^2 = 17,065$ ;  $p > 0,05$ ). Kod žena je najčešće reč o čisto psihičkom oboljenju (65,3%), i to su u 75% slučajeva depresivna stanja, dok su kod muškaraca najučestalije kombinacije psihičkih oboljenja i bolesti zavisnosti (50,5%). Organska oboljenja su kod žena prisutna u 19%, a kod muškaraca u 22,3% slučajeva. Od organiskih oboljenja kod oba pola su najprisutniji maligniteti.

Muškarci su najčešće izvršavali suicid nedeljom (20%), potom slede ostali dani s učestalošću od po 13,7% i petak s najmanjom frekvencijom (11,6%). Suicidni dani za žene prvenstveno su sreda (23,1%) i nedelja (19,2%), slede utorak i četvrtak sa po 15,4% i ponedeljak sa 11,5%. Petak i subota su dani kada žene rede izvršavaju suicide – 7,7% ( $\chi^2 = 2,186$ ;  $p > 0,05$ ).

U odnosu na godišnja doba, žene se najčešće ubijaju zimi (30,8%), a potom slede proleće, leto i jesen sa po 23,1%. Muškarci suicid najčešće izvršavaju leti (27,4%) i u proleće (26,3%), potom zimi (24,2%) i u jesen (22,1%) ( $\chi^2 = 0,577$ ;  $p > 0,05$ ).

Posmatrajući način izvršenja po polu vidimo da je kod žena i kod muškarca najčešći način vešanje (65,4% i 57,9%). Kod muškaraca je na drugom mestu po učestalosti suicid vatrenim oružjem (27,4%), potom skok s visine (6,3%). Na drugom mestu po učestalosti kod žena je suicid skokom s visine (15,4%), zatim vatreno oružje (7,7%). Muškarci se skoro dvaput češće od žena samoubijaju vatrenim oružjem, a žene dva i po puta češće od muškaraca izvršavaju suicid skokom s visine. Ostali načini su kod oba pola zastupljeni u znatno manjem procentu ( $\chi^2 = 7,923$ ;  $p > 0,05$ ).

Muškarci i žene najčešće izvršavaju samoubistvo u sopstvenoj kući ili stanu (49,5% odnosno 42,3%) i blizu kuće (22,1% odnosno 26,9%), a razlika nije statistički značajna ( $\chi^2 = 1,557$ ;  $p > 0,05$ ). Žene skoro dvaput češće od muškaraca izvršavaju samoubistvo na

ostalim javnim mestima (7,7% odnosno 4,2%). U socijalnoj ili zdravstvenoj ustanovi suicid je izvršilo 11,5% žena i 9,5% muškaraca.

Iako između muškaraca i žena nema statistički značajne razlike u nagoveštaju samoubistva ( $\chi^2 = 2,458$ ;  $p > 0,05$ ), preduzimanju mera obezbeđenja ( $\chi^2 = 3,042$ ;  $p > 0,05$ ) i ostavljanju oproštajne poruke ( $\chi^2 = 0,287$ ;  $p > 0,05$ ), žene ipak češće daju nagoveštaj (38,5%) od muškaraca (23,4%), češće preduzimaju mere obezbeđenja (11,5%) od muškaraca (3,2%) i češće ostavljaju oproštajne poruke (19,2%) od muškaraca (14,7%).

Između muškaraca i žena postoji razlika u ponašanju pre suicida (verbalna i fizička agresija, asocijalno ponašanje, početak konzumiranja psihoaktivnih supstancija, prisutne misli koje ranije nisu bile zastupljene),  $\chi^2 = 9,388$ ;  $p < 0,05$ . Pripadnici oba pola pre suicida su se u najvećem broju slučajeva ponašali drugačije (75,8% muškaraca i 88,4% žena). Pol ne utiče na motiv odnosno razlog samoubistva ( $\chi^2 = 5,615$ ;  $p > 0,05$ ). Kod muškaraca kao motivi dominiraju bolest (17,9%) i porodični problemi (14,7%). Slično je i kod žena gde kao motivi dominiraju porodični problemi (11,5%), a potom sledi bolest (7,7%). Žene se oko dvaput češće od muškaraca ubijaju zbog neuzvraćene ljubavi, a muškarci 1,7 puta češće zbog materijalnih problema i dva i po puta češće zbog bolesti od žena. Oko 3,2% muškaraca izvršilo je samoubistvo zbog problema na poslu i u vezi s poslom i isto toliko zbog socijalne neadaptacije (3,2%), dok ti motivi nisu prisutni kod žena. Za velik broj suicidanata (53,7%) motiv nije poznat.

Na osnovu multiple regresivne analize određivani su faktori koji su se statistički značajno razlikovali između polova odnosno bili specifični za ispitanike različitog pola. Pomoću univarijantne regresivne analize ispitivana je značajnost dejstva svakog od faktora ponaosob, ali se pritom nije isključivao uticaj ostalih prisutnih faktora. Faktori koji su se pomoću univarijantne analize pokazali kao značajni ulazili su u multiptli regresivni model, gde je ispitivana nezavisnost uticaja svakog faktora koji se pokazao bitnim. Faktori koji su se u multivarijantnom modelu pokazali kao značajni, bili su faktori specifični za pol ispitanika odnosno po kojima su se ispitanici različitog pola izdvajali bez obzira na prisustvo ostalih faktora. Između polova očekivana je razlika kod sledećih varijabli: mesto rođenja, mesto stanovanja, zaposlenost, bračno stanje, prethodne bolesti, dani u nedelji, godišnje doba kad je izvršeno samoubistvo, način izvršenja i mesto izvršenja samoubistva, nagoveštaj samoubistva, oproštajna poruka, ponašanje pre suicida, strukturi motiva. Kao značajni faktori po kojima su se suicidalne ličnosti suprotnog pola razlikovale, pomoću univarijantne regresivne analize izdvojili su se ponašanje pre suicida i struktura motiva (**Tabela 2**).

## Diskusija

Pol je jedna od karakteristika povezanih s pojavom suicida. Brojne studije pokazuju da su više



**Tabela 2.** Multipla regresivna analiza varijabli posmatrano u odnosu na pol  
**Table 2.** Multivariate regression analysis in relation to gender

Posmatrane varijable <i>Observed variables</i>	Univarijantna regresivna analiza R/ <i>Univariate regression analysis R</i>	Značajnost <i>Significance</i>	Multivarijantna regresivna analiza b/ <i>Multivariate regression analysis b</i>	Značajnost <i>Significance</i>
Mesto rođenja/ <i>Place of birth</i>	0,016	p=0,864	/	/
Mesto stanovanja <i>Place of residence</i>	0,031	p=0,748	/	/
Zaposlenost/ <i>Employment</i>	0,059	p=0,522	/	/
Bračno stanje/ <i>Marital status</i>	0,142	p=0,122	/	/
Bolesti, stanja koja su prethodila suicidu/ <i>Diseases before suicide</i>	0,012	p=0,898	/	/
Dani u nedelji/ <i>Days of week</i>	0,049	p=0,596	/	/
Godišnje doba/ <i>Season</i>	0,038	p=0,678	/	/
Način izvršenja/ <i>Suicide methods</i>	0,019	p=0,835	/	/
Mesto izvršenja/ <i>Place where suicide was committed</i>	0,077	p=0,400	/	/
Nagoveštaj suicida <i>Announcement of suicide</i>	0,143	p=0,119	/	/
Oproštajne poruke <i>Presuicidal messages</i>	0,051	p=0,581	/	/
Ponašanje pre suicida <i>Presuicidal behaviour</i>	0,208	p=0,022	-0,168	0,049
Suicidni motivi/ <i>Suicidal motives</i>	0,184	p=0,044	0,195	0,031

stope suicida, generalno, zabeležene među osobama muškog pola, dok su pokušaji češći kod osoba ženskog pola [2,4–7,12].

Profesor Biro u svojoj knjizi *Samoubistva – psihologija i psihopatologija* razmatra niz faktora suicidalnog rizika u populaciji. Jedno od zapažanja je da muškarci češće uspeavaju da izvrše samoubistvo, a žene češće pokušavaju. Odnos muškaraca prema ženama suicidalnima različit je od zemlje do zemlje. U Poljskoj muškarci pet puta češće „ginu od svoje ruke”, u Finskoj četiri puta. Međutim, iz godine u godinu ta se nesrazmera smanjuje, što se objašnjava činjenicom da žene preuzimaju muške društvene uloge, s istim posledicama [13].

Na Novom Zelandu je 2001. godine, bez obzira na starosno doba, na jedan suicid osobe ženskog pola bilo 3,3 suicida osoba muškog pola. Kod mladih (15–24 godine) ta je razlika izraženija: na svako samoubistvo ženske osobe dolazi 3,7 suicida muškaraca [14]. Na teritoriji grada Niša 2001. godine bilo je 2,6 puta više muškaraca suicidanata nego žena, dok su 2002. suicidi muškaraca bili 3,9 puta učestaliji [15]. Takva distribucija suicida po polu približava se trendu u razvijenim zemljama, gde je učešće muškaraca suicidanata četiri puta veće nego žena [16].

U našem istraživanju, analizirajući strukturu suicida po polu u periodu 1996–2001. godine, muškarci su učestvovali sa 78,5% a žene sa 21,5%, što znači da su muškarci 3,7 puta češće skloni suicidu te je razlika statistički visokoznačajna.

U istraživanju sprovedenom u periodu 1991–1995. godine taj je odnos bio 2,6 : 1 u korist muškaraca [17].

Dominacija muškaraca u izvršenim a žena u pokušanim suicidalima varira od zemlje do zemlje, i kreće se od 1 : 4,7 do 1 : 1,4. Međutim, u poslednje vreme oseća se trend porasta suicida među ženama, koji je karakterističan i za druge zemlje. Mnogi autori to pokušavaju da objasne preko promene u distribuciji socijalnih uloga žena i muškaraca. Preuzimajući sve veći broj „muških” uloga, žene preuzimaju i deo stresa koji je ranije bio „rezervisan samo za muškarce” [13].

Tumačenja tih razlika po polu varirala su od onih koji su uzroke tražili u konstitucionalno-biološkim razlikama između muškaraca i žena preko onih koji su pokušavali da dokažu kako je različit način ekspresije agresije direktna posledica tradicionalno različitog načina vaspitanja za „žensku” i „mušku” ulogu, pa sve do onih koji su se zadovoljili da razliku u fatalnosti objasne upotrebom različitih metoda, bez pretenzije da zadru u suštinu [13].

Kod muškaraca bolesti odnosno stanja koja su prethodila suicidu najčešće su kombinacija psihičkih oboljenja i bolesti zavisnosti, a potom slede organska oboljenja. Kod žena su na prvom mestu psihička oboljenja (dvaput češće nego kod muškaraca), a na drugom mestu, mnogo manje učestala, organska oboljenja [13].

Kao što je prethodno već rečeno, među psihičkim oboljenjima koja su prethodila suicidu (naročito žena) dominira depresija. Iskustva iz literature govore da su muškarci ti kod kojih depresivna stanja najčešće nisu dijagnostikovana, a još ređe lečena. To bi moglo biti objašnjenje na dosad teško objašnjivu paradoksalnu činjenicu da muškarci, iako statistički upola manje pogođeni depresijom nego žene, češće

oduzimaju sebi život nego žene. Pojava učestalijeg „samoubilačkog nagona” kod muškaraca po svemu sudeći može se tumačiti neodgovarajućom dijagnostikom i tretmanom depresivnih stanja koja su i te kako prisutna kod muškaraca. Na muškarce često utiče raspad porodice, tome prateća usamljenost, društvena degradacija i gubitak socijalne funkcije u radnom životu. Poslednji odlučujući faktor često je osećaj bespomoćnosti i očaja, koji može biti početak kliničke depresije i jakog, pogotovo nesavladivog samoubilačkog nagona. U tom procesu hronični stres i osećaj sagorelosti su ti koji posebno muškarce primoravaju da traže spas u alkoholu ili nekom drugom zlu kao načinu „samolečenja”. Alkohol nakratko smanjuje nivo hormona stresa, a takođe smanjuje i stres. Međutim, kod dužeg konzumiranja vodi do smanjenja stresa hormona koji utiče na biološke procese koji brzo vode smanjenju nivoa serotonina i jednoj kliničkoj slici depresije i time u začarani krug [13].

Kapamadžija daje jedan drugi epidemiološki podatak izdvojivši iz svog suicidnog uzorka grupu alkoholičara [18]. Uočio je da se nealkoholičari gotovo uopšte ne razlikuju u odnosu na pol, dok se kod alkoholičara proporcija popela na čitavih 9 : 1 za muškarce. U našem istraživanju nije registrovan nijedan slučaj žene alkoholičara koja je izvršila samoubistvo.

Kalendarske karakteristike suicida (dan u nedelji, godišnje doba i mesec izvršenja suicida) u našem istraživanju nisu bile povezane s polom ( $p > 0,05$ ).

U istraživanjima povezanosti klimatskih varijacija i suicida dalo se zaključiti da se suicidi najčešće dešavaju kad je vreme toplo, stabilno i sunčano, za vreme padavina, oblačnosti, visoke vlažnosti, a najmanje kad postoji pad barometarskog pritiska, pad temperature vazduha i vetar. Muškarci samoubice pokazuju znatnu pozitivnu vezu s indikatorima izloženosti suncu, a negativnu vezu s indikatorima vlažnosti i padavina. Žene samoubice pokazuju manje bitnu povezanost s klimatskim promenama, indikatorima [19].

Ispitivanjem uticaja sezonskih varijacija na nastanak suicida izražen je jasan uticaj godišnjih doba na suicide, s pikom u proleće i leto u odnosu na ostala godišnja doba, što potvrđuje da stopa suicida tokom vremena korespondira sa sezonskim varijacijama. Suicidi u mlađim uzrasnim grupama, kod oba pola, pokazuju manju asimetriju u distribuciji po godišnjim dobima nego u starijim grupama. Takođe, dokazan je veći sezonski uticaj na suicide kod muškaraca nego kod žena [20].

U periodu 1996–2001. godine kao i 1991–1995. godine najučestaliji način izvršenja samoubistva i kod

muškaraca i kod žena jeste vešanje, a mesto izvršenja je u sopstvenoj kući ili stanu [17].

U našem istraživanju žene češće od muškaraca daju nagoveštaje samoubistva, preduzimaju mere obezbeđenja i ostavljaju oproštajne poruke, ali razlika nije statistički značajna.

U istraživanju sprovedenom 1991–1995. godine iznenađujuće je što od ukupnog broja osoba koje su nagovestile samoubistvo većinu čine muškarci, kao i to što su samo muškarci ostavljali za sobom oproštajno pismo [17].

Rezultati našeg istraživanja pokazuju da su se pre suicidnog čina muškarci i žene uglavnom ponašali izmenjeno (verbalna i fizička agresija, asocijalno ponašanje, početak konzumiranja psihoaktivnih supstancija, prisutne misli koje ranije nisu bile zastupljene), a razlika je statistički značajna.

U periodu 1991–1995. godine muškarci su se pre suicida uglavnom ponašali normalno. Nasuprot njima, skoro svaka druga žena se pre suicida ponašala izmenjeno [17].

U našem istraživanju, slični su bili motivi (po zastupljenosti) i kod muškaraca i žena, za razliku od očekivanja. Prva dva mesta po učestalosti pripadala su bolestima i porodičnim problemima (neshvaćenost od ostalih članova porodice, usamljenost u porodičnom miljeu, smrt i bolest člana porodice), na trećem mestu kod muškaraca su materijalni problemi.

U prethodnom petogodišnjem periodu situacija u pogledu vodećih motiva je ista kod oba pola, s tim što su kod žena na trećem mestu materijalni problemi, a kod muškaraca apstinencijalna kriza [17].

## Zaključak

U odnosu na moguću povezanost pola sa suicidom rezultati ovog istraživanja ukazuju na to da postoje bitne razlike između muškaraca i žena. Pomoću univarijantne regresivne analize izdvojili su se ponašanje pre suicida i struktura motiva kao značajni faktori, po kojima su se suicidne ličnosti suprotnog pola razlikovale. Učestalost suicida je veća kod muškaraca. Pripadnici oba pola su se pre suicida u najvećem broju slučajeva ponašali drugačije (verbalna i fizička agresija, asocijalno ponašanje, početak konzumiranja psihoaktivnih supstancija, prisustvo misli koje ranije nisu bile zastupljene). Kod oba pola kao motivi dominiraju bolest i porodični problemi. Žene se češće od muškaraca ubijaju zbog neuzvraćene ljubavi, a muškarci češće zbog materijalnih problema i bolesti.

## Literatura

1. WHO (2007). Suicide prevention (SUPRE): country reports and charts available. Available from: URL:[http://www.who.int/mental\\_health/prevention/suicide/country\\_reports/en/index.html](http://www.who.int/mental_health/prevention/suicide/country_reports/en/index.html)
2. Beautrais AL. Women and suicidal behavior. *Crisis* 2006;27(4):153-6.
3. Sing L. In China, suicide in young women is a problem too. *BMJ* 2000;321:636.
4. Roger D. Stresses on women doctors may cause higher suicide risk. *BMJ* 2001;322:945.
5. Murphy GE. Why women are less likely than men to commit suicide. *Compr Psychiatry* 1998;39(4):165-75.

6. Hawton K, James A. Suicide and deliberate self harm in young people. *BMJ* 2005;330:891-4.

7. Kenneth RC, Yueying Z. State firearm laws and rates of suicide in men and women. *Am J Prev Med* 2003;25(4):320-4.

8. Murphy GE. Psychiatric aspects of suicidal behavior: substance abuse. In: Hawton K, Van Heeringen K. *The international handbook of suicide and attempted suicide*. Chichester: John Wiley & Sons; 2002. p. 135-46.

9. Mayor S. Suicide in young men needs multiagency solutions. *BMJ* 2000;320:1096.

10. Ping Q, Preben BM, Esben A. Gender differences in risk factors for suicide in Denmark. *Br J Psychiatry* 2000;177:546-50.

11. Hawton K. Sex and suicide. *Br J Psychiatry* 2000;177:484-5.

12. Kocić S, Milić Č, Grbić G, i dr. Godine starosti kao faktor rizika od suicida. *Vojnosanit Pregl* 2008;65(5):371-5.

13. Biro M. Faktori suicidnog rizika i mogućnost njihove evaluacije u kriznoj intervenciji (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet; 1981.

Rad je primljen 20. II 2012.

Recenziran 26. III 2012.

Prihvaćen za štampu 29. III 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:415-420.

14. Health Statistics. Suicide-all ages; Suicide-youth (15-24 years). New Zealand Health Information Service, 2004. Available from: URL:<http://www.nzhis.govt.nz/stats/suicidefacts1.html>

15. Skakić O, Grbeša G. The epidemiology of suicides on the territory of the city of Niš within 2001-2002. *Facta Universitatis* 2003;10(2):95-8.

16. WHO. Health statistics and health information systems: reported information on mortality statistics. Geneva: WHO; 2005.

17. Milić Č. Socijalnomedicinski faktori suicidnog rizika (doktorska disertacija). Kragujevac: Medicinski fakultet; 1996.

18. Kapamadžija B, Šovljanski M, Biro M. Osnovi medicinske suicidologije. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1990.

