

# ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

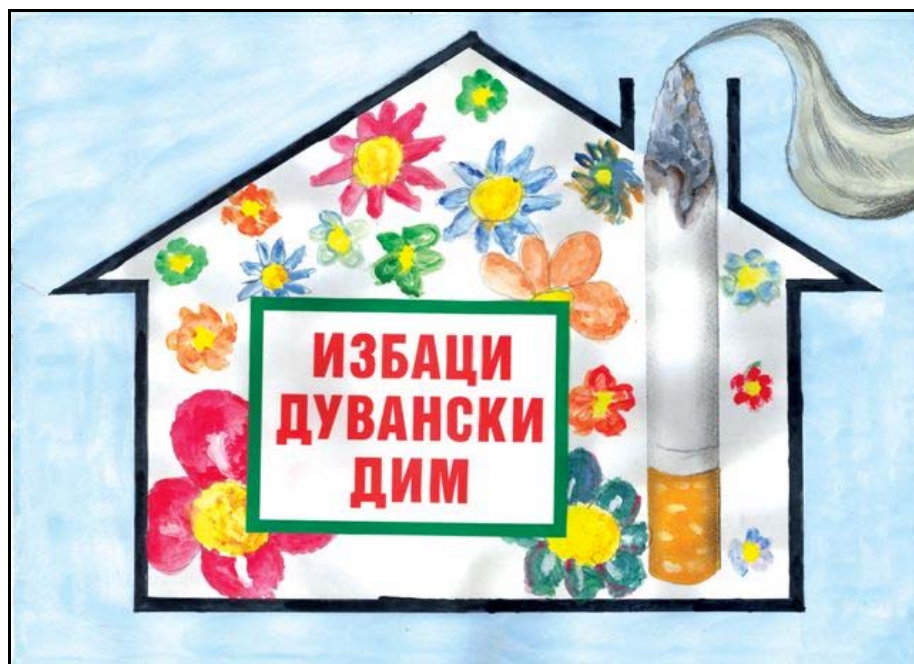
*Часопис лекара и фармацеутика Војске Србије*

*Military Medical and Pharmaceutical Journal of Serbia*



## *Vojnosanitetski pregled*

Vojnosanit Pregl 2010; February vol. 67 (No. 2): pp. 117-190.



# ВОЈНОСАНИТЕТСКИ ПРЕГЛЕД

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

Часопис наставља традицију *Војно-санинетског гласника*, који је излазио од 1930. до 1941. године

## ИЗДАВАЧ

Управа за здравство Сектора за материјалне ресурсе МО Србије

## ИЗДАВАЧКИ САВЕТ

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

## МЕЂУНАРОДНИ УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

## УРЕЂИВАЧКИ ОДБОР

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

## Уредници:

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

Технички секретар уређивачког одбора  
dr Маја Марковић

## РЕДАКЦИЈА

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

Технички уредник: Милан Перовановић

Редактор за српски и енглески језик:

Драгана Мучибабић, проф.

Коректор: Љиљана Николић

Компјутерско-графичка обрада:

Светлана Стајић, Весна Тотих, Јелена Васил



Адреса редакције: Војномедицинска академија, Институт за научне информације, Црнотравска 17, поштански фах 33-55, 11040 Београд, Србија. Телефони: главни и одговорни уредник 3609 311, технички секретар 3608 943, редакција 3609 902 и 3609 179, претплата 3608 997. Факс 2669 689. E-mail: [vmmain1@EUnet.rs](mailto:vmmain1@EUnet.rs) (главни и одговорни уредник) и [vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com) (редакција).

Радове објављене у „Војносанинетском прегледу“ индексирају: Science Citation Index Expanded (SCIE), Journal Citation Reports/Science Edition, Index Medicus (Medline), Excerpta Medica (EMBASE), EBSCO, Biomedicina Serbica. Садржаје објављују Giornale di Medicina Militare и Revista de Medicina Militara. Приказе оригиналних радова и извода из садржаја објављује International Review of the Armed Forces Medical Services.