19. Milić Č, Kocić S, Radovanović S. Klimatske varijacije: faktor rizika za nastanak suicida. *Med Pregl* 2011;64(3-4):202-5.

20. Milić Č. Sezonske varijacije: faktor rizika za nastanak suicida. *Med Pregl* 2010;63(7-8):531-4.

Klinički centar Srbije, Beograd  
Institut za anesteziju i reanimaciju<sup>1</sup>  
Centar za kliničku farmakologiju<sup>2</sup>

Stručni članak  
*Professional article*  
UDK 616-089.5:330.13 i 615.211.036  
DOI: 10.2298/MPNS1210421M

## SMANJENJE DIREKTNIH TROŠKOVA U ANESTEZIJI NIJE PUT KA RACIONALIZACIJI TROŠKOVA U ANESTEZIJI

### REDUCTIONS IN ANESTHESIA DIRECT COSTS IS NOT THE RIGHT WAY FOR RACIONALIZATION OF ANESTHESIA COSTS

Branislava M. MAJSTOROVIĆ<sup>1</sup>, Branko D. MILAKOVIĆ<sup>1</sup>, Dragana A. KASTRATOVIĆ<sup>2</sup>,  
Biljana R. MILIČIĆ<sup>1</sup> i Vera R. VUČIĆEVIĆ<sup>1</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** U anesteziji je prisutna tendencija ograničavanja plata i smanjenja troškova anestetika te drugih lekova. Cilj ovog rada bio je da se utvrdi mogućnost smanjenja direktnih troškova u anesteziji. **Materijal i metode.** Ovaj rad je deo petogodišnje (2005–2009), akademske, retrospektivno-prospektivne studije (IV faza). Studija je rađena u skladu s direktivama Evropske unije za klinička istraživanja. Retrospektivno su računati i analizirani direktni troškovi u anesteziji: plata –personnel costs, anestetici i drugi lekovi, materijali, laboratorijske analize i aparati, u Institutu za anesteziju i reanimaciju Kliničkog centra Srbije u odnosu na refundirane troškove Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje. **Rezultati.** U jednogodišnjem periodu 32 267 anesteziranih bolesnika primilo je 70 195 anestezioloških usluga, od toga 47% opštih anestezija, 23% lokalnih anestezija i 30% anestezioloških procedura. Naši rezultati pokazali su da visokoznačajna povezanost ličnih troškova ( $r = 0,980$ ;  $p = 0,000$ ) i utroška anestetika i lekova ( $r = 0,885$ ;  $p = 0,000$ ) s direktnim troškovima ne pruža mogućnost za dalje smanjivanje troškova zbog nepovezanosti direktnih troškova i „jedinčnih cena“ Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje donetih u uslovima maksimalno restriktivnog budžeta za zdravstvo. **Zaključak.** Nema mesta za racionalizaciju direktnih troškova u anesteziji.

**KLjučne reči:** Anestezija; Racionalizacija; Direktni troškovi; Farmakoeconomija; Kost-benefit analiza

#### Uvod

U uslovima tržišnog poslovanja, ekonomske krize i recesije, pritisak (državne) administracije je na smanjenju direktnih troškova medicinskog postupka za razliku od manje transparentnih, indirektnih troškova. Anestezija skromno „izlazi“ iz operacionih sala poslednjih decenija, tako da se obim i kvalitet rada mere direktnim troškovima.

Glavni razlog za istraživanje isplativosti i troškova u anesteziji je stopa obolevanja, odnosno njene primene u različitim hirurškim disciplinama. Svake

#### Summary

**Introduction.** Anesthesia management is characterized by salary limiting and pressure for decreasing anesthetics and other drug budget. The aim of this paper is to determine the possibility of reducing the direct costs in anesthesia. **Materials and methods.** This paper is a part of a five-year (2005-2009), academic, pharmaco-economic retrospective- prospective study (phase IV). The study was done according to European Union Directive for Clinical Research. We retrospectively calculated and analyzed all anesthesia direct costs (personnel costs, anesthetics and other drug costs, materials, laboratory analyses, and machines) at the Institute For Anesthesia and Reanimation, Clinical Center of Serbia in relation to the costs refunded by National Health Insurance in all patients who underwent anesthesia in 2006. **Results.** Out of 70 195 anesthesia services rendered to 32 267 patients in one-year period, 47% were general anesthesia, 23% were local anesthesia, and 30% were anesthetic procedures. Our results of highly significant association between personnel costs ( $r = 0.980$ ,  $p = 0.000$ ) and consumption of anesthetics and drugs ( $r = 0.885$ ,  $p = 0.000$ ) with the direct costs do not provide an opportunity for further cost reduction due to disassociation of direct costs and the "unit price" of National Health Insurance issued in terms of the restricted maximum budget for health. **Conclusion.** There is no space for direct cost reduction in anesthesia.

**Key words:** Anesthesia; Rationalization; Direct Service Costs; Economics, Pharmaceuticals; Cost-Benefit Analysis

godine 230 miliona bolesnika primi anesteziju za hiruršku intervenciju u svetu. Od toga broja, kod 7 miliona bolesnika razviju se komplikacije hirurških intervencija, jedan milion sa smrtnim ishodom (200 000 u Evropi) [1]. Rizik od smrtnog ishoda povezanog sa anestezijom, kod inače zdravih bolesnika (Američko udruženje anesteziologa - ASA) iznosi oko 1 : 250 000 anestezija, na osnovu nesistematskog pretraživanja baze podataka *Medline* [2]. Savremena anestezija je i dalje u vezi s rizikom od ozbiljnih komplikacija. Svetska federacija i Evropsko udruženje anesteziologa načinili su napor da formu-

**Skraćenice**

RZZO	– Republički zavod za zdravstveno osiguranje
KCS	– Klinički centar Srbije
UC	– Urgentni centar
PO	– Poliklinika
COPLH	– Centar za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju
KVB	– kardiovaskularne bolesti
DIG	– bolesti digestivnog sistema
UN	– urologija i nefrologija
GA	– ginekologija i akušerstvo
OT	– ortopedska hirurgija i traumatologija
NH	– neurohirurgija
OFT	– oftalmologija
ORLMFH	– otorinolaringologija i maksilofacijalna hirurgija
PT	– plućne bolesti i tuberkuloza
EDM	– endokrina, dijabetes i bolesti metabolizma
JIT	– Jedinica intenzivne terapije

lišu minimum međunarodnih standarda za bezbednu anesteziošku praksu koja je rezultirala Helsinškom deklaracijom [3]. U kliničkom radu etički principi su uvek iznad ekonomske računice [4].

Anestezioške usluge su: opšta anestezija, lokalna anestezija i anestezioške procedure (analgezija, kontrolisana hipotenzija, kanuliranje arterijskih i venskih centralnih krvnih sudova, priprema i povezivanje monitora za direktno merenje krvnog pritiska, postavljanje infuzione pumpe za kontinuiranu primenu lekova, itd). Opšta i lokalna anestezija, zajedno sa anestezioškim procedurama, precizno su dokumentovane u listama anestezije i listama za razduživanje potrošnog medicinskog i nemedicinskog materijala, po ugledu na anglosaksonsku informacionu tehnologiju. Anestezioške procedure u preoperativnom i postoperativnom boravku anesteziranog bolesnika neprecizne su i netransparentne u našem fiskalnom sistemu.

Metoda obračuna troškova, u kojoj se svaka etapa anestezioških usluga računa po medicinskim aktivnostima, jeste *Activated Based Costing* – ABC analiza. Direktni troškovi anestezije se kao element kliničke podrške, dodaju hirurgiji kao centru kliničke potrošnje. Hirurgija obračunava direktne i indirektno troškove hirurške intervencije i lečenja bolesti, ali oni nisu predmet ovog rada.

Ekonomске i farmakoekonomske studije tretiraju isplativost intraoperativne primene opšte i lokalne anestezije za isti tip hirurške intervencije, troškove postoperativnog lečenja u jedinicama za intenzivnu terapiju, utrošak analgetika u jedinicama za lečenje bola itd.

Cilj ovog rada bio je da se utvrdi povezanost elemenata direktnih troškova sa paketom perioperativnih, anestezioških usluga koje refundira Republički zavod za zdravstveno osiguranje (RZZO) i prikažu mogućnosti za njihovo smanjenje.

**Materijal i metode**

Ovaj rad je deo retrospektivne, akademske (nekomercijalne) studije IV faze, rađene u skladu sa

Direktivama Evropske unije o kliničkim ispitivanjima [5], uz odobrenje Etičkog komiteta Kliničkog centra Srbije (KCS). Analizirana je povezanost direktnih troškova anestezioških usluga (personalni troškovi, anestetici i lekovi, materijal, analize i aparati) dobijenih iz lista anestezije, lista za razduživanje lekova i medicinskog i nemedicinskog materijala tokom anestezije u odnosu na refundirane perioperativne anestezioške troškova RZZO, u odeljenjima Instituta za anesteziju i reanimaciju KCS u 2006. godini. Istraživačku populaciju su činili svi anestezirani bolesnici KCS, oba pola, svih starosnih grupa. Za hirurške intervencije, 32 267 bolesnika je primilo 70 195 anestezioških usluga od kojih je bilo 47% opštih anestezija, 23% lokalnih anestezija i 30% anestezioških procedura.

Direktni troškovi lečenja koje smo računali su: plate anestezioologa i anestezičara (personalni troškovi), analize (krvna slika, urea, glikemija, elektroliti, urin, PT, PTT, rendgenski snimak pluća i elektrokardiogram), anestetici i drugi lekovi, osnovna sredstva anestezije (aparati za anesteziju itd.), potrošni medicinski i nemedicinski materijal.

Personalni troškovi su računati po važećoj metodologiji, kao zbir prosečnih bruto zarada stalno zaposlenih (100 anestezioologa, 14 anestezičara sa višom stručnom spremom i 146 anestezičara sa srednjom stručnom spremom), na osnovu Uredbe o koeficijentima za obračun i isplatu plata zaposlenih u javnim službama [6]. Računato je 40 časova prekovremenog rada anesteziozima na osnovu dežurstava. Plate su računane bez minulog i prekovremenog rada i drugih plaćenih rukovodećih ili nastavnih zvanja. Nisu računane plate zaposlenih na određeno vreme, kliničkih lekara i lekara na specijalizaciji iz anestezije u Institutu za anesteziju i reanimaciju.

Paket anestezioških usluga ugovara RZZO, kao i za sve druge medicinske delatnosti, godišnje. Troškovi anestezioških usluga se refundiraju prema jediničnim cenama računatim prema navedenim cenama perioperativnih anestezioških usluga u zakonskom aktu, Odluka o zajedničkim kriterijumima i merilima za utvrđivanje cena zdravstvenih usluga RZZO [7]. Anestezije se fiskalno razdužuju po vrsti i tehnici primene u tri grupe. Anestezije i anestezioške procedure predstavljene su šifrom, brojem bodova i cenom. U I grupi su različite vrste opšte anestezije. Vremenski su normirane, od 30 do 540 minuta, i mogu biti opšta intravenska anestezija ili opšta endotrahealna kombinovana anestezija. Prema tehnici primene mogu biti opšta intravenska anestezija i opšta endotrahealna kombinovana anestezija. Zatim se dele prema hirurškim specifičnostima, u hirurgiji traheje, za operacije hipofize tumora, operacije na nervnim pleksusima i perifernim nervima, za operacije na otvorenom srcu uz primenu ekstrakorpolarne cirkulacije, uz obaveznu primenu neinvazivnih do invazivnih metoda monitoringa vitalnih funkcija i druge anestezioške procedure, prema vrsti hirurške intervencije.

U II grupi su različite tehnike lokalnih anestezija. Mogu biti infiltracione, površinske lokalne,

regionalne intravenske anestezije, spinalne ili epiduralne, blokada nerava ili nervnih pleksusa anestetikom itd. U III grupi su različite anesteziološke procedure: analgezija, kontrolisana hipotenzija u jedinici za intenzivnu terapiju, kanuliranje *a. radialis* itd, priprema i povezivanje monitora za merenje krvnog pritiska, postavljanje infuzione pumpe itd.

Anesteziološke usluge se servisno pružaju u 13 anestezioloških odeljenja KCS, ustanovi tercijalnog tipa zdravstvene zaštite, i to u Urgentnom centru (UC), Poliklinici (PO), Centru za opekotine, plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju (COPLH) i klinikama za: kardiovaskularne bolesti (KVB), bolesti digestivnog sistema (DIG), urologiju i nefrologiju (UN), ginekologiju i akušerstvo (GA), ortopedsku hirurgiju i traumatologiju (OT), neurohirurgiju (NH), oftalmologiju (OFT), otorinolaringologiju i maksilofacijalnu hirurgiju (ORLM-FH), plućne bolesti i tuberkulozu (PT) i endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma (EDM). Urgentni centar je organizovan tako da pruža anesteziološke usluge, prvo u reanimacionoj ambulanti a zatim za hitne: opšte hirurške (digestivne), neurohirurške, urološke, nefrološke, ortopedske i traumatološke intervencije u operacionim salama. U sastavu UC su hirurška i neurohirurška jedinica za intenzivnu terapiju (JIT) koju vodi anesteziolog. Hirurške klinike i instituti u KCS imaju JIT koju vodi hirurg zajedno sa anesteziologom. Način organizacije odeljenja anestezije utiče na troškove, što je razlog za navođenje organizacije rada Instituta za anesteziju i reanimaciju u KCS [8].

Korišćeni su zbirni podaci odeljenja anestezije dokumentovani u bazama podataka KCS i refundirani anesteziološki troškovi RZZO, prema Odluci o zajedničkim kriterijumima i merilima za utvrđivanje cena zdravstvenih usluga. Numerički podaci su računati i analizirani prema kompjuterskim programima *Microsoft Office Excel 2003* i *SPSS for Windows*. Uporedili smo povezanost dobijenih elemenata direktnih troškova sa zbirnim direktnim troškovima, a zatim direktno troškove sa refundiranim troškovima, jediničnim cenama RZZO.

## Rezultati

Rezultati su prikazani proporcijama izraženim u procentima i korelacijama da bi se odgovorilo na pitanje o povezanosti elemenata direktnih troškova anestezioloških usluga sa refundiranim jediničnim cenama istih.

Svi bolesnici su anestezirani za hiruršku intervenciju. Pojedini bolesnici su primali obe, lokalnu i opštu anesteziju tokom iste, jedne, hirurške intervencije.

U **Tabeli 1** prikazani su direktni troškovi i jedinične cene RZZO.

Dobijene proporcije pokazuju da su personalni troškovi u UC 30% zbog načina organizacije anesteziološkog odeljenja koji zahteva veći broj zaposlenih. Proporcije utroška lekova i materijala u UC

objašnjavamo takođe načinom rada i organizacijom odeljenja. Analize neophodne za anesteziju, računane samo po jedanput, pokazuju da je GA imalo više anestezija u odnosu na druga odeljenja anestezije. Aparati, monitori ili mašine koje se koriste u anesteziji i JIT obnovljeni su te godine u UC i iznose 80% troškova osnovnih sredstava za rad anestezije. Troškovi nabavke, održavanja i amortizacije aparata za anesteziju, respiratora i monitoringa su minimalni, a objasnili bi ih važećom metodologijom po kojoj se bitno smanjuje njihova vrednost posle svake godine rada, tako da već posle 5 godina njihova vrednost je minimalna.

Proporcije direktnih troškova pokazale su da za anesteziološke usluge UC troši najveći deo sredstava, zatim tradicionalno atraktivne hirurške discipline: kardiovaskularna, neurohirurška i digestivna hirurgija, što je inače i logično i potvrđeno. U **Tabeli 2** prikazane su proporcije direktnih troškova i jediničnih cena anestezioloških usluga u hirurškim disciplinama.

Rezultati pokazuju varijacije u hirurškim disciplinama tako da na personalne troškove se utroši veći deo sredstava, zatim na analize, lekove i aparate. Elementi direktnih troškova pokazuju korelaciju sa zbirnim direktnim troškovima čiji su deo. Logična je, a i potvrđena, visoko značajna povezanost personalnih troškova ( $r=0,980$ ;  $p=0,000$ ) i utroška anestetika i lekova ( $r=0,885$ ;  $p=0,000$ ) sa direktnim troškovima.

Jedinične cene anestezioloških usluga pokazuju proporciju od 13,99% do 78,63% pokrivenosti direktnih troškova u hirurškim disciplinama. Neurohirurgija (78,63%), digestivna hirurgija (76,03%), ginekologija i akušerstvo (51,33%) i kardiovaskularna hirurgija (47,36%) dobijaju najveći deo refundiranih sredstava RZZO, po našem mišljenju, zbog svoje atraktivnosti i svakako velikog socijalnog značaja za društvo. Prosečna pokrivenost direktnih troškova u hirurškim disciplinama je 41,89%.

Direktni troškovi anestezije i jediničnih cena RZZO nemaju značajne povezanosti u hirurškim disciplinama ( $r=0,194$ ;  $p=0,525$ ), te smo izostavili grafikon korelacije.

Zbir elemenata direktnih troškova u odnosu na direktne troškove u hirurškim disciplinama je 100%. Zbir jediničnih cena anestezioloških usluga u hirurškim disciplinama, izražen u % direktnih troškova nije 100%.

## Ocena prikupljenih podataka

U anesteziologiji se izračunavanje *online* dokumentacije troškova može realizovati pomoću unapred definisanih standarda anestezije, u našem primeru jedinične cene RZZO, ili se retrospektivno izračunavaju na osnovu prikupljenih podataka u elektronskom sistemu anestezije, što je već u metodologiji ovog istraživanja kao zbirni direktni troškovi. U literaturi je naveden podatak da dokumentacija materijalnih (direktnih) troškova putem unapred definisanih standardnih metoda anestezije bo-

**Tabela 1.** Direktni troškovi anestezije i jedinične cene RZZO izraženi u procentima**Table 1.** Anesthesia direct costs and "unit price" National Health Insurance per cent

2006.	Personalni troškovi <i>Personnel costs</i>	Lekovi <i>Drugs</i>	Materijal <i>Material</i>	Analize <i>Analyses</i>	Aparati <i>Apparatus</i>	Direktni troškovi <i>Direct costs</i>	Jedinične cene RZZO <i>National Health Insurance Unit Price</i>
DIC	9	8,20	0,85	10,98	0,58	9	15,90
END	2	1,33	0,88	1,73	0	1	1,25
GA	10	9,15	6	17,56	9,50	12	14,25
KVB	9	11,95	35,83	7,51	0	11	12,44
NH	9	10,09	5,37	5,03	0	8	23,61
OPH	4	3,30	1,64	14,94	0	6	4,82
ORLMFH	7	8,26	2,10	12,52	0	8	7,41
OT	6	3,07	1,53	4,12	0	4	4,14
BPRS	3	2,26	0,82	2,80	0	3	1,35
PO	3	0,35	0,28	3,14	0	2	0,75
PT	2	3,46	2,19	2,36	0	2	1,54
UN	6	2,81	2,20	6,30	9,50	5	3,18
UC	30	35,78	40,32	11,01	80,42	28	9,36
Ukupno/Total %	100	100	100	100	100	100	100

lje korelira sa troškovima, 90,3% (Pirsonov koeficijent korelacije 0,77) u odnosu na raspodelu materijalnih troškova koja se vrši retrospektivno na osnovu prikupljenih podataka u elektronskom sistemu anestezije (49,1%) [9].