Часопис излази дванаест пута годишње. Претплате: жиро рачун код Управе за јавна плаћања у Београду бр. 840-941621-02 – ВМА (за Војносанинетски преглед), ПИБ 102116082. За претплату из иностранства обратити се служби претплате на тел. 3608 997. Годишња претплата: 4 000 динара за грађане Србије, 8 000 динара за установе из Србије и 150 € (у динарској противвредности на дан уплате) за претплатнике из иностранства. Копију уплатнице доставити на горњу адресу.

# VOJNOSANITETSKI PREGLED

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

## PUBLISHER

Health Department, Sector for Material Resources, Ministry of Defence, Serbia

### PUBLISHER'S ADVISORY BOARD

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

### INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

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

### EDITORIAL BOARD

#### Editor-in-chief

Prof. **Silva Dobrić**, BPharm, PhD

#### Co-editors:

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

#### Editorial staff

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

#### Technical editor

Milan Perovanović

#### Proofreading

Ljiljana Nikolić

#### Technical editing

Svetlana Stajić, Vesna Totić, Jelena Vasilj



**Editorial Office:** Military Medical Academy, INI; Crnotravska 17, PO Box 33–55, 11040 Belgrade, Serbia. Tel: +381–11–3609–179; +381–11–3609–902, subscription 3608–997; Fax: +381–11–2669–689; E-mail: [vmaini1@EUnet.rs](mailto:vmaini1@EUnet.rs) and [vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

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

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



## SADRŽAJ / CONTENTS

## UVODNIK / EDITORIAL

*Silva Dobrić*

**Novi urednici Vojnosanitetskog pregleda**

New editors of *Vojnosanitetski pregled*..... 121

## ORIGINALNI ČLANCI / ORIGINAL ARTICLES

*Goran Spasojević, Zlatan Stojanović, Dušan Šušćević, Slobodan Malobabić, Sašo Rafajlovski, Vujadin Tatić*

**Asimetrija i polni dimorfizam vidljive površine girus frontalis medialis čoveka**

Asymmetry and sexual dimorphism of the medial frontal gyrus visible surface in humans..... 123

*Dragan M. Nikolić, Predrag B. Djordjević, Vesna Dimitrijević-Srećković, Marina Džingalašević, Sandra Belij, Nevena Kalezić*

**Influence of the purification of human adult pancreatic islets on insulin secretion**

Uticaj purifikacije ostrvaca humanog adultnog pankreasa na insulinsku sekreciju ..... 128

*Tatjana Potpara, Miodrag Grujić, Jelena Marinković, Bosiljka Vujisić-Tešić, Miodrag Ostojić, Marija Polovina*

**Mortality of patients with lone and idiopathic atrial fibrillation is similar to mortality in general population of Serbia**

Mortalitet bolesnika sa lone i idiopatskom atrijalnom fibrilacijom nije veći od mortaliteta opšte populacije Srbije..... 132

*Goran Stevanović, Boban Djordjević, Marija Daković, Srbobran Trenkić, Danilo Stojiljković, Slavica Jeremić, Jadranka Paravina, Irena Janković, Zoran Golubović, Igor Smiljković*

**Septokutani (fasciokutani) perforatori potkolenice – anatomska studija i klinički značaj**

Fasciocutaneous flaps of the lower leg – anatomic study and clinical significance..... 136

*Miodrag Stojanović, Vladmila Bojanić, Dijana Mušović, Zoran Milošević, Dušica Stojanović, Aleksandar Višnjić, Miodrag Vučić, Ivica Milosavljević, Miroslav Vidanović*

**Pušenje majki u trudnoći i socioekonomski faktori kao prediktori male telesne mase na rođenju kod terminske novorođenčadi u Nišu**

Maternal smoking during pregnancy and socioeconomic factors as predictors of low birth weight in term pregnancies in Niš ..... 145