### Diskusija

Zdravstveni sistem Srbije finansira se kroz mešoviti model (*Mix model*) socijalnog osiguranja koji zadržava princip obaveznog socijalnog osiguranja uz postepeno uvođenje određenih specifičnosti iz tržišnog modela, budžetska izdvajanja, participacija, donacije, privatna osiguranja, lokalna samouprava itd. [10]. Osnovni izvori finansiranja zdravstvene zaštite Srbije ostvaruje se kroz doprinose koji se izdvajaju iz plata građana i slivaju u RZZO. Finansiranje primarne zdravstvene zaštite ostvaruje se metodom kapitalizacije – po broju bolesnika. U toku su reforme zdravstvene zaštite da bi se finansiranje sekundarne i tercijalne zdravstvene zaštite odvijalo po učinku, odnosno ostvarenim uslugama, dijagnostički srodnim gupama oboljenja. Da bi se održao kvalitet leče-

nja, ugovorom se jasno naznače standardi kvaliteta koji se traže od davalaca usluga u okviru određenog budžeta. Definicija jedinice procedure (ekonomski termin – usluge), za koju se vrši plaćanje, određuje obim usluge, efikasnost i kvalitet rada.

Anesteziološki tim je odgovoran za kvalitet lečenja i bezbednost bolesnika u anesteziji, intenzivnoj nezi, urgentnoj medicini i lečenju bola uključujući preoperativni, operativni i postoperativni period, kao i mnoge druge situacije unutar i van bolnice gde su bolesnici vitalno ugroženi. Akcenat anesteziološke odgovornosti je vezan za perioperativni period.

Godine 2006. KCS je raspolagao sa 1 097 hirurških postelja. Hitnoj hirurškoj službi je pripadalo 199 postelja. Dužina lečenja bila je različita u hirurškim disciplinama, prosečno 11,5 dana u 2006. godini. Dužina boravka bolesnika u JIT u matičnim hirurškim klinikama i JIT u UC je varijabilna, a prosečna vrednost bila je 6,1 dan u 2006. godini [11]. Anestezija se najčešće jednokratno primenjuje tako da nije aktuelno izračunavanje indirektnih troškova koji predstavljaju indirektno

**Tabela 2.** Direktni troškovi u hirurškim disciplinama u % i jedinične cene u % direktnih troškova**Table 2.** Direct costs in surgical disciplines per cent and "unit price" National Health Insurance per cent direct costs

2006.	Personalni troškovi <i>Personnel costs</i>	Lekovi <i>Drugs</i>	Materijal <i>Material</i>	Analize <i>Analyses</i>	Aparati <i>Apparatus</i>	Direktni troškovi <i>Direct costs</i>	Jedinične cene RZZO <i>National Health Insurance Unit Price</i>
DIC	46	20,21	0,76	33,13	0,12	100	76,03
END	46	19,21	4,64	30,62	0	100	34,97
GA	38	16,99	4,06	9,91	1,51	100	51,33
KVB	33	23,45	25,63	18,05	0	100	47,36
NH	49	28,01	5,44	17,09	0	100	78,63
OPH	26	10,97	1,98	60,86	0	100	31,11
ORLMFH	36	21,68	2,01	40,26	0	100	37,76
OT	57	15,36	2,78	25,23	0	100	40,16
BPRS	53	17,70	2,35	26,77	0	100	20,42
PO	55	3,70	1,07	40,33	0	100	15,29
PT	33	32,19	7,44	26,94	0	100	27,80
UN	49	11,76	3,35	32,25	3,41	100	25,79
UC	45	27,59	11,33	10,40	5,32	100	13,99
Ukupno/Total %	42	21,59	7,87	26,44	1,85	100	41,89

troškove društva zbog gubitka radnog doprinosa bolesnika tokom bolesti, a posle nje, zbog invalidnosti ili smrti. Indirektni troškovi su u nadležnosti hirurgije kao centru kliničke potrošnje.

Prema rezultatima retrospektivnih kliničkih studija drugih autora [12,13] u vezi sa personalnim troškovima, samo plate anesteziologa učestvuju sa 30% do 40% u direktnim troškovima. Dobijeni rezultati (42%) i naša retrospektivna studija za dvogodišnji period [14] pokazuje da su personalni troškovi anesteziologa i medicinskih sestara/tehničara na anesteziji do 40%. Razlog je bio način isplate zarada po Uredbi [6], a ne povećanje standarda ni broja zaposlenih anesteziologa i anestezičara [14]. Budžetska sredstva za zdravstvo su mala, fiksna i restriktivna; naše društvo je i dalje u tranziciji, tako da ne vidimo mogućnost za smanjenje personalnih troškova. Naša studija o farmakoekonomskim troškovima u anesteziji pokazala je da su personalni troškovi bili 0,92 evra po minuti anestezije [15]. Međutim, različite su metode plaćanja lekara: po usluzi, putem liste opredeljenih bolesnika, ili plata zasnovanih na prihodima drugih sa visokom stručnom spremom, te su poređenja sa drugim zemljama diskutabilna [16]. Personalni troškovi su fiksni parametar, jer na troškove ne utiče broj lečenih bolesnika u tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti, za razliku od primarne zdravstvene zaštite gde je plaćanje lekara putem liste opredeljenih bolesnika. Reforme zdravstvenog sistema u Srbiji, zemljama u okruženju i na globalnom nivou su stalne, tragajući za najboljim rešenjima da se pruži dostupan, efikasan način lečenja i poboljša kvalitet života svakom individualnom bolesniku.

Specifičnost anestezije sastoji se u jednokratnoj primeni, istovremenoj upotrebi više grupa lekova jakog dejstva, različitoj pojedinačnoj dozi istog leka za uvod i održavanje anestezije i isključivo intravenskom ili inhalacionom načinu davanja lekova. Primena intravenskih rastvora i supstituenata i preparata krvi je odgovornost anesteziologa. Tehnološki napredak je omogućio kontinuiranu intravensku primenu anestetika, mišićnih relaksanata i drugih lekova putem pumpi ili infuzomata. Neželjena osobina rastvorenih lekova u anesteziji je njihova ograničena mogućnost čuvanja u sobnim ili drugim posebnim uslovima, zbog smanjenja dejstva, potencije i promena fizičko-hemijskih osobina leka. Zbog toga dolazi do rastura i finansijske štete.

Tradicionalno je lokalna anestezija zajedno sa opštom anestezijom najčešće primenjivana u oblasti viskospecijalizovanih mikrohirurških intervencija u ORL, MFH i OFT zbog smanjenja krvarenja u operativnom polju i produženja analgezije [17, 18]. Studije su dokazale da su isplativije anestezije sa niskim protokom kiseonika, azot-oksida i medicinskog vazduha [19–22].

Lekovi i medicinski materijal su uvek realni troškovi koje se lako i često kontroliše bolnička i državna administracija. Od anestetika i drugih le-

kova koji se koriste u anesteziji, najskuplji su inhalacioni anestetici i mišićni relaksansi, zatim slede opši anestetici (propofol) i rastvori za intravensku primenu. Studija na nivou KCS [11], pokazala je da su u zbirnim troškovima svih internističkih, infektivnih, hirurških i drugih instituta i klinika, lekovi učestvovali sa 15,46% ukupnih troškova. Na anestetike i druge lekove u našoj studiji utrošeno je 5,93% ukupnih sredstava namenjenih za lekove u KCS. Dobijeni podaci su saglasni sa drugim studijama, gde se od ukupnih sredstava za lekove u bolnici za anesteziju odvajaju 5% [23]. Praćenje upotrebe anestetika, mišićnih relaksanasa itd. zahtevno je i teže jer nisu uspostavljene dnevno definisane doze (DDD) [24]. U našoj sredini, KCS je počeo da prati klinički put leka kako bi se utrošak odmah evidentirao. Baze podataka su precizne i specifične zbog uspostavljanja i funkcionisanja Knjigovodstvenog informacionog sistema – *Accounting Information Systems (AIS)* i Upravljačkog bolničkog informacionog sistema – *Hospital Management Information Systems (HMIS)*, kao u Evropi. Primena centralizovanog kompjuterskog knjigovodstvenog bolničkog sistema daje brže i preciznije podatke o upotrebi lekova. Paradoksalno je da period uhodavanja traje, zahteva dodatno vreme medicinskih radnika za edukaciju i vođenje duplog knjigovodstva (pisana i elektronska forma) koja samo indirektno pripada struci.

Smatramo da je mala ušteda sredstava moguća i to smanjenjem troškova nabavke, ali ne i izborom anestetika da se ne bi uticalo na kvalitet anestezije. Uštede bi se teoretski mogle ostvariti primenom lokalne anestezije kada god je to moguće, zatim tehnike anestezije sa malim protokom gasova i primenom jeftinijeg inhalacionog anestetika [25–27].

Dobijeni troškovi medicinskog i nemedicinskog materijala manji su od 3% što ne odslkava realni utrošak zbog nepreciznog razduživanja po odeljenjima hirurških klinika. Druga studija navodi da troškovi materijala iznose 2–10% ukupnih troškova [28].

Troškovi laboratorijskih analiza i aparata obračunavaju se samo jedanput za anesteziju, ali analize se ponavljaju više puta, kako za vreme anestezije kod urgentnih i viskospecijalizovanih hirurških operacija, tako i u JIT, što dodatno uvećava ove troškove.

Troškovi nabavke, održavanja i amortizacije aparata za anesteziju, respiratora i monitoring su minimalni. Kada bi se računala nabavna cena, direktni troškovi bili bi uvećani do 10% [3,14,15]. Naši rezultati pokazuju da je anesteziološka oprema oskudna obnavljana, neravnomerno i često nenamenski raspoređena po odeljenjima anestezije. Sertifikati aparata se uvek prema potrebi, a redovno, godišnje ažuriraju. Neka savremena tehnološka rešenja se primenjuju u pojedinim odeljenjima anestezije, poput monitoringa budnosti bolesnika u anesteziji bispektralnim indeksom [29]. Po našem mišljenju, metode obračuna servisnih troškova, amortizacija za opremu i objekte su neuverljive iako



se u studijama navodi da je bolje računati servisne troškove po kvadratnom metru (m<sup>2</sup>), nego po bolesniku [30].

Direktni troškovi mnogobrojnih anestezioloških usluga su minimalni, za razliku od drugih troškova bolničkog lečenja koji uključuju investicione, administrativne i druge troškove poput bolničkog dana, hirurške intervencije, komplikacije itd.

### Zaključak

Naši rezultati, koji pokazuju visoko značajnu povezanost personalnih troškova, utroška anestezika i lekova sa direktnim troškovima, ne ukazuju na mogućnost za dodatno smanjenje troškova. Razlog je nepovezanost direktnih troškova i jediničnih cena Republičkog zavoda za zdravstveno osiguranje. U direktnim troškovima jedino su troškovi anestezika, lekova i materijala realni, a svi ostali

elementi se određuju prema zakonskim aktima i ugovorom sa Republičkim zavodom za zdravstveno osiguranje. Restriktivni budžet za zdravstvo je maksimalno smanjio sredstva koja su na raspolaganju Republičkom zavodu za zdravstveno osiguranje.

Iako nije predmet ovog rada, u literaturi se navodi da je moguća mala ušteda sredstava direktnih troškova u anesteziji smanjenjem troškova nabavke, ali ne i izborom anestezika da se ne bi uticalo na kvalitet anestezije. Ostali troškovi bi se teoretski mogli smanjiti izvođenjem analiza neophodnih za anesteziju i za planiranu hiruršku intervenciju u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.

Reforme ka tržišno orijentisanom zdravstvenom sistemu mogle bi doprineti fleksibilnijim odnosima unutar budžeta. Traženje mogućnosti smanjenja troškova anestezije upućuju na analizu indirektnih troškova.

### Literatura

- Weiser TG, Regenbogen SE, Thompson KD, et al. An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet* 2008;372:139-41.
- Fasting S. Risk in anesthesia. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2010;130(5):498-503. (Aticle in Norwegian).
- Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. Available from: <http://www.euroanesthesia.org/sitecore/.../HelsinkiDeclaration.aspx> Accessed 11 Februar, 2011.
- Palumbo F, Barnes R, Deverka M, McGhan W, Mullany L, Wertheimer A. ISPOR code, of ethics for researchers background article: report of the ISPOR. *Value Health* 2004;7:111-7.
- European Parliament and the Council of the European Union Directive 2001/20/EC. Council on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the member states relating to implementation of Good Clinical Practice in the conduct of clinical trials on medical products for human use. May, 2001. Available from: <http://www.eort.be/services/Doc/clinical-eu-directive-04-aprol-01.pdf>(accessed may16,2003)
- Uredba o koeficijentu za obračun i isplatu plata zaposlenih u javnim službama. *Služ Glas Repub Srb* 2006;(106).
- Odluka o zajedničkim kriterijumu i merilima za utvrđivanje cena zdravstvenih usluga. *Služ Glas Repub Srb* 1991;(3).
- Bjegović V, Simić S, Kosanović R. Appropriate health policy as prerequisite for health care system reform. In: Simić S, ed. *Basis for the health care reform in Republic Serbia*. Belgrade: SAMIZDAT B92; 2001. str. 69-98.
- Bach A, Schmidt H, Böttiger BW, Motsch J. Economic aspects of anesthesia. II: cost control in clinical anesthesia. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1998;33(4):210-31.
- Bjegović V, Vuković D, Terzić Z, Miličević MS, Laaser UT. Strategic orientation of public health in transition; an overview of South Eastern Europe. *J Public Health Policy*. 2007;28:94-101.
- TA for capacity building for tertiary care services Republic of Serbia. A project funded by the European Union. Belgrade: Ministry of Health of the Republic of Serbia, European Investment Bank/Sofreco; 2006.
- Schuster MA, Standl T, Thomas W, Joachim A, Berger J, Reimann H, et al. Effect of different cost drivers on cost per anesthesia minute in different anesthesia subspecialties. *Anesthesiology*. 2004;101(6):1435-43.
- Abouleish AE, Dexter F, Whitten CW, Zavaleta JR, Prough DS. Quantifying net staffing costs due to longer-than-average surgical case durations. *Anesthesiology*. 2004;101(4):1041-2.
- Majstorovic BM, Kastratovic DA, Vucovic DS, Milakovic BD, Milicic BR. Activity based costing in anesthesia. *Srp Arh Celok Lek* 2011;139(7-8):501-7.
- Majstorovic BM, Simic S, Milakovic BD, Vucovic DS, Aleksic VV. Descriptive analysis of work and trends in anesthesiology from 2005 to 2006: quantitative and qualitative aspects of effects and evaluation of anesthesia. *Srp Arh Celok Lek* 2010; 138(9-10):624-31.
- Majstorovic BM, Kastratovic DA, Vucovic DS, Milakovic BD, Gojkovic-Bukarica LJ, Pekmezovic TD. Pharmacoeconomic estimation of cost in anesthesiology. *Pharm Serb* 2009;1(1-2):36-40.
- Hikiji W, Kai T, Shiraiishi K. An investigation on the profits from surgery and anaesthesia in Kyushu University Hospital. *Masui*. 2008;57(1):87-91.
- Sunkaraneni VS, Jones SE. Topical anaesthetic or vasoconstrictor preparations for flexible fibre-optic nasal pharyngoscopy and laryngoscopy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;16(3):CD005606.
- Conlin AE, McLean L. Systematic review and meta-analysis assessing the effectiveness of local anesthetic, vasoconstrictive, and lubricating agents in flexible fibre-optic nasolaryngoscopy. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;37(2):240-9.
- Henderson BA, Naveiras M, Butler N, Hertzmark E, Ferrufino-Ponce Z. Incidence and causes of ocular surgery cancellations in an ambulatory surgical center. *J Cataract Refract Surg*. 2006;32(1):95-102.
- Prielipp RC. An anesthesiologist's perspective on inhaled anesthesia decision-making. *Am J Health Syst Pharm*. 2010;67(8 Suppl 4):S13-20.
- Stevanovic PD, Petrova G, Miljkovic B, Scepanovic R, Perunovic R, Stojanovic D. Low fresh gas flow balanced anesthesia versus target controlled intravenous infusion ane-

sthesia in laparoscopic cholecystectomy: a cost-minimization analysis. *Clin Ther.* 2008;30(9):1714-25.

23. Odin I, Feiss P. Low flow and economics of inhalational anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2005;19(3):399-413.

24. Meyer T. Managing inhaled anesthesia: challenges from a health-system pharmacist's perspective. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(8 Suppl 4):S4-8.

25. Jakovljević V, Sabo A, Tomić Z, urednici. *Lekovi u prometu: priručnik o lekovima i njihovoj primeni.* Novi Sad: Orto-medics; 2009.

26. Nordin P, Zetterström H, Carlsson P, Nilsson E. Cost-effectiveness analysis of local, regional and general anaesthesia for inguinal hernia repair using data from a randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2007;94(4):500-5.

27. Majstorovic BM, Kastratovic DA, Milakovic BD, Markovic SZ, Mijajlovic MS, Vucovic DS. Troskovi primene anestezije i drugih lekova u anesteziji. *Med Pregl* 2012;65(1-2):30-4.

28. Schuster MA, Standl T. Cost drivers in anesthesia: manpower, technique and other factors. *Curr Opin Anesthesiol* 2006;19(2):177-84.

29. Radošić NN, Kastratović DA, Tomić SD, Terzić MK, Markovic SZ, Milakovic BD. Detekcija budnosti tokom anestezije u otorino-maksilofacijalnoj hirurgiji primenom BIS monitoringa. *Med Pregl* 2012;65(3-4):111-4.

30. Meyer-Jark T, Reissmann H, Schuster M, et al. Realisation of material costs in anaesthesia. Alternatives to the reimbursement via diagnosis-related groups. *Anaesthesist.* 2007;56(4):353-62.

Rad je primljen 16. VIII 2011.

Recenziran 22. IX 2011.

Prihvaćen za štampu 10. XI 2011.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:421-427.



## PRIKAZI SLUČAJEVA CASE REPORTS

Clinical Center of Vojvodina, Novi Sad  
Center for Pathology and Histology<sup>1</sup>  
Emergency Room<sup>2</sup>  
Faculty of Medicine - University of Novi Sad  
Department of Histology and Embriology<sup>3</sup>  
Department of Pathology<sup>4</sup>

Prikaz slučaja  
Case report  
UDK 618.11-006-091.8  
DOI: 10.2298/MPNS1210429A

### SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN MATURE CYSTIC TERATOMA OF THE OVARY

#### PLANOCELULARNI KARCINOM U ZRELOM CISTIČNOM TERATOMU JAJNIKA

Jelena AMIDŽIĆ<sup>1,3</sup>, Matilda ĐOLAI<sup>1,3</sup>, Mihaela MOCKO KAČANSKI<sup>1,3</sup>, Aleksandar GLUHOVIĆ<sup>2</sup>, Jelena ILIĆ<sup>3</sup> and Snežana BOŽANIĆ<sup>1,4</sup>

#### Summary

**Introduction.** Malignant transformation is a rare complication of mature cystic teratoma, with squamous cell carcinoma as the most common malignancy (in 75% of cases). In this article we present a case of a well-differentiated squamous cell carcinoma arising in a mature cystic teratoma and discuss the morphological and clinico-pathological features of malignant transformation in teratoma. **Case Report.** An 80-year-old woman with symptoms of acute abdomen underwent left salpingo-oophorectomy. Gross examination showed a cystic mass measuring 20 cm in diameter, with papillary formation on its internal surface. Histology revealed a well-differentiated squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma. Squamous epithelium surrounding the tumor was dysplastic. **Conclusion.** Squamous cell carcinoma in mature cystic teratoma is a rare pathologic event and in most cases it is an accidental pathohistological finding.