*Gordana Dedić, Slaviša Djurdjević, Boris Golubović*

**Psychological assessment of persons following suicide attempt by self-poisoning**

Psihološka procena osoba posle pokušaja samoubistva trovanjem ..... 151

*Boban Džunić, Predrag Jovanović, Gordana Zlatanović, Dragan Veselinović, Aleksandar Petrović, Ivan Stefanović*

**Upporedna analiza patohistoloških i kliničkih karakteristika pterigijuma**

Comparative analysis of histopathological and clinical characteristics of pterygium..... 159

*Jelena Djordjević, Petar Svorcan, Dušica Vrinić, Branka Dapčević*

**Splenomegalija i trombocitopenija kod bolesnika sa cirozom jetre**

Splenomegaly and thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis..... 166



*Nenad Nedeljković, Ivana Šćepan, Branislav Glišić, Evgenija Marković*

**Dentoalveolarni terapijski efekti Herbst aparata i aktivatora kod osoba u postpubertetskom uzrastu sa malokluzijom klase II/1**

Dentaoalveolar changes in young adult patients with Class II/1 malocclusion treated with the Herbst appliance and an activator.....

170

AKTUELNE TEME / CURRENT TOPICS

*Radoje Čolović*

**Sudskomedicinski aspekti operativnih povreda žučnih vodova**

Forensic aspects of operative bile ducts injuries .....

176

KAZUISTIKA / CASE REPORTS

*Ivica Medenica, Milan Luković, Dragan Radoičić*

**Reviziona artroplastika kuka Waldemar Link custom totalnom endoprotezom**

Revision hip arthroplasty by Waldemar Link custom-made total hip prosthesis .....

179

*Snežana Minić, Gerd EK Novotny, Ljiljana Medenica, Miljana Obradović, Bratislav Stefanović, Dušan Trpinac*

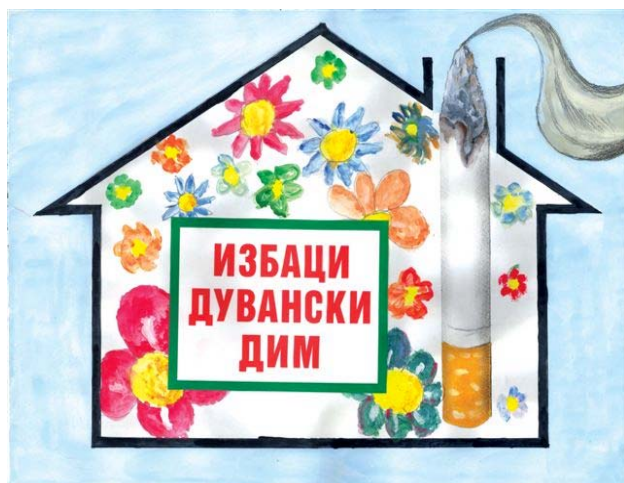
**Two male patients with incontinentia pigmenti**

Dva bolesnika muškog pola sa inkontinencijom pigmenti .....

183

UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS TO THE AUTHORS .....

187



Prvonagrađena slika Milana Vojnovića, učenika VIII razreda Osnovne škole „Desanka Maksimović“ iz Zaječara, na likovnom konkursu s temom ovogodišnjeg slogana Nacionalnog dana bez duvanskog dima (31. januar) „Osveži prostor – izbaci duvanski dim“. Obeležavajući taj dan Ministarstvo zdravlja Republike Srbije objavilo je alarmantne podatke o broju osoba u Srbiji, posebno dece, izloženih štetnom dejstvu duvanskog dima i najavilo skoro usvajanje Zakona o zaštiti stanovništva od izloženosti duvanskom dimu.

A pupil of the VIII class Primary School „Desanka Maksimović“ in the town of Zaječar, Milan Vojnović, won the First Prize for his paint at the Fine Art Competition on this year theme on the National No Tobacco Smoke Day (January, 31) – “Refresh the space, put tobacco smoke out”. By marking that day the Ministry of Health of the Republic of Serbia disclosed alarming data on the number of people in Serbia, especially children, exposed to harmful effects of tobacco smoke and announced a prompt adoption of the Law on the Citizens Protection against Tobacco Smoke.