**Key words:** Carcinoma, Squamous Cell; Teratoma; Ovarian Cysts + pathology; Ovarian Neoplasms + pathology; Cell Transformation, Neoplastic; Female; Aged, 80 and over

#### Introduction

Ovarian teratomas are a type of germ cell tumors. These tumors are composed of well-differentiated mature tissues, derived from at least one or usually all three embryonic layers - the ectoderm, mesoderm and endoderm, with ectodermal derivatives as the most common ones [1]. Teratomas can be classified as (1) immature teratomas, (2) mature teratomas, and (3) monodermal - highly specialized teratomas [1,2]. Mature teratomas are usually cystic, and rarely solid tumors [2,3]. Mature cystic teratomas are the most

#### Sažetak

**Uvod.** Maligna transformacija u zrelih cističnim teratomima komplikacija je koja se retko javlja. Širok spektar malignih tumora može se razviti u prethodno postojećem benignom teratomu. Najčešće spominjana maligna komponenta (u 75% slučajeva) jeste planocelularni karcinom. Prikazan je slučaj dobro diferentovanog planocelularnog karcinoma koji je nastao u zreloom cističnom teratomu jajnika, uz razmatranje morfoloških karakteristike maligne transformacije u teratomima. **Prikaz slučaja.** Pacijentkinji staroj 80 godina s kliničkom slikom akutnog abdomena hirurški je uklonjena leva adneksa. Makroskopski je promena odgovarala cisti prečnika 20 cm, s papilarnom formacijom na unutrašnjoj površini zida. Na osnovu patohistološke analize postavljena je dijagnoza zrelog cističnog teratoma jajnika s malignom alteracijom u dobro diferentovani planocelularni karcinom. Površina ciste u okolini tumorskog tkiva obložena je displastičnim pločastoslojevitim epitelom. **Zaključak.** Razvoj planocelularnog karcinoma u zreloom cističnom teratomu retka je komplikacija koja se uglavnom dijagnostikuje postoperativno, na patohistološkom pregledu.

**Ključne reči:** Planocelularni karcinom; Teratom; Ovarijalna cista + patologija; Karcinomi jajnika + patologija; Neoplastična transformacija ćelija; Žensko; Stari, 80 i više godina

common ovarian neoplasm, with a prevalence of 25% and their biological behavior is almost always benign [3]. Malignant transformation of a benign cystic teratoma is rare, occurring only in approximately 1.5% of cases [1,4]. Although any component of a mature teratoma may undergo malignant transformation, squamous cell carcinoma is the most common malignancy (in 75% of cases) [5]. The incidence of secondary malignancies in mature cystic teratomas increases with patient's age [2,6].

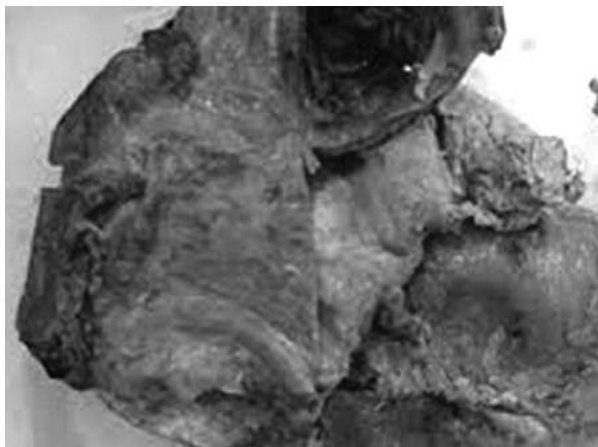
We present the case of histologically revealed, well-differentiated squamous cell carcinoma arising

in mature cystic teratoma. In this particular case, this rare complication was an unexpected finding.

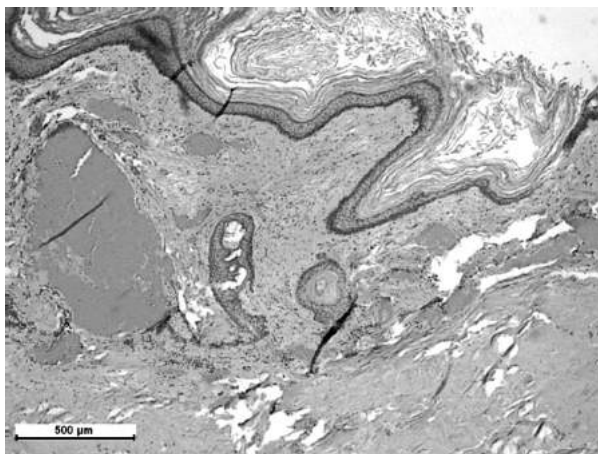
### Case report

An 80-year-old woman was admitted to the Emergency Room of Clinical Center of Vojvodina with signs and symptoms of acute abdomen. Surgical treatment was indicated after laboratory and radiology testing of the patient. Surgically removed left ovarian mass was sent for pathological examination.

Gross examination of the specimen showed unilocular cystic mass, measuring 20 cm in diameter, with gray-white, intact, external capsular surface showing prominent blood supply. The cyst wall thickness was up to 1 cm. The cyst contained white-brown grumous material with a lot of hairs (**Figure 1**). The inner surface of the cyst was mostly smooth, covered with brownish deposits. The wall



**Fig. 1.** Gross appearance of the cyst  
*Slika 1. Makroskopski izgled ciste*



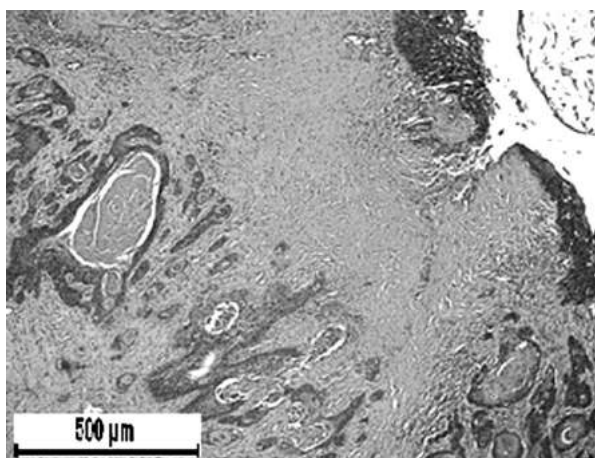
**Fig. 2.** Microphotography of keratinizing stratified squamous epithelium lining the inner surface of the cyst with skin appendages in underlying stroma (HE, 5x)  
*Slika 2. Mikrofotografija unutrašnje površine ciste s pravilnim pločastoslojevitim epitelom na površini i nižežećim kožnim adneksama (HE, 5 x)*

of the cyst contained exophytic white-gray papillary formation 1 cm in diameter.

The histopathological analysis revealed cystic tumor of the ovary lined by keratinizing stratified squamous epithelium. Skin appendages were found in the underlying stroma (**Figure 2**).

Keratinized squamous cell carcinoma infiltrating full thickness of the cystic wall was found in the samples taken from papillary structure (**Figure 3**). The tumor had not penetrated the external surface of the cyst. Vascular invasion by tumor cells was present. Dysplastic squamous epithelium was lining the cyst wall in the samples taken around the tumor (**Figure 3**).

Histological examination showed well-differentiated squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma.



**Fig. 3.** Microphotography of the squamous cell carcinoma infiltrating the cyst wall and dysplastic epithelium on the surface of the cyst (HE, 5x)

*Slika 3. Mikrofotografija zida ciste infiltrovanog planocelularnim karcinomom: unutrašnji epitel ciste je displastičan pločastoslojeviti (HE, 5 x)*

### Discussion

Malignant transformation in benign cystic teratoma is rare, occurring only in 1.5% of cases [5].

Unlike other germ cell tumors, mature cystic teratomas occur in patients of all ages, but mostly in the reproductive age of women [1]. In perimenopausal and older women, as in this case, the likelihood of any of the components to become malignant is higher [3,6]. However, malignant transformation has been reported in patients under the age of 30 [7], in pregnant women [5,8], and children [5].

Since ectodermal derivatives are the most common tissues identified in mature cystic teratomas, the most common malignancy (in 75% of cases) [5] is squamous cell carcinoma [4]. Two hypotheses have been formulated for the histogenesis of squamous cell carcinoma in mature cystic tera-

tomas [9]. Some authors believe that the origin of squamous cell carcinoma is stratified squamous epithelium (ectodermal component) [6], while others state that squamous cell carcinoma arise from respiratory - columnar cell epithelium concomitant with squamous metaplasia [9].

In addition to squamous cell carcinoma, the literature describes different types of carcinomas, sarcomas and malignant tumors of thyroid gland in mature cystic teratomas [4, 10].

Tumor size has been noted to predict malignancy in cystic teratomas. Tumors measuring 9.9 cm or more in diameter increase the risk of malignant transformation by 86% [7]. Teratomas with diameter over 10cm and faster growth should raise suspicion of malignant transformation. In our case, the tumor diameter was 20 cm, which corresponds to literature. It is postulated that the larger size of the ovarian mass indicates long standing disease process and the likelihood of any of the components becoming malignant is higher [6]. In addition to the patient's age, tumor size and clinical stage of the tumor, there are other factors with significant effect on prediction of

survival of patients with squamous cell carcinoma in mature cystic teratomas such as histological differentiation, capsular and vascular invasion and possibility of complete surgical debulking [11,12].

In our case, morphological features of malignant transformation were grossly visible as papillary structure of the cyst wall, which corresponds to literature [3].

The tumor tissue consists of atypical cells with focuses of keratinisation which is consistent with a well-differentiated squamous cell carcinoma.

### Conclusion

Malignant transformations in cystic teratomas are usually discovered postoperatively, because there are no pathognomonic signs or symptoms of malignant transformation in cystic teratomas. Bearing in mind that malignancies in mature cystic teratomas are usually diagnosed in patients as an accidental finding, all teratomas should be treated as potentially malignant, especially in older patients or in case of unusually large cysts.

### References

1. Talerman A, Vang R. Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. Blaunstein's pathology of the female genital tract. 6th ed. New York: Springer; 2011. p. 869-78.
2. Cvijanović R, Ivanov D, Živojinov M. Torakoabdominalni teratom: retka lokalizacija. Med Pregl 2011;64(1-2):89-92.
3. Zaloude C. Tumors of the ovary. In: Fletcher CDM. Diagnostic histopathology of tumors. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2000. p. 610-5.
4. Krnojelac D, Hadžić B, Čurčin N, Đolai M, Bogdanović G. Maligna transformacija štitastog tkiva u dermoidnoj cisti jajnika: prikaz slučaja. Med Pregl 1999;52(9-10):395-8.
5. Russell P, Robboy SJ, Prat J. Ovarian germ cell tumors. In: Robboy SJ, Bentley RC, Russell P, Anderson MC, Mutter GL, Prat J. Robboy's pathology of female reproductive tract. 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2009. p. 749-59.
6. Badmos KB, Ibrahim OK, Aboyeji AP, Omotazo JA. Squamous cell carcinoma arising in a mature cystic ovarian teratoma with bladder invasion: a case report. Afr Health Sci 2011;11(2):285-7.
7. Shariat-Torbaghan S, Emami-Aleagha M, Sedighi S, Azadbakht F, Keshvari A, Hajarizadeh B, et al. Squamous cell Rad je primljen 9. XII 2011. Recenziran 26. XII 2011. Prihvaćen za štampu 26. I 2012. BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:429-431.
8. Budiman HD, Burges A, Rühl IM, Frieze K, Hasbargen U. Squamous cell carcinoma arising in a dermoid cyst of the ovary in pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2010;281:535-7.
9. Iwasa A, Oda Y, Kaneki E, Ohishi Y, Kurihara S, Yamada T, et al. Squamous cell carcinoma arising in mature cystic teratoma of the ovary: an immunohistochemical analysis of its tumorigenesis. Histopathology 2007;51:98-104.
10. Mocko-Kačanski M, Levakov A, Đolai M, Božanić S, Amidžić J. Morfološke i imunohistohemijske karakteristike strumalnog karcinoida jajnika. Med Pregl 2012;65(3-4):102-5.
11. Bal A, Mohan H, Singh SB, Sehgal A. Malignant transformation in mature cystic teratoma of the ovary: report of five cases and review of the literature. Arch Gynecol Obstet 2007;275:179-82.
12. Zakkouri FA, Ouaouch S, Boutayeb S, Rimani M, Gammra L, Mrabti H, et al. Squamous cell carcinoma in situ arising in mature cystic teratoma of the ovary: a case report. Journal of ovarian research 2011;4-5. Available from: <http://www.ovarianresearch.com/content/4/1/5>.

Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet<sup>1</sup>  
 Klinički centar Srbije, Beograd  
 Klinika za alergologiju i imunologiju<sup>2</sup>

Prikaz slučaja  
*Case report*  
 UDK 616.321-008.1:616.511-002  
 DOI: 10.2298/MPNS1210432R

## ZNAČAJ ISPITIVANJA DISFAGIJE KOD BOLESNIKA S DERMATOMIOZITISOM – PRIKAZ SLUČAJA

### IMPORTANCE OF DYSPHAGIA EXAMINATION IN PATIENT WITH DERMATOMYOSITIS - CASE REPORT

Sanvila RAŠKOVIĆ<sup>1,2</sup>, Jasna BOLPAČIĆ<sup>1,2</sup>, Vesna TOMIĆ SPIRIĆ<sup>1,2</sup>, Ljiljana STEFANOVIĆ<sup>2</sup>,  
 Mirjana BOGIĆ<sup>1,2</sup> i Aleksandra PERIĆ POPADIĆ<sup>1,2</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Dermatomiozitis pripada grupi inflamacijskih miopatija koje se klinički manifestuju slabošću mišića ramenog i karličnog pojasa uz tipične kožne manifestacije. Kod tih bolesnika može se javiti i disfagija (10–54%) kao posledica zahvatanja poprečno-prugaste muskulature orofarinksa i gornjeg dela ezofagusa. Dermatomiozitis može biti udružen s drugim sistemskim oboljenjima ili malignitetima. **Prikaz slučaja.** Prikazana je bolesnica sa slabošću mišića ramenog i karličnog pojasa, artralgijama, oticanjem kapaka, crvenilom lica i dekoltea, otežanim gutanjem i gubitkom telesne mase. Bolesnica je lečena na Klinici za alergologiju i imunologiju, Kliničkog centra Srbije, Beograd. Na osnovu proksimalne mišićne slabosti, povišenih vrednosti laktat dehidrogenaze, serumske glutamat-okslosirćetne transaminaze, pozitivnog nalaza elektroneuromiografije i tipičnih kožnih promena uz pozitivan patohistološki nalaz biopsije mišića, kod bolesnice je postavljena dijagnoza dermatomiozitisa. Rendgenoskopija i grafija jednjaka pokazale su da su narušene sve faze gutanja i da nema primarnih i sekundarnih peristaltičkih talasa s aspiracijom kontrasta. Pomoću ezofagealne manometrije dokazano je da nema peristaltike jednjaka. Dodatni pregledi isključili su prisustvo malignih oboljenja. Bolesnica je lečena glikokortikoidnim lekovima i azatioprimom uz odgovarajući dijetetski režim, te simptomatsku i fizikalnu terapiju, koji su rezultirali povoljnim kliničkim ishodom. **Zaključak.** Poremećaj gutanja u dermatomiozitisu nalaže uključivanje rendgenoloških dijagnostičkih procedura, kao i ezofagomanometriju, jer disfagija kod ovih bolesnika može izazvati teške komplikacije tipa aspiracione pneumonije i kaheksije. Lečenje tih bolesnika uključuje, osim terapije osnovne bolesti, specijalni režim ishrane, rehabilitaciju i, po potrebi, interventne hirurške procedure.

**Cljučne reči:** Disfagija; Dermatomiozitis; Žensko; Odrasli; Dijagnoza; Radiografija; Ezofagoskopija; Manometrija + metode; Poremećaj ezofagealnog motiliteta

#### Uvod

Inflamacione miopatije su heterogena grupa subakutnih, hroničnih ili akutnih stečenih bolesti

#### Summary

**Introduction.** Polymyositis belongs to the group of inflammatory myopathies which are manifested by muscle weakness of the shoulder blade and pelvic region. The presence of typical skin manifestations is suggestive of dermatomyositis. These patients may also develop dysphagia (10-54%) as a result of involvement of the oropharyngeal and upper oesophageal striated muscles. Dermatomyositis may also be associated with another systemic disease or malignancy. **Case Report.** Hereby is presented the case of a 42-year-old female patient hospitalized at the Department of Allergy and Immunology, Clinical Center of Serbia for the shoulder blade and pelvic muscle weakness and pains in the small and large joints, eyelid edema, facial and neckline redness, difficult swallowing and loss of body mass. Based on the presence of proximal muscle weakness, increased enzyme serum levels (lactic acid dehydrogenase, glutamic-oxalacetic transaminase), positive electroneuromyography findings, typical skin changes and positive muscle biopsy, the patient was diagnosed to have dermatomyositis. Both radioscopy and esophagography revealed some disturbances in all phases of swallowing, absence of all primary and secondary peristaltic waves accompanied by contrast medium aspiration. Additionally, esophageal manometry proved the absence of esophageal peristalsis. Additional examinations ruled out the presence of any malignancies. The patient underwent glycocorticoid and azatioprim treatment along with specific dietary regimen, symptomatic and physical therapy, which led to favorable clinical outcome. **Conclusion.** Dermatomyositis-associated dysphagia may lead to severe complications such as cachexia and aspiration pneumonia. In addition to the management of underlying disease, the treatment includes special dietary regimen, rehabilitation and even interventional surgical procedures, if necessary.

**Key words:** Deglutition Disorders; Dermatomyositis; Female; Adult; Diagnosis; Radiography; Esophagoscopy; Manometry + methods; Esophageal Motility Disorders

skeletnih mišića, a karakteriše ih umerena ili izražena mišićna slabost i inflamacija mišića. Tri glavne grupe miopatija su: polimiozitis, dermatomiozitis (DM) i miozitis s inkluzionim telašcima

**Skraćenice**

DM	– dermatomiozitis
ANA	– antinuklearna antitela
LDH	– laktat dehidrogenaza
SGOT	– serumska glutamat-oksalsirćetna transaminaza

[1], čemu se može dodati i *overlap* sindrom. Disfagija je kod tih pacijenata rezultat zahvatanja poprečno-prugastih mišića u orofaringealnoj fazi gutanja (orofarings, gornji ezofagus) i može postojati kod 10–73% bolesnika [2], odnosno kod 12–54% [3].

**Prikaz slučaja**

Pacijentkinja, 42 godine, primljena je na Kliniku za alergologiju i imunologiju Kliničkog centra Srbije Beograd jula 2009. zbog otoka kapaka, crvenila lica i dekoltea, slabosti i bolova u mišićima ramenog i karličnog pojasa, bolova u zglobovima, otežanog gutanja čvrste i tečne hrane, gubitka u telesnoj masi, intenzivnog znojenja, zamaranja i opadanja kose, od pre godinu dana. Nekoliko nedelja pred prijem javlja se promuklost.