## Novi urednici *Vojnosanitetskog pregleda*

### New editors of *Vojnosanitetski pregled*

Silva Dobrić

Vojnomedicinska akademija, Institut za naučne informacije, Beograd, Srbija

Uređivanje naučnih časopisa veoma je zahtevan i odgovaran posao i podrazumeva dobro poznavanje procesa naučnoistraživačkog rada u kome se posebno ceni poslednja faza – publikovanje, zbog činjenice da, ukoliko nisu objavljeni, rezultati naučnoistraživačkog rada kao da nisu ni postojali. Zbog toga, po pravilu, urednici naučnih časopisa biraju se iz redova stručnjaka poznatih i priznatih u oblasti kojom se bave i koji imaju veliko iskustvo u publikovanju u naučnim časopisima, posebno onim međunarodnog karaktera. Većina ovaj posao obavlja pored svog osnovnog angažovanja, što podrazumeva dodatni intelektualni, vremenski, pa čak, i fizički rad. Stoga, ne treba da čudi što je Ministarstvo za nauku Republike Srbije među parametre za vrednovanje naučnoistraživačkog rada uvrstilo i uređivanje naučnih časopisa dodelivši mu odgovarajuću kategoriju: M27 i M28 za uređivanje istaknutog međunarodnog časopisa, odnosno „običnog“ međunarodnog časopisa što se vrednuje sa 3, odnosno 2 boda, kao i M55 za uređivanje vodećeg naučnog časopisa nacionalnog značaja i M56 za uređivanje naučnog časopisa nacionalnog značaja, sa pripadajućim 2, odnosno 1 bod (Službeni list Republike Srbije br. 38, od 14. aprila 2008).

Stalni čitaoci Vojnosanitetskog pregleda (VSP) znaju da već godinama, mesto njegovog glavnog i odgovornog urednika pripada, po funkciji, načelniku Instituta za naučne informacije Vojnomedicinske akademije (VMA) u čijem sastavu, od njegovog osnivanja 1961. godine, se nalazi Redakcija časopisa (izuzetak je napravljen sredinom 2005. godine kada je penzionisan tadašnji načelnik Instituta za naučne informacije VMA, a da na to mesto nije, istovremeno, postavljen novi načelnik; tada je u cilju obezbeđenja kontinuiteta izlaženja časopisa privremeno razdvojena funkcija načelnika Instituta za naučne informacije VMA i glavnog i odgovornog urednika VSP).

Zadatak glavnog i odgovornog urednika VSP je da sprovedi ciljeve zbog kojih je časopis osnovan, organizuje rad Redakcije časopisa, obavlja komunikaciju sa autorima i recenzentima, osmišljava sadržaj svakog broja, kontroliše sve faze pripreme rukopisa za štampu posebno vodeći računa o redovnosti izlaženja časopisa. Takođe, obaveza je glavnog

i odgovornog urednika da obezbedi poštovanje svih etičkih principa publikovanja, što podrazumeva slobodu izražavanja kritičkih stavova o svim aspektim stručne i naučne delatnosti koja je predmet razmatranja časopisa, izbegavanje sukoba interesa među akterima u procesu publikovanja i borbu protiv nepoštenja u publikovanju (sprečavanje plagijarizama, fabrikovanja rezultata, naučnih podvala, itd). U ovom poslu, glavnom i odgovornom uredniku VSP pomažu članovi Uređivačkog odbora koji čine najeminentniji stručnjaci iz oblasti medicine, farmacije i stomatologije budući da je VSP časopis koji pokriva ova tri polja biomedicinske nauke. Od 2002. godine, osim stručnjaka iz redova Vojske Srbije, u Uređivačkom odboru časopisa našla su se, po prvi put od njegovog osnivanja, i najpoznatija imena srpske medicine iz civilnih zdravstvenih i akademskih institucija.