Objektivno na prijemu: astenične građe, slabo uhranjena. Postoji lividan eritem lica, heliotropni raš, eritem dekoltea, Gottronove papule na šakama uz blagu sklerodaktiliju. Jezik suv, izbrazdan, s aftoznim promenama. Na plućima i srcu nalaz uredan, TA 150/100 mmHg. Bez hepatosplenomegalije. Ekstremiteti s otocima skočnih zglobova.

U laboratorijskim analizama: nema zapaljenskog sindroma. U krvnoj slici postoji mikrocitna hipohromna anemija (Hgb 97,7 g/L; MCV 77,9; Fe 3,1 mcml/L; TIBC 51,8) i izražena limfopenija (Le 3,8 x 10<sup>9</sup>/L; Ly 0,50 x 10<sup>9</sup>/L). Direktni *Coombsov* test slabo pozitivan. U biohemijskim analizama povišena vrednost laktat dehidrogenaza (LDH) 967 U/L i serumska glutamat-oksalsirćetna transaminaza (SGOT) 143 U/L, uz uredan nalaz serumske glutamat-piruvične transaminaze (SGPT) i kreatin kinaze (CK). Imunološka obrada: pozitivna antinukleusna antitela (ANA) 1 : 40, bez specifičnih antitela za miozitis na

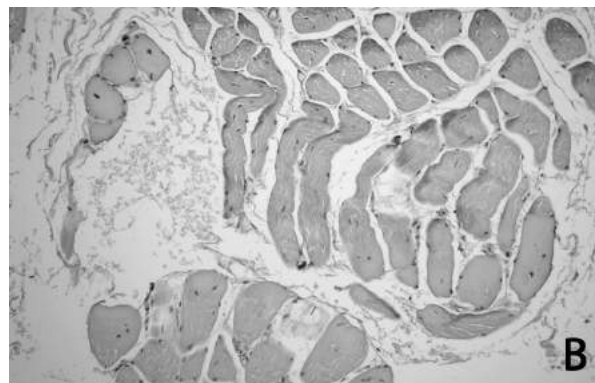
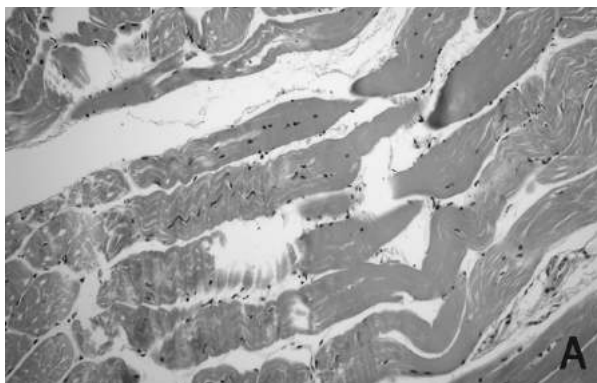
antigene – Mi-2, Ku (86 i 72 Kda), Pm/Scl, Jo-1, sintetaza (PL-7 i PL-12). Vrednosti standardnih imunoglobulina u serumu (IgG, IgA, IgM) jesu uredne. Nalazi: C-reaktivni protein (CRP), reumatoidni faktor (RF), C4 komponenta komplemента, kao i antitela ANCA, AMA, APA, ASMA u granicama su referentnih vrednosti, dok je vrednost C3 komponente komplemента lako snižena 0,79 g/L. Negativni su bili tumorski markeri (AFP, CEA, Ca-125, Ca15-3) i virusološka obrada (Hbs Ag, anti HCV, anti HIV). Elektrofereza proteina seruma je uredna, bez paraproteinemije. Imunofiksacija nije pokazala postojanje M-komponente. Hormoni štitaste žlezde uredni.

Rendgenski snimci pluća i srca, šaka, ultrazvučni pregledi vrata i abdomena bili su uredni. Nuklearna magnetna rezonancija endokranijuma pokazala je normalan nalaz. Ginekološki pregled bio je uredan. Pregled neurologa potvrdio je da klinička dijagnoza odgovara DM. Elektromioneurografija (ENMG) pokazala je tipične miopatske potencijale u ispitanim mišićima (*m. deltoideus*).

Inicijalno urađena biopsija mišića pre započinjanja terapije nije uspjela iz tehničkih razloga. Međutim, u daljem toku ponovljena biopsija (pod terapijom) pokazala je da patohistološki nalaz najviše odgovara inflamatornoj miopatiji tipa DM. Naime, nađena su mišićna vlakna s fokalnom nekrozom miofibrila (delta lezija). Takođe, viđena je i fokalna perifascikularna atrofija vlakana. Perivaskularno u perimizijumu viđeni su oskudni mononuklearni limfocitni infiltrati, s lakom dominacijom T-limfocita (**slike 1a i 1b**).

Zbog problema s promuklošću i otežanim gutanjem urađen je otorinolaringološki pregled, gde je viđena staza sekreta u hipofarinksu.

Rendgenoskopija i rendgenografija ezofagusa pokazale su da su narušene sve faze gutanja i da nema primarnih i sekundarnih peristaltičkih talasa, pri čemu dolazi do aspiracije kontrasta – opacifikacija traheje i desnog bronha, što sve ukazuje na teško oštećenje jednjaka (**Slika 2**): pasaja pasivna, reljef sluznice očuvan, crtast, jednjak sve vreme zjapi široko otvoren.



**Slike 1a i 1b.** Oba tipa vlakana. U jednom od njih prisutna incipijentna delta lezija: fokalna nekroza miofibrila-miofibrinoliza (PAS, 100 x i Elastica van Gieson, 200 x)

**Fig. 1. 1a and 1b.** Both types of fiber. In one of them an incipient "delta" lesions is present: focal necrosis of myofibrille-myofibrinolysis. (PAS, 100x and Elastica van Gieson, 200 x)





**Slika 2.** Rendgenoskopija i rendgenografija ezofagusa: narušene sve faze gutanja, odsutni primarni i sekundarni peristaltički talasi, aspiracija kontrasta – opacifikacija traheje i desnog bronha

**Fig. 2.** X-ray scopy and graphy of esophagus: violated all phases of swallowing, absent primary and secondary peristaltic waves, aspiration-contrast opacification of the trachea and right bronchus

Ezofagealna manometrija: bazalne vrednosti donjeg ezofagealnog sfinktera u granicama normale, ali s postojećom kruralnom komponentom. Peristaltika tela jednjaka ni u cirkularnim ni u poprečno-prugastim mišićnim vlaknima uopšte ne postoji, s povremenim peristaltičkim amplitudama najviše u regiji distalnog jednjaka. Srednja vrednost pritiska na nivou gornjeg dela jednjaka iznosi 22,9 mmHg, srednjeg 19,0 mmHg i donjeg dela jednjaka 29,8 mmHg. Bazalne vrednosti gornjeg ezofagealnog sfinktera snižene, s nepotpunom relaksacijom. Rezi-dualni pritisak na bazi gornjeg ezofagealnog sfinktera u aktu gutanja 4,6 mmHg (relaksacija 94%).

Ezofagogastroskopijom nađen je *gastritis/antritis chronica*, što je potvrđeno histološki. *Helicobacter pylori* negativan.

Na osnovu kliničke slike, laboratorijskih nalaza i urađenih pregleda, postavljena je dijagnoza DM. Bolesnica je lečena glikokortikoidnim lekovima, inicijalno metilprednizolon 60 mg i. v. dnevno, s postepenom redukcijom doze i prevođenjem na peroralnu terapiju. Primenjena su i tri „pulsa” metilprednizolona od po 500 mg i. v. i uveden je azatioprin 100 mg dnevno. Uključena je enteralna terapija Ensure, dijetetska ishrana, simptomatska i fizikalna terapija. Ubrzo je postignut povoljan klinički efekat. U daljem toku, pacijentkinji je postepeno redukovana kortiko-

idna terapija do doze održavanja od 15 mg prednizolona i ukinut je azatioprin.

### Diskusija

Dijagnoza DM kod naše bolesnice postavljena je na osnovu sledećih kriterijuma (Bohan i Peter) [4]: proksimalna mišićna slabost, tipične kožne promene, povišene vrednosti serumskih enzima LDH i SGOT, pozitivan nalaz miopatskih lezija i tipičan nalaz biopsije mišića.

U prilog dijagnozi govorio je i nalaz pozitivnih ANA. Razmatrali smo mogućnost preklapanja DM sa sistemskim eritemskim lupusom (postojanje limfopenije, artralgijske ANA) i progresivnom sistemskom sklerozom (disfagija, blaga sklerodaktilija). U literaturi se navodi da je moguć sindrom preklapanja, pre svega sa sistemskom sklerozom i mešanom bolešću vezivnog tkiva [1].

Kod bolesnika sa DM, disfagija nije redak fenomen. Smanjena snaga faringealne kontrakcije, narušena peristaltika, punjenje vaskula i slabost jezika mogu narušavati normalno gutanje [5]. Zahvatanje jednjaka obično karakteriše nizak pritisak gornjeg ezofagealnog sfinktera i disfunkcija motorne aktivnosti poprečne muskulature – nekoordinisani peristaltički talasi i snižena peristaltika, iako mogu biti zahvaćeni i glatka muskulatura i donji ezofagealni sfinkter. Zahvatanje jednjaka može prouzrokovati rekurentne aspiracione pneumonije putem refluksa sadržaja jednjaka u farinks i pluća [6], što je kod naše bolesnice zapaženo na rendgenografiji jednjaka.

Oralni glikokortikoidi prva su linija terapije DM. Povoljan efekat imunosupresivne terapije (metotreksat, azatioprin, ciklofosfamid, ciklosporin A, hlorambucil), plazmafereze, intravenskih imunoglobulina u kombinaciji sa steroidima opisan je kod bolesnika koji nisu imali odgovor na kortikosteroide [7,8], a pokušava se i primena TNF alfa antagonista, mikofenolat mofetila, kalcineurinskih inhibitora i *Rituximaba* u inflamacionim miopatijama [9].

Pacijenti s disfagijom zbog lošije prognoze zahvataju agresivniju terapiju. Primena intravenske pulsne terapije metilprednizolonom, u kombinaciji s citotoksičnim lekovima poboljšava disfagiju. Hirurška procedura krikofaringealna miotomija primenjuje se kod nekih pacijenata. Kod naše bolesnice, kombinacija oralnih glikokortikoida, primena pulsne terapije metilprednizolona i azatioprina dala je povoljan efekat.

U toku ispitivanja, pažnju smo obratili i na mogućnost udruženosti DM s malignitetom. Najčešće lokalizacije su ovarijumi, gastrointestinalni trakt, dojka i non-Hodgkin limfom [10,11]. Zbog toga je brojnim dijagnostičkim procedurama (ginekološki pregled, ultrazvuk abdomena i vrata, tumorski markeri, imunoelktroforeza) isključena ta mogućnost. Važno je kod tih bolesnika praviti godišnje reevaluacije udruženog maligniteta, naročito u prve tri godine od postavljanja dijagnoze [12].

## Zaključak

Dijagnostika disfagije u dermatomiozitisu zahteva primenu rendgenoloških procedura, kao i ezofagomanometriju. Disfagija može prouzrokovati teške komplikacije kao što su aspiraciona

pneumonija i kaheksija, što dodatno pogoršava već postojeću tešku kliničku sliku. Lečenje tih bolesnika uključuje, osim terapije osnovne bolesti, specijalni režim ishrane, rehabilitaciju i, po potrebi, interventne hirurške procedure.

## Literatura

1. Dalakas CM, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971-81.
  2. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc* 2007;82(4):441-7.
  3. Ertekin C, Secil Y, Yuceyar N, Aydogdu I. Oropharyngeal dysphagia in polymyositis/dermatomyositis. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:32-7.
  4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-7.
  5. Mii S, Niiyama S, Kusunoki M, Arai S, Katsouka K. Cyclosporine A as a treatment of esophageal involvement in dermatomyositis. *Rheumatol Int* 2006;27:183-5.
  6. Williams RB, Grehan MJ, Hersh M, Andre J, Cook JJ. Biomechanics, diagnosis and treatment outcome in inflammatory myopathies presenting as oropharyngeal dysphagia. *Gut* 2003;52:471-8.
  7. Villalba L, Adams EM. Update of therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1996;8:544-51.
  8. Joshi D, Mahmood R, Williams P, Kitchen P. Dysphagia secondary to dermatomyositis treated successfully with intravenous immunoglobulin: a case report. *Int Arch Med* 2008;1:12-4.
  9. Baer AN. Advances in the therapy of idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2006;18:236-41.
  10. Iftikar J, Abdelmannan D, Daw AH. Dermatomyositis and esophageal cancer. *South Med J* 2006;99:777-9.
  11. Vesić S, Djaković Z, Vukićević J, Vuković J, Stojković J, Medenica Lj. Dermatomiozitis udružen sa metastatskim adenokarcinomom rektuma: prikaz slučaja. *Med Pregl* 2009;62:473-5.
  12. Callen JP. When and how should the patient with dermatomyositis be assessed for possible cancer? *Arch Dermatol* 2002;138:969-71.
- Rad je primljen 21. XII 2011.  
Recenziran 28. III 2012.  
Prihvaćen za štampu 29. III 2012.  
BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:432-435.

University Hospital, Medical School of Patras, Greece  
 Department of Obstetrics and Gynecology<sup>1</sup>  
 Department of Hematology<sup>2</sup>

Prikaz slučaja  
*Case report*  
 UDK 618.3-06:616.155.2  
 DOI: 10.2298/MPNS1210436N

## A CASE OF SEVERE ADAMTS13 DEFICIENCY PRESENTING AS THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA IN PREGNANCY

*PRIKAZ SLUČAJA TROMBOTIČKE TROMBOCITOPENIJSKE PURPURE U TRUDNOĆI NASTALE ZBOG IZRAZITOG NEDOSTATKA ADAMTS 13*

Marinos NIKOLAOU<sup>1</sup>, Marina KARAKANTZA<sup>2</sup>, George ADONAKIS<sup>1</sup>, George THEODOROU<sup>2</sup>, Nikolaos ZOUMBOS<sup>2</sup> and George DECAVALAS<sup>1</sup>

### Summary

**Introduction.** Thrombotic thrombocytopenic purpura is a rare life-threatening disorder characterized by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia. It is caused by the absent or severe deficiency of the von Willebrand Factor-cleaving protease named ADAMTS13. Pregnancy is a well recognized factor precipitating the appearance of the disease both in women that had reduced levels of ADAMTS13 activity prior to gestation and in those with other inherited or acquired thrombophilic syndromes. **Case Report.** We report a 25-year old woman with severe ADAMTS13 deficiency presented early in her 1st pregnancy and relapsed in two subsequent gestations. This presentation is uncommon for thrombotic thrombocytopenic purpura is associated with pregnancy (ADAMTS13 deficiency <5%, without an inhibitor). In the first pregnancy she started with daily plasma exchange 1.5xvolume, corticosteroids and IV immunoglobulin and finally entered remission after 23 sessions and termination of pregnancy. In the second pregnancy she did not receive prophylactic treatment and relapsed in the 3rd trimester. Prophylactic treatment during the third pregnancy with plasma infusions proved also ineffective to prevent relapse. **Discussion.** Many issues regarding treatment and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura relapses in subsequent pregnancies are unclear. Proposed guidelines recommend that the same treatment should be performed on pregnant and non pregnant patients without modification of plasma replacement dose according to ADAMTS13 levels. In addition, many authors suggest that pregnant patients with history of thrombotic thrombocytopenic purpura and severe deficiency of ADAMTS13 levels should received prophylactic treatment for prevention of relapses in the subsequent pregnancies. **Conclusion.** Severe ADAMTS 13 deficiency may present as thrombotic thrombocytopenic purpura of pregnancy. Pregnant women with thrombotic thrombocytopenic purpura and especially with severe deficiency of ADAMTS13 levels require specific consideration regarding treatment and prophylaxis in subsequent pregnancies.

**Key words:** ADAM Proteins + deficiency; Purpura, Thrombotic Thrombocytopenic; Female; Adult; Pregnancy Complications, Hematologic; Recurrence; Risk Factors; Diagnosis

### Acknowledgements

We thank Dr A.K. Hovinga (Central Hematology Laboratory, University Hospital, Inselspital, University of Bern, Switzerland) for measurement of ADAMTS13 levels and investigation of the presence of inhibitor.

### Sažetak

**Uvod.** Trombotička trombocitopenijska purpura je redak, po život opasan poremećaj za koji je karakteristična trombocitopenija i mikroangiopatska hemolitička anemija. Uzrok je odsustvo ili izraziti nedostatak proteaze Fon Vilebrandovog faktora koja se javlja pod imenom ADAMTS 13. Trudnoća je dobro poznati faktor koji ubrzava pojavu bolesti, kako kod žena koje su imale niže nivoe aktivnosti ADAMTS 13 pre gestacije tako i kod onih koje imaju nasledene ili stečene trombofiličke sindrome. **Prikaz slučaja.** U radu je prikazan slučaj 25-godišnje žene s teškom insuficijencijom ADAMTS 13 koja se javila rano u njenoj prvoj trudnoći i ponovo se vratila u naredne dve trudnoće. To je neuobičajeno za trombotičku trombocitopenijsku purpuru udruženu s trudnoćom (insuficijencija ADAMTS 13 < 5%, bez inhibitora). U prvoj trudnoći počela je s dnevnim izmenom plazme 1,5 x volumen, kortikosteroidima i IV imunoglobulinom i na kraju je ušla u remisiju posle 23 terapije i okončanja trudnoće. U drugoj trudnoći nije primila profilaktički tretman i bolest se vratila u trećem trimestru. Profilaktički tretman je i u trećoj trudnoći bio neefikasan u sprečavanju recidiva. **Diskusija.** Nejasna su mnoga pitanja u vezi s lečenjem i sprečavanjem recidiva trombotičke trombocitopenijske purpure u narednim trudnoćama. Predložene smernice preporučuju da se isti tretman primeni i kod trudnica i kod ostalih bolesnica, bez modifikacije doze izmene plazme prema nivou ADAMTS 13. Pored toga, mnogi autori predlažu da bi trudnice s istorijom trombotičke trombocitopenijske purpure i teškom insuficijencijom nivoa ADAMTS 13 trebalo da dobiju profilaktički tretman za sprečavanje recidiva u narednim trudnoćama. **Zaključak.** Teška insuficijencija ADAMTS 13 može se pojaviti kao trombotička trombocitopenijska purpura trudnoće. Posebnu pažnju treba obratiti na trudnice s trombotičkom trombocitopenijskom purpurom, a pogotovo na one s teškom insuficijencijom nivoa ADAMTS 13 u pogledu lečenja i profilakse u narednim trudnoćama.

**Glavne reči:** ADAM Proteini + deficijencija; Trombotična trombocitopenična purpura; Žensko; Odrasli; Hematološke komplikacije u trudnoći; Rekurentnost; Faktori rizika; Dijagnoza

**Abbreviations**

ADAMTS13	– proteaza Von Willebrandovog faktora (A Disintegrin And Metalloproteasea with Thrombospondin type motifs)
TTP	– thrombotic thrombocytopenic purpura
LDH	– lactic dehydrogenase
Hb	– hemoglobin
PE	– plasma exchange
FFP	– fresh frozen plasma

**Introduction**

Thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) is a rare life-threatening disorder characterized by thrombocytopenia and microangiopathic hemolytic anemia. As a new disease it was first described by Moschcowitz, in 1924 [1]. The etiology was unclear until the identification of a von Willebrand Factor (VWF)-cleaving protease named ADAMTS13 (a disintegrin-like and metalloproteinase domain with thrombospondin type 1 motifs 13) which is required to break down ultra large von Willebrand multimers released from the vascular endothelial cells. A deficiency of this protease results in TTP where spontaneous platelet adhesion and aggregation to circulating VWF multimers occurs with subsequent widespread microvascular thrombi [2]. ADAMTS13 deficiency can be either congenital or acquired. Congenital TTP is caused by a constitutional deficiency of ADAMTS13, while idiopathic TTP is due to the auto antibody-inhibited function of ADAMTS13 [3]. Secondary TTP is associated with a variety of underlying conditions such as autoimmune disorders, certain drugs, infections, cancer and pregnancy. The role of ADAMTS13 in the secondary syndromes is unclear [4]. It is unknown which factors precipitate the clinical appearance of TTP in individuals with apparently similar deficiency of ADAMTS13.

Pregnancy is a well recognized factor precipitating the appearance of TTP. Women who are either pregnant or in the postpartum period make up 10-36% of all patients [5-7]. Gestation represents a hypercoagulable state due to the increase of clotting factors as well as the decrease of fibrinolysis [7]. The disease developed in most cases in the antepartum period [8]. Recent data have shown that during the second and third trimester of pregnancy there is a physiologic decrease in the levels of ADAMTS13 at levels exceeding 25-30% of its normal activity [9,10]. These changes provoke the appearance of TTP both in women who had reduced levels of ADAMTS13 activity prior to gestation as well as in women with other inherited or acquired thrombophilic syndromes [7].

We report a case of severe ADAMTS13 deficiency presented with TTP in the first pregnancy and relapsed in two subsequent gestations. The issues of management are discussed.

**Case report**

In December 2004, a 25-year-old Caucasian woman was admitted to the Hematology Department with

painless petechiae and bruising on the trunk and lower limbs, headaches and minor vaginal bleeding. She was in the 6<sup>th</sup> week of gestation during her first pregnancy. The laboratory parameters showed thrombocytopenia (the platelet count/PLT/:  $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ ), anemia (hematocrit /Hct/: 21%, hemoglobin /Hb/: 7.7g/dl), reticulocytosis and increased levels of lactic dehydrogenase (LDH), indirect bilirubin and liver enzymes. On examination the presence of schistocytes was found in the peripheral blood smear. Findings for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes (TORCH) infections as well as an underlying connective tissue disease were negative. Antibodies against several viruses (Epstein-Barr virus /EBV/, cytomegalovirus /CMV/, Hepatitis A, B, C, and human immunodeficiency virus /HIV/) and leptospira, were negative. Thyroid and renal function as well as clotting screening tests were normal. Direct and indirect Coomb's tests were negative. The diagnosis of TTP was made and the patient was started on daily plasma exchange (PE) of 1.5x volume, corticosteroids, IV immunoglobulin (Ig) and red blood cells (RBCs) support. However the patient did not respond after 15 sessions of PE and termination of pregnancy was performed. Clinical and hematological remission of disease was finally achieved after 23 sessions of PE and she was discharged on aspirin and steroid tapering.

During her regular follow up in the Hematology Outpatient Clinic, a thrombophilic screening was performed and was negative for Factor V Leiden, FII G20210A, MTHFR C667T mutations and antiphospholipid syndrome. Measurement of ADAMTS13 activity revealed severe deficiency <5% without the presence of an inhibitor. The diagnosis of ADAMTS13 deficiency was made. None in her family had ever suffered from TTP.

A year later, in January 2006, the second pregnancy was documented. During her pregnancy she was closely monitored with full blood count (FBC), blood smears and biochemistry. In the 34<sup>th</sup> week of gestation, she became thrombocytopenic (platelets:  $80 \times 10^9/l$ ) and mildly anemic (Hb 12 g/dl) with few schistocytes on peripheral blood smear and elevation of reticulocytes and LDH. The diagnosis of recurrence of TTP was made and she was initiated on daily infusion of fresh frozen plasma (FFP) at a dose of 30ml/kg and corticosteroids. In the 37<sup>th</sup> week of gestation, she delivered a 2830-gr live female baby by Cesarean section. She continued on daily FFP infusions until the 6<sup>th</sup> day after the delivery when she developed blurred vision and headaches with simultaneous deterioration of laboratory parameters. She was initiated on daily PE of 1.5x volume, corticosteroids and IV Ig. Remission was achieved after 9 sessions of PE. She was discharged from hospital in complete remission.

A year later she presented in the 8<sup>th</sup> week of gestation in her 3<sup>rd</sup> pregnancy. She started prophylactic FFP infusion at a dose of 30ml/kg every 2 weeks. In the 29<sup>th</sup> week of gestation a hematologi-

cal relapse was documented. She refused again PE and was initiated on daily FFP infusions. She delivered a 1690-gr live male baby by Cesarean section in the 32<sup>nd</sup> week of gestation. After the delivery she deteriorated clinically and started on PE. Remission was achieved after 6 sessions of PE. She was discharged on prophylactic FFP infusions every 2 weeks for 6 months.

## Discussion

Our patient with severe ADAMTS13 deficiency presented with TTP early in her first pregnancy. The patient did not have TTP episodes outside pregnancy and none in her family had ever suffered from TTP.

In a large series reviewing a significant number of cases with TTP presented for the first time in pregnancy only a minority had reduced ADAMTS13 levels [11]. In our case the complete work up including inherited and congenital thrombophilic factors was negative indicating that gestation was the only factor provoking the clinical appearance of the syndrome.

Present guidelines, which are based on reports indicating that the response to plasma exchange does not differ between the two groups, recommend that the same treatment should be performed in pregnant and non pregnant patients. Plasma exchange of 1-1.5 volume is undertaken daily for a minimum of 2 days after complete remission, which is defined as a normal neurological status, platelet count and LDH, with rising hemoglobin. [3,12]. In a recent large prospective study of 142 patients with TTP in pregnant and non-pregnant women the duration of treatment to achieve remission did not differ between the patients with or without severe ADAMTS13 deficiency. These data indicate that plasma replacement dose does not require a modification according to the ADAMTS13 levels and that the standard dose of plasma replacement is effective in all subgroups of patients including those without severe ADAMTS13 deficiency [13].

In the reported case no response of hematology parameters after the completion of 15 sessions of PE led to the decision to terminate the pregnancy. Taking into account the fact that the hypercoagulable state initiated by pregnancy is sustained in postpartum period at least for 6 weeks, a direct improvement after the termination of pregnancy is unlikely [11,14-16].

Based on observation studies showing a high incidence of relapse following withdrawal of PE, many centers maintain treatment after achievement of remission. [12,13]. However, there are neither recommended protocols on the basis of randomized studies nor uniformly accepted laboratory parameters to identify those risk groups requiring prolonged main-

tenance. Pregnancy poses specific issues regarding maintenance treatment. Many cases of TTP which are presented prior to 24 weeks of gestation require a prolonged maintenance treatment after remission has been achieved in order to overcome the precipitating factors responsible for the appearance of the syndrome. It is reasonable to suggest a maintenance treatment for these women at least for the duration of pregnancy and the postpartum period.

Another significant issue is prevention of recurrence of TTP in subsequent pregnancies. Women with history of TTP are at risk of relapse during gestation. The rate of relapse of TTP during pregnancy seems to be associated with the pathophysiology of the disease. Relapses are almost unavoidable in cases with congenital TTP while they are frequent in women with the history of idiopathic TTP prior to gestation and less frequent in those women with initial presentation of TTP during pregnancy [17]. Many authors recommend prophylactic treatment of TTP in pregnancy, although there are no clear evidence-based guidelines. Scully et al have recently proposed the initiation of plasma exchanges every one or two weeks early in pregnancy in all women with the history of TTP and documented severe ADAMTS13 deficiency [18]. The hypothesis that severely deficient ADAMTS13 activity during pregnancy predicts a high risk of relapse and identifies the patients at risk, justifies prophylactic therapy irrespectively of the circumstances of the initial TTP episode (idiopathic versus pregnancy-associated) [19]. Although the *in vivo* half life of ADAMTS13 is 2-4 days, the biologic effect of the infusions on the platelet count is sustained for at least 3 weeks [20-21]. It is unknown whether infusion of FFP is equally effective to PE as prophylaxis in these women. In our case prophylactic treatment during the third pregnancy with plasma infusions at a dose of 30 ml/kg every 2 weeks proved also ineffective to prevent relapse. Women with the history of TTP should probably be considered as suffering from the thrombophilic syndrome and receive prophylaxis with aspirin and Low Molecular Weight Heparin in subsequent pregnancy [11,14,18].

## Conclusion

Severe ADAMTS13 deficiency may present as thrombotic thrombocytopenic purpura in pregnancy. The published guidelines are based on the evidence on non pregnant women, therefore, the issues on treatment and prophylaxis of those women with severe deficiency of ADAMTS13 require specific consideration due to limited data available in the literature on the complete management of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy.

## References

1. Moschcovitz E. Hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries: ahinterto undescribed disease. *Proc N Y Pathol Soc* 1924;24:21-2.
2. Furlan M, Lammle B. Aetiology and pathogenesis of thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uraemic syndrome: the role of von Willebrand factor-cleaving protease. *Best Pract Res Clin Hematol* 2001;14:437-57.
3. BCSH Haemostasis and Thrombosis Task Force: Guidelines on the diagnosis and management of the thrombotic microangiopathic hemolytic anaemias. *Br J Haematol* 2003;120:556-73.
4. Terrell DR, Williams LA, Vesely SK, Lammle B, Hovinga JA, George JN. The incidence of thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: all patients, idiopathic patients, and patients with severe ADAMTS-13 deficiency. *J Thromb Haemost* 2005;3:1432-6.
5. McCrae KR, Cines DB. Thrombotic microangiopathy during pregnancy. *Semin Hematol* 1997;34:148-58.
6. Epslin MS, Branch DW. Diagnosis and management of thrombotic microangiopathies during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 1999;42:360-7.
7. George JN. The association of pregnancy with the thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Curr Opin Hematol* 2003;10:339-44.
8. Weiner CP. Thrombotic microangiopathy in pregnancy and in postpartum period. *Semin Hematol* 1987;26:119-29.
9. Mannucci PM, Canciani MT, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. *Blood* 2001;98:2730-5.
10. Sanchez-Luceros A, Farias CE, Amarai MM, Kempfer AC, Votta R, Marchese C. Von Willebrand factor-cleaving protease (ADAMTS 13) activity in normal non-pregnant woman, pregnant and post-delivery women. *Thromb Haemost* 2004;92:1320-6.
11. Egerman RS, Witlin AG, Friedman SA, Sibai BM. Thrombotic thrombocytopenic purpura/HUS in pregnancy review of 11 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:950-6.
12. Fontana S, Kremer Hovinga JA, Lammle B, Taleghani Mansouri B. Treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis* 2006;90:245-54.
13. Vesely SK, George JN, Lammle B, Studt JD, Alberio L, El-Harake MA, et al. ADAMTS13 activity in thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome: relation to presenting features and clinical outcomes in a prospective cohort of 142 patients. *Blood* 2003;102:60-8.
14. Ezra Y, Rose M, Eldor A. Therapy and prevention of thrombotic thrombocytopenic purpura during pregnancy: a clinical study of 16 pregnancies. *Am J Hematol* 1996;51:1-6.
15. Natelson EA, White D. Recurrent thrombotic thrombocytopenic purpura in early pregnancy: effect of uterine evacuation. *Obstet Gynecol* 1985;66:54S-56S.
16. Frenchini M. Haemostasis and pregnancy. *Thromb Haemost* 2006;95:401-3.
17. Vesely SK, Li X, McMinn JR, Terrell DR, George JN. Pregnancy outcomes after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura-hemolytic uremic syndrome. *Transfusion* 2004;44:1149-58.
18. Scully M, Starke R, Lee R, Mackie I, Machin S, Cohen H. Successful management of pregnancy in women with a history of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinol* 2006;17:459-63.
19. Raman R, Yang S, Wu HM, Cataland SR. ADAMTS13 activity and the risk of thrombotic thrombocytopenic purpura relapse in pregnancy. *Br J Haematol* 2011;153(2):277-9.
20. Furlan M, Robles R, Morselli B, Sandoz P, Lammle B. Recovery and half-life of von Willebrand factor-cleaving protease after plasma therapy in patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Thromb Haemost* 1999;81:8-13.
21. Dong JF, Moake JN, Nolasco L, Bernardo A, Arceneaux W, Shrimpton CN, et al. ADAMTS-13 rapidly cleaves newly secreted ultralarge von Willebrand factor multimers on the endothelial surface under flowing conditions. *Blood* 2002;100:4033-9.

Rad je primljen 25. XI 2011.

Recenziran 30. IV 2012.

Prihvaćen za štampu 31. V 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:436-439.



## SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI SEMINAR FOR PHISICIANS

Klinički centar Niš  
Ginekološko-akušerska klinika, Odeljenje za anesteziju<sup>1</sup>  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu  
Klinički centar Niš, Ginekološko-akušerska klinika<sup>2</sup>

Seminar za lekare u praksi  
*Seminar for phisicians*  
UDK 618.4-089.5  
DOI: 10.2298/MPNS1210441K

### EPIDURALNA ANALGEZIJA U POROĐAJU: SPECIFIČNOSTI, DILEME I KONTROVERZE

#### EPIDURAL ANALGESIA IN LABOR: SPECIFIC CHARACTERISTICS, DILEMMAS AND CONTROVERSIES

Marija KUTLEŠIĆ<sup>1</sup> i Ranko KUTLEŠIĆ<sup>2</sup>

#### Sažetak

**Uvod.** Epiduralna analgezija postala je najpopularniji metod za ublažavanje porođajnog bola. *Analgezija u porođaju: da ili ne?* Porođajni bol je složen subjektivni fenomen, u kome se nociceptivni stimuli centralno primaju, prerađuju i interpretiraju u sadejstvu s fiziološkim, neurohumoralnim, emocionalnim, socijalnim, kulturološkim faktorima. Bol i anksioznost izazivaju adrenergičnu hiperaktivnost, hiperventilaciju, hipokapiju sa smanjenim uteroplacentalnim protokom krvi i nekoordinisanom aktivnošću materice, te se preporučuje ublažavanje bola, što je čak i indikovano u slučajevima komorbiditeta majke. *Analgezija u porođaju: metod izbora.* Pomoću epiduralne analgezije postiže se bolji kvalitet nego parenteralnim ili inhalacionim agensima, s povećanim uteroplacentalnim protokom krvi i boljom oksigenizacijom fetusa i majke. *Epiduralna analgezija u porođaju: šta je specifično?* Fiziološke promene u trudnoći (povećana telesna težina, edemi mekih tkiva, lumbalna lordoza, kongestija epiduralnih vena...) otežavaju izvođenje epiduralnog bloka u trudnoći. Epiduralnu punkciju trebalo bi izvesti medijalnim pristupom na nivou L2-3 ili L3-4 tehnikom gubitka otpora između kontrakcija. *Epiduralna analgezija u porođaju: čime?* Koriste se lokalni anestetici, bupivakain, levobupivakain, ropivakain, a mogu se kombinovati s malim dozama opioida (fentanilom ili sufentanilom). Epiduralna analgezija u porođaju: kako? Na raspolaganju stoje sledeće tehnike: epiduralna, spinalna i kombinovana spinalno-epiduralna analgezija. *Epiduralna analgezija u porođaju: kontroverze.* Najvažnija kontroverza je uticaj epiduralne analgezije na operativnu i instrumentalnu stopu porođaja. Niske koncentracije lokalnog anestetika u kombinaciji s malim dozama opioida, zajedno s aktivnim angažovanjem akušera prilikom porođaja, rezultirali bi povećanom stopom spontanog porođaja. **Zaključak.** Iako još uvek postoje neke teškoće, komplikacije i kontroverze, epiduralna analgezija obezbeđuje bezbednu i efikasnu kontrolu porođajnog bola.

**KLjučne reči:** Epiduralna analgezija; Porođaj; Akušerski porođaj; Porođajni bol + terapija; Akušerska analgezija; Žensko; Faktori rizika; Bupivakain; Opioidi

#### Summary

**Introduction.** Epidural analgesia has become the most popular method for labor pain relief. *Analgesia in Labor: Yes or No?* Labor pain is a complex phenomenon with sensory, cognitive, motivational, emotional, social, and cultural variables. Pain and anxiety lead to adrenergic hyperactivity, hyperventilation, hypocapnia with reduced uteroplacental blood flow and uncoordinated uterine activity, so pain relief is recommended and even indicated in cases of maternal comorbidity. *Analgesia in Labor: Method of Choice.* The quality of epidural analgesia is better than the one achieved by parenteral or inhalation agents, with increased uteroplacental blood flow and improved fetal-maternal oxygenation. *Epidural Analgesia in Labor: What is Specific?* The increased weight, lumbar lordosis, soft tissue edema and engorgement of epidural veins make it more difficult to perform epidural block in pregnancy. Epidural puncture should be performed by medial approach, at L2 – 3 or L3 – 4 level by loss of resistance technique between contractions. *Epidural Analgesia in Labor: What With?* Local anesthetics, bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine, are used and they can be combined with small doses of opioids (fentanyl or sufentanyl). *Epidural Analgesia in Labor: How?* Available techniques are epidural, spinal and combined spinal – epidural analgesia. *Epidural Analgesia in Labor: Controversies.* The most important controversy is the influence of epidural analgesia on operative or instrumental delivery rate. Low concentrations of local anesthetic in combination with small doses of opioids, together with active management of labor by an obstetrician, would lead to increased spontaneous delivery rate. **Conclusion.** Although there still are some difficulties, complications and controversies, epidural analgesia provides safe and effective labor pain control.

**Key words:** Analgesia, Epidural; Parturition; Labor, Obstetric; Labor Pain + drug therapy; Analgesia, Obstetrical; Female; Risk Factors; Bupivacaine; Opioid Peptides



**Skraćenice**

ACOG	– American College of Obstetrics and Gynecology
ASA	– American Society of Anesthesiologists
CSE	– Combined Spinal – Epidural Analgesia
EA	– epiduralna analgezija
NACS	– Neurological and Adaptive Capacity Score
NBAS	– Neonatal Behavioral Assessment Scale
PCEA	– Patient Controlled Epidural Analgesia

**Uvod**

Epiduralna analgezija (EA) u današnje vreme smatra se metodom izbora za obezbojavanje porođaja. Put od njenog uvođenja do prihvatanja nije bio lak – počev od dileme da li je, uopšte, medicinski i moralno opravdano davati analgeziju porodilji, preko traganja za metodom i anestetikom koji će dati najbolji analgetski efekat s minimumom neželjenih dejstava po majku, plod i sâm tok porođaja.

Cilj ovog rada bio je prikaz specifičnosti i tehnika izvođenja epiduralne analgezije kod porodilja, njenih efekata na majku i plod, kao i kontroverzi koje prate tu metodu, uz pokušaj odgovora na neke od dilema s kojima se lekar kliničar sreće.