Članovi Uređivačkog odbora VSP, po pravilu, recenziraju radove iz oblasti koja je predmet njihovog užeg interesovanja i pomažu glavnom i odgovornom uredniku u odabiru drugih recenzentata. Naime, radovi koji stignu u redakciju VSP podležu dvostrukoj recenziji, a u slučaju oprečenih recenzija, rad se šalje i na treću recenziju. Ipak, najveći deo recenzentskog posla obavljaju, upravo, članovi Uređivačkog odbora. Zbog dodatne opterećenosti koju im donosi urednički posao, mandat članova Uređivačkog odbora VSP ograničen je na četiri godine s mogućnošću još jednog uzastopnog mandata. Dosadašnja praksa bila je da deo Uređivačkog odbora ostane još jedan mandat, a da se drugi deo zameni novim članovima.

U januaru ove godine navršilo se četiri godine od formiranja, tada novog, Uređivačkog odbora VSP. Zbog toga je, sledeći napred izneti stav, došlo do promene dela Uređivačkog odbora što se može videti i iz impresuma ovog broja. Novoimenovani članovi Uređivačkog odbora VSP iz redova Vojske Srbije su: pukovnik, prof. dr Predrag Romić (oblast anesteziologija i intenzivna nega); pukovnik, prof. dr Dušan Stefanović (oblast reumatologija); pukovnik, prof. dr Aleksandar Đurović (oblast fizikalna terapija i rehabilitacija); pukovnik, prof. dr Dragan Mikić (oblast infektologija); major, doc. dr Slobodan Obradović (oblast kardiologija), prof. dr

Darko Mirković (oblast hirurgija), prof. dr Slavica Vučinić (oblast klinička toksikologija); prof. dr Zlata Brkić (oblast stomatologija); prof. dr Zvonko Magić (oblast humana genetika) i doc. dr Lidija Kandolf-Sekulović (oblast dermatologija). Postojećim urednicima iz tzv. civilnog sektora u narednom četvorogodišnjem periodu pridružiće se dva nova člana: prof. dr Đorđe Radak, dopisni član SANU (oblast vaskularna hirurgija) i prof. dr Borisav Janković (oblast pedijatrija). Iz prethodnog sastava Uređivačkog odbora, u narednom četvorogodišnjem mandatu VSP će uređivati: prof. dr Bela Balint (oblast transfuziologija); prof. dr Snežana Cerović (oblast patologija); pukovnik, prof. dr Miodrag Čolić, redovni član SANU (oblast imunologija); prof. dr Radoje Čolović, redovni član SANU (hirurgija); doc. dr Branka Đurović (oblast medicina rada); prof. dr Vladimir Kanjuh, redovni član SANU (oblast kardiovaskularna patologija); prof. dr Vladimir Kostić, redovni član SANU (oblast neurologija); pukovnik, prof. dr Đoko Maksić (oblast nefrologija); doc. dr Gordana Gajić-Mandić (oblast psihijatrija); prof. dr Miodrag Ostojić, redovni član SANU (oblast kardiologija); prof. dr Sava Petrović, redovni član SANU (oblast urologija); prof. dr Predrag Peško, FACS (oblast hirurgija); pukovnik, prof. dr Ranko Raičević (oblast neurologija); pukovnik, prof. dr Vojkan Stanić (oblast grudna hirurgija); doc. dr Dara Stefanović (ob-

last radiologija); prof. dr Vesna Šuljagić (oblast epidemiologija) i prof. dr Ljubomir Todorović (oblast stomatologija/oralna hirurgija). Na ovaj način, pokrivena su najvažnija područja biomedicinske nauke iz kojih, najčešće, i dolaze radovi u Redakciju VSP.

U svoje ime, kao i u ime Redakcije zahvaljujem dosadašnjim članovima Uređivačkog odbora VSP kojima je predao mandat (pukovnik, prof. dr Nebojša Jović; pukovnik, prof. dr Zoran Roganović; pukovnik, doc. dr Dragan Dinčić; prof. dr Mirjana Životić-Vanović; prof. dr Ljiljana Pavlica; prof. dr Milanko Čabarkapa; prof. dr Vladimir Čuk; prof. dr Marjan Marjanović; prof. dr Dubravko Bokonjić), na uložnom trudu u podizanju ugleda časopisa i njegovom uključenju u *Science Citation Index*, uz nadu da ćemo uspešno saradivati i ubuduće.

Novim članovima Uređivačkog odbora zahvaljujem na rado prihvaćenom pozivu da daju svoj puni doprinos u daljem unapređenju časopisa i njegovom što boljem pozicioniranju u međunarodnoj naučnoj publicistici. Posla će biti mnogo jer u redakciju VSP radovi pristižu gotovo svakodnevno.

U nadi da ćemo u sledećem četvorogodišnjem periodu ostvariti dobru i plodotvornu saradnju, svim članovima Uređivačkog odbora VSP, posebno novoimenovanima, želim mnogo uspeha u uredničkom radu!



## Asimetrija i polni dimorfizam vidljive površine *gyrus frontalis medialis* čoveka

### Asymmetry and sexual dimorphism of the medial frontal gyrus visible surface in humans

Goran Spasojević\*, Zlatan Stojanović\*, Dušan Šušćević\*,  
Slobodan Malobabić†, Sašo Rafajlovski‡, Vujadin Tatić<sup>||</sup>

\*Medicinski fakultet, Zavod za anatomiju, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina; †Medicinski fakultet, Institut za anatomiju, Beograd, Srbija;

‡Vojnomedicinska akademija, Klinika za urgentnu internu medicinu, Beograd, Srbija;

<sup>||</sup>Univerzitet Aperion, Fakultet zdravstvenih nauka, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Proučavanje vidljive (ekstrasulkusne) površine hemisfera nije pogodno za merenje veličine mozga, ali je dragoceno za analizu i kvantifikaciju asimetrija i/ili polnog dimorfizma mozga čoveka. Cilj naše studije bio je da se istraži i kvantifikuje postojanje polnog dimorfizma i desno/leve morfološke asimetrije vidljive površine unutrašnje čevone vijuge (*gyrus frontalis medialis* – GFM). **Metode.** Merenjem i analizom ekstrasulkusne (vidljive) površine GFM obuhvaćene su 84 hemisfere (42 mozga osoba oba pola, 26 muškaraca i 16 žena, 20–65 godina starosti). Posle fiksiranja u 10% rastvoru formalina i disekcije, vršena su digitalna morfometrijska merenja. Istraživanja su vršena u odnosu na stranu hemisfera i pol osobe. Standardizovana digitalna AutoCAD planimetrija ekstrasulkusne površine GFM vršena je u koordinatnom sistemu interkomisuralne linije. **Rezultati.** Na ukupnom uzorku, ekstrasulkusna površina desnog GFM (21,39 cm<sup>2</sup>) bila je statistički značajno veća ( $p < 0,05$ ) od levog GFM (18,35 cm<sup>2</sup>), što govori u prilog postojanju desno/leve asimetrije vidljive površine kore GFM. Takođe, bila je značajno veća ( $p < 0,05$ ) ekstrasulkusna površina desnog GFM muškaraca (22,66 cm<sup>2</sup>) nego desnog GFM žena (19,35 cm<sup>2</sup>), dok razlika površina levog GFM između polova nije bila značajna ( $p > 0,05$ ). **Zaključak.** Morfološka analiza ekstrasulkusne površine GFM metodom digitalne planimetrije pokazala je polni dimorfizam ekstrasulkusne (vidljive) površine i prisustvo desno/leve asimetrije GFM. Ovi rezultati mogu se koristiti u funkcionalnim studijama, ali i u studijama genetskih uticaja ili uticaja sredine na morfologiju mozga čoveka.