**Analgezija u porođaju: da ili ne?**

Ma koliko nam se primena analgezije pri porođaju u današnje vreme činila logičnom, put od njenog uvođenja (Dž. Simpson, 1847. godine) do potpunog prihvatanja bio je dug, praćen sumnjama, lutanjima i dilemama više no u bilo kojoj drugoj oblasti medicine. Mnogi akušeri smatrali su da bi farmakološko uplitanje u proces rađanja bilo neprirodno, opasno, pa čak i moralno pogrešno [1,2].

Zbog toga je prvo pitanje koje se postavilo bilo to da li ima razloga koji bi opravdali davanje analgezije porodilji i kako bi ona uticala na dinamiku porođaja, uterus, abdominalnu muskulaturu, stanje majke i ploda i moguće komplikacije [3,4].

Porođajni bol je složen subjektivni fenomen, u kome se nociceptivni stimuli centralno primaju, prerađuju i interpretiraju u sadejstvu s fiziološkim, neurohumoralnim, emocionalnim, socijalnim, kulturno-fiziološkim faktorima [5–7]. U razmišljanjima o fenomenu porođajnog bola nameće se pitanje zašto taj proces, koji nije patološki, treba da bude bolan. Do danas zadovoljavajućeg odgovora u medicini nema (u Bibliji objašnjenje postoji), samo se pretpostavlja da bol predstavlja opomenu majci da porođaj počinje i da treba potražiti sigurnost, pomoć i zaštitu. Ipak, ako je ta pretpostavka i tačna, kako porođaj odmiče, to „upozorenje” gubi na značaju i daje mesto nekoj od metoda analgezije, čime bi se otklonile i nepovoljne fiziološke posledice bolnih nadražaja po organizam majke i ploda (hipertenzija, tahikardija, respiratorna alkalozna, smanjena perfuzija i oksigenacija fetoplacentne jedinice, usporen tok porođaja) [1,2,8]. To je posebno značajno u slučaju postojanja hroničnih respiratornih, kardiovaskularnih, endokrinoloških ili drugih oboljenja majke ili postojanja kompromitovane uteroplacen-

te i fetoplacentne cirkulacije (preeklampsija), gde bol i uznemirenost mogu pogoršati osnovnu bolest i ugroziti majku i plod. Takva stanja predstavljaju i medicinsku indikaciju za primenu analgezije u porođaju [8,9]. Važeći stav prema primeni analgezije u porođaju ilustruje zajedničko saopštenje Američkog koledža opstetričara i ginekologa (ACOG) i Američkog udruženja anesteziologa (ASA), doneto na inicijativu D. Chestnuta 1993. godine: „Porođaj uzrokuje jak bol kod većine žena. Ne postoje druge okolnosti u kojima se smatra prihvatljivim da osoba pod nadzorom lekara podnosi jak bol koji bi se sigurnom intervencijom mogao ublažiti. U odsustvu medicinske kontraindikacije, zahtev majke je dovoljna indikacija za obezbojavanje porođaja” [4,10].

**Analgezija u porođaju: metoda izbora**

Rešenje dileme „ima li opravdanja i potrebe za analgezijom u porođaju” otvara nam sledeće pitanje: „Koja bi metoda bila idealna i koji bi anestetik blokirao samo one nerve koji sprovode bolni nadražaj, a na ostale funkcije organizma ne bi uticao?” Trenutno ne postoji lek ili tehnika s takvim stepenom selektivnosti, ali je pravilno izvedena EA bliža tom idealu od svih drugih raspoloživih tehnika [9,11,12].

EA daje bolji kvalitet analgezije nego parenteralne ili inhalacione metode, a pritom se izbegava rizik od respiratorne depresije i neželjene sedacije i efikasno otklanjaju nepovoljne fiziološke posledice porođajnog bola po majku i fetus.

U uslovima sniženog nivoa cirkulišućih kateholamina, pod dejstvom EA dolazi do poboljšanog uteroplacentnog krvnog protoka (što je čak izraženije u stanjima inače smanjene uteroplacentne perfuzije, kao što je to preeklampsija), efikasnije aktivnosti uterusa, prekida hiperventilacionog i hipoventilacionog ciklusa, poboljšanja oksigenacije majke i ploda [1,2,13,14]. Pored toga što je u otklanjanju bola efikasnija od parenteralne analgezije opioidima, EA ima dodatnu prednost u mogućnosti produblivanja bloka u slučaju potrebe za hitnim carskim rezom, čime se izbegavaju rizici opšte anestezije [5].

Male doze lokalnih anestetika i opioida koje se koriste u obezbojavanju porođaja nemaju štetne efekte na fetus i novorođenče [3,15–17]. Liberman i saradnici [18], analizirajući postojeće podatke iz literature, zaključuju da nema razlike u umbilikalnim pH vrednostima i Apgar skorovima između dece čije su majke primale EA i one čije nisu. Od studija koje su upoređivale bihevioralne skorove (NBAS), polovina nije pokazala razlike, dok je polovina našla snižen NBAS prvog i petog dana kod novorođenčadi izloženih EA. Ona su pokazala nešto slabije motorne funkcije, što je bilo u korelaciji s dozom datog bupivakaina. Kada su upoređivani NBAS novorođenčadi izloženih EA ili sistemskim opioidima, razlike nije bilo ili su skorovi u epiduralnoj grupi bili nešto viši [2,18]. Zaključak je i drugih autora, koji su upoređivali efekat EA s anestezijom parenteralno datim opioidima, da bolja analgezija i blokada stresnog odgovora majke u slučaju

EA omogućava bolju uteroplacentnu razmenu i oksigenaciju fetusa, viši fetalni pH, bazni ekscres i Apgar skor u prvom minutu i izbegava neonatalnu respiratornu depresiju i daje bolje neurološke skorove i skorove sposobnosti adaptacije (NACS) [2,14,19,20–22].

### **Epiduralna analgezija u porođaju: šta je specifično?**

Epiduralni blok teže je izvodljiv kod trudnica no u opštoj populaciji, zbog povećanja telesne mase, edema mekih tkiva, promene teksture ligamenata, izraženije lumbalne lordoze, a u nekim slučajevima i zbog nemogućnosti saradnje s porođiljom, bilo zbog već postojećih jakih bolova, bilo zbog nemogućnosti savijanja i zauzimanja položaja za punkciju [20].

Rizik od punkcije dure je povećan, s obzirom na to da kod čak 16% trudnica rastojanje koža – epiduralni prostor u lumbalnom predelu može biti manje od četiri centimetra [1].

U trudnoći postoji izrazita kongestija epiduralnih vena, uzrokovana povećanim protokom zbog povišenog intraabdominalnog pritiska i pritiska gravidnog uterusa na donju šuplju venu. To proširenje venskog spleta još je izraženije tokom napona i kontrakcija, te je povećan rizik od intravaskularnog ubrizgavanja anestetika. Rizik od vaskularne punkcije iglom ili kateterom jeste 10–20%, dok je van trudnoće 1%. Nabrekle epiduralne vene smanjuju epiduralni prostor i za 40%, što zajedno s lumbalnom lordozom utiče na dominantno cefalno širenje anestetika i nameće potrebu za smanjivanjem doze [1].

Za razliku od cervikotorakalnog dela epiduralnog prostora, gde je pritisak subatmosferski, u lumbalnom delu on je lako pozitivan, što takođe uzrokuje cefalno širenje anestetika i povećava rizik od punkcije dure [1,23].

Navedeni problemi nameću mere opreza, te se u literaturi preporučuje [1]:

- punktiranje u nivou L2–L3 ili L3–L4, gde je epiduralni prostor najširi (4–5 mm);
- medijalni pristup, da bi se izbegle lateralno smeštene vene;
- uvođenje epiduralne igle između kontrakcija i tehnikom gubitka otpora;
- davanje anestetika kroz kateter, nakon provere aspiracijom da vrh katetera nije postavljen intravaskularno ili intratekhalno;
- deljenje potrebne doze anestetika u više manjih doza (3–5 ml) i njihovo davanje s pauzama od tri do pet minuta i između kontrakcija.

Anesteziolog može biti u dilemi kako da postavi pacijentkinju. Položaj porođilje tokom izvođenja bloka ne utiče na krajnji nivo blokade. Punkcija u sedećem položaju tehnički je lakša, posebno kod jako gojaznih osoba i onih s deformitetom kičmenog stuba, ali češće izaziva pojavu vagalnog refleksa, hipotenziju, smanjenje uteroplacentnog krvnog protoka, vaskularnu ili duralnu punkciju, kao i migraciju katetera. Lateralni položaj, posebno levi,

daje veću hemodinamsku stabilnost, komforniji je za porođilju (naročito ako ima bolove) i sigurniji za anesteziologa, pošto je tako epiduralni pritisak niži, a vene manje voluminozne [1,3,24–27].

### **Epiduralna analgezija u porođaju: čime?**

Od lokalnih anestetika najčešće se koriste bupivakain, levobupivakain i ropivakain. Ovde balansiramo između potrebe za potpunom analgezijom i želje da izbegnemo motornu blokadu, neurotoksične i kardiotoksične efekte. Korišćenjem manjih koncentracija lokalnih anestetika (0,0625–0,125% bupivakaina i levobupivakaina ili 0,1 do 0,2% ropivakaina) pomirena su oba zahteva.

Pri donošenju odluke koji lokalni anestetik da upotrebimo, treba imati na umu da su bupivakain i levobupivakain nešto potentniji od ropivakaina, a da bupivakain daje veću kardiotoksičnost i neurotoksičnost i viši rizik od motorne blokade nego levobupivakain i ropivakain [28–31]. Kada se koriste male koncentracije lokalnih anestetika, a porođaj relativno kratko traje, te razlike nisu klinički značajne, međutim, u situacijama gde predviđamo duže trajanje porođaja ili realnu mogućnost dovršenja porođaja carskim rezom i gde će ukupna potrošnja anestetika biti veća, levobupivakain ili ropivakain bili bi sigurniji izbor [30]. Pomenimo samo da se lidokain izbegava, naročito pri dužim procedurama, zbog pojave tahifilakse, kumulativnih efekata, toksičnosti i motornog bloka [2].

Rastvoru lokalnog anestetika mogu se dodati opiodi (fentanil, sufentanil), adrenalin, neostigmin ili bikarbonati u cilju produžavanja i/ili pojačavanja njegovog dejstva. Kombinacija malih koncentracija lokalnih anestetika (efikasniji u ublažavanju visceralnog bola) i malih doza liposolubilnih opioda (delotvorniji kod somatskog bola) daje odličnu analgeziju, a smanjuje neželjene efekte obaju lekova (motorna blokada i hipotenzija ili bradikardija, mučnina, povraćanje), kao i njihovu potrošnju [1,3,32–36].

### **Epiduralna analgezija u porođaju: kako?**

Nakon identifikacije epiduralnog prostora i postavljanja katetera (dubina od pet centimetara daje najbolji blok uz minimum komplikacija), daje se inicijalna doza lokalnog anestetika s opoidima ili bez njih, 10–15 ml, fracionirano, 4–5 ml na tri do pet minuta [1].

Analgezija se može održavati na tri načina:

- *intermitentnim bolusima* – 75–100% inicijalne doze, obično na sat i po do dva sata;
- *kontinuiranom epiduralnom infuzijom* – npr. bupivakain 0,0625–0,125% s fentanilom 2–4 µg/ml, brzinom 10–15 ml na sat. Tako se izbegavaju pikovi i padovi efekata EA, stabilnija je hemodinamika porođilje, smanjen rizik od motornog bloka i toksičnosti anestetika. U slučaju proboja bola, što je moguće, naročito u drugoj fazi, kada je teže postići perinealnu anesteziju, može se dodati bolus i/ili povećati br-

zina infuzije [1,8,24]. Mnogi pak radovi favorizuju regularne intermitentne boluse: primećeno je bolje širenje anestetika datog u bolusu, što daje kvalitetniju i dublju analgeziju uz manju incidenciju proboja bola, te je zadovoljstvo porodilje veće [31,37,38];

– *EA koju kontroliše pacijent (PCEA)* – pored kontinuirane infuzije koja je dovoljna za većinu porodilja, pacijantkinja sama dodaje programirane boluse u slučaju potrebe. Ako se pritom koriste velika razblaženja lokalnog anestetika, što je najčešće slučaj u novije vreme, to dozvoljava kretanje porodilje do početka druge faze (*walking epidural*), a efekat je izuzetno pozitivan, dok je ukupna potrošnja anestetika čak i manja no kod standardnih tehnika [1,12].

Pored te najčešće korišćene tehnike neuroaksijalne analgezije u porođaju, možemo primeniti i spinalnu i kombinovanu spinalno-epiduralnu analgeziju (CSE).

Za spinalnu analgeziju odlučićemo se kada porodilju vidimo u odmaklom prvom porođajnom dobu, kada se očekuje završetak porođaja u okviru dva sata, koliko bi bilo i trajanje analgezije. Ovde nam je potreban brz nastanak bloka, što se spinalnom tehnikom i postiže. Moguće opasnosti su hipotenzija i fetalna bradikardija. Može se koristiti samo opioid (npr. fentanil 15–25 µg) ili mešavina opioida i lokalnog anestetika (npr. fentanil 15 µg i bupivakain 1,25–2,5 mg) [1].

Kombinovana spinalno-epiduralna analgezija koristi prednosti obeju metoda [39]. Primenjujemo je, takođe, u slučajevima već odmaklog porođaja, kada spinalnom analgezijom brzo postizemo sakralni blok i smirujemo porodilju. Ukoliko porođaj traje duže od dejstva spinalne analgezije, proces se nastavlja epiduralnim intermitentnim bolusima ili kontinuiranom infuzijom [1,3,40,41].

### **Epiduralna analgezija u porođaju: kontroverze**

Paralelno s češćim korišćenjem EA u porođaju, objavljuje se sve više radova i izveštaja koji govore o uticaju EA na tok i dovršenje porođaja. Tako su, na primer, mnogi autori utvrdili da je *povećan procenat carskih rezova* kod porodilja koje su primale EA [18]. Ipak, postoje brojni problemi u interpretaciji tih podataka – žene različitih starosnih grupa i pariteta, s određenim faktorima rizika, različiti protokoli vođenja porođaja i korišćene koncentracije anestetika [18,42], što otežava donošenje definitivnog zaključka, tim pre što postoji i mnogo radova koji pokazuju da procenat carskih rezova nije udružen s primenom EA [3,18,19,42–49]. Uvođenje manjih koncentracija bupivakaina (sa 0,25% na 0,125%) s dodatkom opioida, takođe je doprinelo smanjenju procenta carskih rezova [42,43,50]. Studije koje su upoređivale procenat carskih rezova u godinama pre uvođenja EA u porođaj i nakon toga nisu pronašle razliku, čak ni pri petostrukom porastu korišćenja EA [18,44]. Velikog uticaja ima i način rada svakog

akušera, njegova procena medicinsko-pravnog rizika, protokoli koje sledi pri donošenju odluke o načinu dovršenja porođaja. Studija koja je pratila 1 533 porodilje, koje je porađalo 11 akušera, pokazala je da je, zavisno od određenog akušera, procenat carskih rezova varirao od 19% do 41% [3]. Uvođenje dobro definisanih preporuka i objektivnih kriterijuma za dijagnozu distocije smanjuje učestalost te operacije. Preporučuje se tzv. aktivno vođenje porođaja s pojačavanjem infuzije oksitocina u određenim intervalima, prema protokolu, što smanjuje incidenciju distocije a nema štetnog efekta po majku i bebu [43,51]. Dosta se govori i o tome da i sama jača percepcija bola u latentnoj fazi može biti predskazivač distotičnih problema u kasnijem toku porođaja. Moguće je da se kod žena s mnogo jačim porođajnim bolovima ne radi o niskom pragu za bol, već o disfunkcionalnom porođaju koji bi se završio operativno bilo sa EA bilo bez EA [42,45,52–54].

Kada je u pitanju *instrumentalno dovršenje vaginalnog porođaja*, utvrđen je porast tog procenta 5–50% u slučaju primene EA [18]. Razlog tog porasta nije potpuno objašnjen, ali se smatra da bi eventualna motorna blokada, kao i prejak senzorni blok predela perineuma onemogućili porodilju da oseti kontrakcije i adekvatno se napinje [3,51]. Već pomenuto smanjenje koncentracije anestetika, kontinuirana infuzija anestetika kojom se izbegava potreba za velikim bolus dozama pri kraju porođaja, kao i dodatak opioida smanjuju i procenat instrumentalnog dovršenja porođaja [19,42,48,55]. Ono što ovde akušer može učiniti jeste da dozvoli produženje drugog porođajnog doba [56]. ACOG je 1989. godine redefinisao trajanje drugog porođajnog doba kod porodilja sa EA na dva sata za multipare i tri sata za nulipare (sat duže no kod porodilja bez bloka) [38–42], pri čemu se napinjanje odlaže do silaska glavice, a infuzija oksitocina pojačava ako su kontrakcije neadekvatne [56]. Velika randomizirana studija Frejzera i saradnika pokazala je smanjenje incidencije srednjeg i izlaznog vakuuma kod porodilja kojima je savetovano da čekaju više od dva sata od kompletne dilatacije cerviksa pre no što se počnu napinjati. Efekat je bio najupadljiviji u situacijama kada je glavica bila visoko nad ulazom ili u okcipito-posteriornoj prezentaciji ili niskom poprečnom stavu glave pri kompletnoj dilataciji cerviksa [51,57].

Uticaj EA na *dužinu porođaja* takođe je proučavan. Postoje podaci koji ukazuju na produženje prvog porođajnog doba (prosečno dva i po sata kod nulipara), ali su nedovoljni da bi se doneo definitivni zaključak. Drugo porođajno doba može biti produženo 15–60 minuta, zavisno od studije [18,19,46,49,58].

U pokušaju da se smanji incidencija instrumentalnog dovršenja porođaja, došlo se na ideju da se *pri kraju prve faze porođaja* (dilatacija cerviksa veća od osam centimetara) *prestane s davanjem anestetika* kako bi se popravila sposobnost porodilje da se napinje. Ta praksa nije dala očekivane rezultate, a može biti i kontraproduktivna pošto se može desiti da po iščezavanju bloka i pojavi jakih kontrakcija porodilja

odbije da se napinje [18,42, 54,59], te se preporučuje nastavljajući analgeziju malim koncentracijama lokalnog anestetika uz eventualno redukovanje brzine infuzije, što neće povećati incidenciju instrumentalnog dovršenja vaginalnog porođaja [49,54].

Još jedno interesantno pitanje koje se postavlja jeste *kada treba započeti EA*. ACOG preporuke iz 2002. godine kažu da treba sačekati cervikalnu dilataciju od bar četiri-pet centimetara kako bi se izbegla povećana incidencija carskih rezova [59]. Ipak, još je Chestnut 1994. godine [18], a poslednjih godina i drugi autori [3,49,58–61], krenuo s izvođenjem EA pri dilataciji cerviksa od tri i po centimetra, odnosno dva centimetra, pri čemu nije porastao broj operativnih i instrumentalnih dovršenja porođaja, a porodilje su, razumljivo, bile zadovoljnije anestezijom.

### Zaključak

Analgezija tokom porođaja, posebno epiduralna analgezija, jeste intervencija koja ima opravdanje, naročito u slučaju postojanja komorbiditeta trudnice, s obzirom na to da uklanja nepovoljne fiziološke posledice porođajnog bola.

Epiduralna analgezija tehnički je teže izvodljiva kod porodilja no u opštoj populaciji, uz povećan rizik od punkcije dure, intravaskularnog ubrizgavanja anestetika i neželjenog visokog bloka. Mere

opreza koje se preporučuju pri izvođenju epiduralnog bloka jesu: medijalni pristup, punktiranje u nivou L2–L3 ili L3–L4, tehnika „gubitka otpora“, frakcionirano davanje anestetika, bočni položaj porodilje, izuzev kod jako gojaznih žena.

Od lokalnih anestetika koriste se bupivakain, levobupivakain i ropivakain. U cilju izbegavanja pojave motornog bloka, kardiotsičnih i neurotsičnih efekata, preporučuju se koncentracije lokalnih anestetika manje od 0,125%.

Rastvoru lokalnog anestetika mogu se dodati opiodi (fentanil), čime se poboljšava analgezija uz smanjenje potrošnje lokalnog anestetika i pojave komplikacija.

Nakon inicijalne doze, epiduralna analgezija može se održavati kontinuiranom infuzijom ili, bolje, regularnim intermitentnim bolusima.

Uz aktivno vođenje porođaja i smanjenje koncentracije lokalnog anestetika, epiduralna analgezija ne povećava procenat operativnog dovršavanja porođaja, čak i kada se analgezija započne rano i održi do samog rađanja deteta.

Na osnovu svega navedenog, i uprkos postojećim problemima, nepoznicama i kontroverzama koje je prate, možemo zaključiti da je, uz stručno, aktivno vođenje porođaja, epiduralna analgezija trenutno najefikasniji i najsigurniji način obezbojavanja porođaja.

### Literatura

- Birnback DJ, Hernandez M. Neuraxial analgesia for labour in spinal and epidural anesthesia. In: Wong CA, editor. Spinal and epidural anesthesia. New York: McGraw Hill Companies; 2007. p. 259-80.
- Reunolds F. Labour analgesia and the baby: good news is no news. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:38-50.
- Eltzschig HG, Lieberman ES, Camman WR. Regional anesthesia and analgesia for labor and delivery. *N Engl J Med.* 2003; 348(4):319-32.
- Camann W. Pain relief during labour (editorials). *N Engl J Med.* 2005;352(7):718-9.
- Capogna G, Camorcia M, Stirparo S, Valentini G, Garrasino A, Farcomeni A. Multidimensional evaluation of pain during early and late labor: a comparison of nulliparous and multiparous women. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:167-70.
- Bjelica A, Kapor-Stanulović P. Trudnoća kao psihološki događaj. *Med Pregl.* 2004;57(3-4):144-8.
- Bjelica A. Doživljaj stresogenosti trudnoće i strategije prevladavanja stresa kod žena sa hipertenzijom indukovanom trudnoćom. *Med Pregl.* 2004;57(7-8):363-8.
- Gomar C, Fernandez C. Epidural analgesia: anaesthesia in obstetrics. *Eur J Anaesthesiol.* 2000;17:542-8.
- Đorđević B. Porođaj i epiduralna analgezija. *Vojnosanit Pregl.* 2002;59(5):457-62.
- Chestnut DH. Lessons learned from obstetric anesthesia. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17:137-45.
- Caton D, Frolich MA, Euliano TY. Anesthesia for childbirth: controversy and change. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186: S25-30.
- Cooper GM, MacArthur C, Wilson MJA, Moore PAS, Shennan A. Satisfaction, control and pain relief: short and long-term assessments in a randomised controlled trial of low-dose and traditional epidurals and a non-epidural comparison group. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:31-7.
- Cosmi EV, Shnider SM. Obstetric anesthesia and uterine blood flow. In: Shnider S, Levinson G, editors. Anesthesia for obstetrics. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1987. p. 22-40.
- Reynolds F, Sharma S, Seed PT. Epidural analgesia and funic acid-base balance: a meta analysis. *Int J Obstet Anesth.* 2001;10(3):211.
- Scherer R, Holzgreve W. Influence of epidural anesthesia of fetal and neonatal well-being. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1995;59:S17-29.
- Shnider SM, Levinson G, Ralston DH. Regional anesthesia for labor and delivery. In: Shnider S, Levinson G, editors. Anesthesia for obstetrics. 2nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins; 1987. p. 109-22.
- Caliskan E, Ozdamar D, Doger E, Cakiroglu Y, Kus A, Corakci A. Prospective case control comparison of fetal intrapartum oxygen saturations during epidural analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:77-81.
- Lieberman E, O'Donoghue C. Unintended effects of epidural analgesia during labor: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:S31-68.
- Leighton BL, Halpem SH. The effects of epidural anesthesia on labor, maternal and neonatal outcomes: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:S69-77.
- Faitot V, Ourchane R, Dahmani S, Magheru M, Nebout S, Gomas F, et al. A observational study of factors leading to

difficulty in resident anaesthesiologists identifying the epidural spine in obstetric patients. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:124-7.

21. Čutura N, Soldo V, Ćurković A, Tomović B, Mitrović T. Uticaj epiduralne anestezije na prvo i drugo porođajno doba i na novorođenče. *Vojnosanit Pregl.* 2009;66(4):319-22.

22. Milovanović S, Pujić B, Jovanović L, Ćetković N, Stajić D, Flanojević L, et al. Uticaj epiduralne analgezije na tok porođaja. *Med Danas.* 2008;7(10-12):374-8.

23. Todd C, Hollister N, Ball S, Thorp Jones D, Coghill J. Loss of resistance technique for obstetrics epidurals: is it related to the incidence of accidental dural puncture. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:S19.

24. Hartley H, Seed PT, Ashworth H, Kubli M, O'Sullivan G, Reynolds F. Effect of lateral versus supine weged position on development of spinal blockade and hypotension. *Int J Obstet Anesth* 2001;10(3):182-8.

25. Cowan CM, Moore EW. A survey of epidural technique and accidental dural puncture rates among obstetric anaesthetics. *Int J Obstet Anesth.* 2001;10(1):11-6.

26. Borges BCR, Wiczoreck P, Balki M, Carvalho JCA. Sonoanatomy of the lumbar spine of pregnant women at term. *Reg Anesth Pain Med.* 2009;34(6):581-5.

27. Tzen LC. Neuraxial techniques in labor analgesia should be placed in the lateral position. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17:146-52.

28. Bolukbasi D, Sener B, Sarihasan B, Kocamanoglu S, Tur A. Comparison of maternal and neonatal outcomes with epidural bupivacaine plus fentanyl and ropivacaine plus fentanyl for labor analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2005;14:288-93.

29. Atienzar MC, Palanca JM, Torres F, Borrás R, Gil S, Esteve I. A randomized comparison of levobupivacaine, bupivacaine and ropivacaine with fentanyl for labor analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17:106-11.

30. McGrady E, Litchfield K. Epidural analgesia in labour. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain.* 2004;4(4):114-7.

31. Djukić J, Tomović B, Ćurković A, Filimonović D, Vranjanac A. Epidural u porođaju? Naravno! Ali kako? *Anest Intenz Ter.* 2011;1-2(33):115-21.

32. Stinestra R. Epidural analgesia for labor and delivery. *First Joint SARA/ESRA congress, 19-21 sept. Belgrade; 2002.*

33. Gogarten W, Van de Velde M, Soetens F, Van Aken H, Brodner G, Gramke HF, et al. A multicentre trial comparing different concentrations of ropivacaine plus sufentanil with bupivacaine plus sufentanil for patient-controlled epidural analgesia in labour. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21:38-45.

34. Camorcia M, Capogna G. Epidural levobupivacaine, ropivacaine and bupivacaine in combination with sufentanil in early labour: a randomized trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2003;20:636-9.

35. Frinha N, Ellachtar M, Mehazaa MS, BenAmmer MS. Combined spinal-epidural analgesia in labor: comparison of sufentanil vs tramadol. *Middle East J Anesthesiol.* 2007;19(1):87-96.

36. Bang EC, Lee HS, Kang YI, Cho KS, Kim SY, Park H. Onset of labor epidural analgesia with ropivacaine and varying dose of fentanyl: a randomized controlled trial. *Int J Obstet Anesth.* 2012;21:45-50.

37. Lim Y, Sia ATH, Ocampo C. Automated regular boluses for epidural analgesia: a comparison with continuous infusion. *Int J Obstet Anesth.* 2005;14:305-9.

38. Leo S, Ocampo C, Lim Y, Sia ATH. A randomized comparison of automated intermittent mandatory boluses with basal infusion in combination with patient-controlled

epidural analgesia for labor and delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2010;19:357-64.

39. Stamenković D, Slavković Z, Gerić V, Filipović N, Šurbatović M, Ranković V. Kombinovana spinalna: epiduralna analgezija: nekad i sad. *Vojnosanit Pregl.* 2007;64(5):344-8.

40. Simmons S, Cyna AM, Dennis AT, Hughes D. Combined spinal-epidural vs epidural analgesia in labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD 003401.

41. Miro M, Guasch E, Gilsan ZF. Comparison of epidural analgesia with combined spinal epidural analgesia for labor: a retrospective study of 6497 cases. *Int J Obstet Anesth.* 2008;17:15-9.

42. Cohen SE. Does epidural analgesia slow labor and cause a greater incidence of cesarean sections? *Review Course Lectures, IARS.* 1999:12-5.

43. Clark A, Carr D, Loyd G, Cook V, Spinnato J. The influence of epidural analgesia on cesarean delivery rates: a randomized, prospective clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;179:1527-33.

44. Impey L, MacQuillan K, Robson M. Epidural analgesia need not increase operative delivery rates. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:358-63.

45. Yancey MK, Pierce B, Schweitzer D, Daniels D. Observations on labor epidural analgesia and operative delivery rates. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:353-9.

46. Zhang J, Yancey MK, Klebanoff MA, Shwazz J. Does epidural analgesia prolong labor and increase risk of cesarean delivery? A natural experiment. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(1):128-34.

47. Bakhameos H, Hegazy E. Does epidural increase the incidence of cesarean delivery or instrumental labor in Saudi population? *Middle East J Anesthesiol* 2007;19(3):693-704.

48. Halpem SH, Muir H, Breen TW, Campbell DC, Barrett TW, Liston R, et al. A multicenter randomized controlled trial comparing patient controlled epidural with intravenous analgesia for pain relief in labor. *Anesth Analg.* 2004;99(5):1532-8.

49. Reynolds F, Russell R, Porter J, Smeton N. Does the use of low dose bupivacaine-opioid epidural infusion increase the normal delivery rate? *Int J Obstet Anesth.* 2003;12:156-63.

50. Halonen P, Sarvela J, Saisto T, Soikkeli A, Halmesmaki E, Korttila K. Patient-controlled epidural technique improves analgesia for labor but increases cesarean delivery rate compared with the intermittent bolus technique. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48:723-37.

51. Mayberry LJ, Clemmens D, De A. Epidural analgesia side effects, co-interventions and care of women during childbirth: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;186:S81-93.

52. Alexander JM, Sharma SK, McIntire DD, Wiley J, Leveno KJ. Intensity of labor pain and cesarean delivery. *Anesth Analg.* 2001;92:1524-8.

53. Hess PE, Pratt SD, Lucas TP, Miller CG, Corbett T, Oriol N, et al. Predictors of breakthrough pain during labor epidural analgesia. *Anesth Analg.* 2001;93:414-8.

54. Toledo P, McCarty RJ, Ebarvia J, Wong CA. A retrospective case-controlled study of the association between request to discontinue second stage labor epidural analgesia and risk of instrumental vaginal delivery. *Int J Obstet Anesth.* 2009;17:304-8.

55. Morland D, Mac Dougall MW, Malone S, Marr R. Do epidurals lead to perineal trauma? A three year review. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:S10.

56. Theron A, Baraz R, Thorp-Jones D, Sanders J, Collis R. Does position in the passive second stage of labour affect birth outcome in nulliparous women using epidural analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20:S12.

57. Frasse W, Marcoux S, Kranss I, Douglas J, Goulet, Boulman M. Multicentric randomized, controlled trial of delayed pushing for nulliparous women in the second stage of labor with continuous epidural analgesia. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:1165-72.

58. Salim R, Nachum Z, Moscovici R, Lavee M, Shalev E. Continuous compared with intermittent epidural infusion on progress of labor and patient satisfaction. *Obstet Gynecol.* 2005;106(2):301-6.

59. Tordvaldsen S, Roberts CL, Bell JC, Ragnes-Greenow CH. Discontinuation of epidural analgesia late in labour for reducing the adverse delivery outcomes associated with epidural analgesia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004457.

60. Wong SA, Scavone BM, Peaceman AM, McCartny RJ, Sullivan JT, Diaz NT, et al. The risk of cesarean delivery with neuraxial analgesia given early versus late in labour. *N Engl J Med.* 2005;352(7):655-65.

61. Ohel E, Ohel G, Gonen R, Vaida S, Barak S, Gaitini L. Early versus late initiation of epidural analgesia in labor: does it increase the risk of cesarean section, a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(3):600-5.

Rad je primljen 27. IX 2011.

Recenziran 3. V 2012.

Prihvaćen za štampu 31. V 2012.

BIBLID.0025-8105:(2012):LXV:9-10:441-447.



Štampu ovog časopisa "Medicinski pregled"  
pomogla je **Vlada AP Vojvodine**



Printing of this journal "Medical Review"  
has been supported by  
**the Government of the AP of Vojvodina**

## POZIV SARADNICIMA

Pozivamo Vas da se pretplatite na časopis „Medicinski pregled”. Podsećamo Vas da je pretplata **OBAVEZNA** za sve saradnike časopisa, odnosno za sve one koji žele objavljivati svoje radove.

Molimo Vas da, ukoliko ste zainteresovani, a niste to do sada učinili, uplatite pretplatu za 2012. godinu u iznosu od **3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove sa teritorije Srbije, odnosno **4.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om)** za članove van teritorije Srbije uplatite direktno u Blagajni Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakog radnog dana, ili na račun: **340-1861-70 ili 115-13858-06** s naznakom „Pretplata na časopis Medicinski pregled za 2012” Ujedno Vas molimo da popunite donji formular i dostavite ga lično ili na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva  
Za ČASOPIS „MEDICINSKI PREGLED”  
21000 NOVI SAD  
Vase Stajića 9**

### PRETPLATNIK ČASOPISA „MEDICINSKI PREGLED”

Ime, prezime i titula	
Adresa na poslu	
Adresa kod kuće	
Kontakt telefon	
Mobilni, E-mail adresa:	

---

*Popuniti štampanim slovima*



## UPUTSTVO SARADNICIMA

Časopis „Medicinski pregled“ objavljuje radove iz različitih oblasti biomedicine, koji su namenjeni širim lekarskim krugovima. Radovi se objavljuju na srpskom jeziku sa proširenim engleskim sažetkom i prilogima na srpskom i engleskom jeziku, a odabrani radovi objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa sažetkom na srpskom jeziku. Radovi van srpskog govornog područja objavljuju se na engleskom jeziku. Autori radova moraju da budu pretplatnici Časopisa. Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

### 1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica

Sadrže mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

### 2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica

Sadrže rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukciju istraživačkog postupka.

### 3. Pregledni članci – do 10 strana

Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

### 4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice

Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadrži sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

### 5. Stručni članci – do 10 stranica

Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

### 6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica

Obraduju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekari-ma koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neuobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

### 7. Istorija medicine – do 10 stranica

Obraduje se prošlost s ciljem stvaranja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

**8. Druge vrste publikacija** (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*)

### Priprema rukopisa

Kompletan rukopis, koji uključuje tekst rada, sve priloge i prpratno pismo, potrebno je poslati:

– u elektronskoj formi na adresu **dlv@neobee.net**, kao i

– odštampana 2 primerka rukopisa na adresu:

**Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.**

### Prpratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivao u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

### Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, proredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

**1. Naslovna strana.** Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

**2. Sažetak.** Sažetak treba da sadrži do 250 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. Sažetak treba da ima sledeću strukturu:

– originalni i stručni radovi: uvod (sa ciljem rada), materijal i metode, rezultati i zaključak;

– prikaz slučaja: uvod, prikaz slučaja i zaključak;

– pregledni rad: uvod, odgovarajući podnaslovi koji odgovaraju onima u tekstu rada i zaključak.

U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (Medical Subjects Headings, MeSH) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

**3. Sažetak na engleskom jeziku.** Sažetak na engleskom jeziku treba da bude prevod sažetka na srpskom jeziku, da ima istu strukturu i da sadrži do 250 reči, bez upotrebe skraćenica.

### 4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalmom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

**Uvod** sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

**Materijal i metode** treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

**Rezultati** predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

**Diskusija** treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i domaćoj literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

**Zaključak** u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

**5. Literatura.** Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagradama, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati et al.

Članci u časopisima:

*\* Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

*\* Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

*\* Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

*\* Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

*\* Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

*\* Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

*\* Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

*\* Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing 1972*. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

*\* Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

*\* Rad u zborniku radova*

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.

*\* Disertacije i teze*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

*\* Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

*\* Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

*\* Kompiuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).**

*Dozvoljeno je najviše šest priloga!*

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se kao posebni dokumenti, na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, † ‡, † ‡ †.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o saglasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehničkom. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

**7. Dodatne obaveze**

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od fusnota rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**

## INFORMATION FOR AUTHORS

**Medical review** publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

**1. Editorials** – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

**2. Original studies** – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

**3. Review articles** – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

**4. Preliminary reports** – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

**5. Professional articles** – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

**6. Case reports** – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

**7. History of medicine** – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

**8. Other types of publications** – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

### Preparation of the manuscript

The complete manuscript, including the text, all supplementary material and covering letter, is to be sent

- in electronic format to the address [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)
- the 2 printed copy to the address

**Drustvo lekara Vojvodine, Srpskog lekarskog društva (Medicinski pregled), Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad**

### The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither

been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

### The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

**1. The title page.** The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

**2. Summary.** The summary should contain up to 250 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It should be structured into the paragraphs as follows:

– original and professional papers should have the introduction (with the objective of the paper), material and methods, results and conclusion

– case reports should have the introduction, case report and conclusion

– review papers should have the introduction, subtitles corresponding to those in the paper and conclusion. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

**3. The expanded summary in English language.** The summary in English should be the translation of the summary in Serbian, it should be structured in the same way as the Serbian summary, containing up to 250 words, without any abbreviations.

**4. The text of the paper.** The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C). and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

**Introduction** contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

**Material and methods** should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

**Results** give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

**Discussion** should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

**Conclusion** must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

**5. References.** References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by 'et al'.

Articles in journals

*\* A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

*\* An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

*\* No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ*. 2002;325(7357):184.

*\* A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

*\* An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

*\* A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

*\* One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

*\* Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

*\* A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

*\* A conference paper*

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.

*\* A dissertation and theses*

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

*\* A journal article in electronic format*

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

*\* Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

*\* A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

**6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs).** The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted as separate documents, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

**7. Additional requirements**

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

**Društvo lekara Vojvodine**

**Vase Stajića 9**

**21000 Novi Sad**

**Tel. 021/521 096; 063/81 33 875**

**E-mail: [dlv@neobee.net](mailto:dlv@neobee.net)**