#### Ključne reči:

mozak, dominantnost hemisfere; frontalni režanj; morfometrija; polimorfizam; pol.

#### Abstract

**Background/Aim.** Studies of visible (extraculcal) surface of the brain hemispheres are not feasible for measurements of the brain size, but are valuable for analysis and quantification of sexual dimorphism and/or asymmetries of the human brain. Morphological and morphometric investigations of the brain may contribute in genetic studies of the human nervous system. The aim of this study was to determine and to quantify sexual dimorphism and the right/left morphological asymmetry of the visible surface of medial frontal gyrus (*gyrus frontalis medialis* – GFM). **Methods.** Measurements and analysis of the visible surface of GFM were done on 84 hemispheres (42 brains from the persons of both sexes: 26 males and 16 females, 20–65 years of age). After fixation in 10% formalin and dissection, digital morphometric measurements were performed. We studied these in relation to the side of the hemisphere and the person's sex. Standardized digital AutoCAD planimetry of the visible surface of GFM was enabled by the use of coordinate system of intercommissural line. **Results.** In the whole sample, the visible surface of the right GFM (21.39 cm<sup>2</sup>) was statistically significantly greater ( $p < 0.05$ ) than the left GFM (18.35 cm<sup>2</sup>) indicating the right/left asymmetry of the visible surface of GFM. Also, the visible surface of the right GFM in the males (22.66 cm<sup>2</sup>) was significantly greater ( $p < 0.05$ ) than in the females (19.35 cm<sup>2</sup>), while the difference in size of the left GFM between the males and the females was not significant ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** Morphological analysis of visible surface of GFM performed by digital planimetry showed sexual dimorphism of the visible surface and the presence of right/left asymmetry of GFM.

#### Key words:

dominance, cerebral; frontal lobe; sex characteristics; gender identity.



## Uvod

Unutrašnja čeona vijuga – *gyrus frontalis medialis* (GFM) prema najnovijoj *Terminologia Anatomica*<sup>1</sup>, je vijuga medijalne strane čeonog režnja mozga i pruža se od gornje ivice (*margo superior*) naniže do sulkusa cinguli (*pars subfrontalis*). Prema staroj terminologiji, oblast GFM je bila deo gornje čeone vijuge (*gyrus frontalis superior*) čije su dve strane dorzalna i medijalna (sada GFM)<sup>2</sup>. Pozadi, GFM ograničava prema *lobulus paracentralis*-u produžetak *sulcus precentralis*-a sa gornje na medijalnu stranu hemisfere. Kora medijalne strane čeonog režnja sadrži citoarhitektonske areje 4, 6, 8, 9, 10, 11 i 12. Granice citoarhitektonskih polja ne odgovaraju moždanim žlebovima, pa pojedina polja obuhvataju delove više susednih vijuga, dok su druga ograničena samo na delove jedne moždane vijuge<sup>3</sup>. Area 4 (primarna motorna kora - M I) koja na medijalnoj strani hemisfere obuhvata prednje dve trećine *lobulus paracentralis*-a (*gyrus paracentralis anterior*) isključena je iz ovog istraživanja zbog svoje specifične i jednostavne funkcije (primarna motorna reprezentacija stopala i potkolenice) i funkcionalnog jedinstva sa postcentralnom somatosenzornom korom (S I)<sup>1, 4</sup>. Delovi areje 6 (premotorna kora) na medijalnoj strani hemisfere ispred *lobulus paracentralis*-a i iznad *gyrus*-a *cinguli* sadrže suplementarnu motornu areju (SMA) ili M II. Uloga SMA je u planiranju i započinjanju pokreta<sup>5</sup>. Debela agrularna kora areje 4 i 6 nema granularne (zrnaste) ćelije, već su one zamenjene piramidalnim ćelijama. Ispred premotorne kore na medijalnoj strani hemisphere su delovi areja 9, 10, 11 i 12, čija homotopična granularna kora pripada prefrontalnoj ili asocijacionoj čeonj kori<sup>6, 7</sup>.

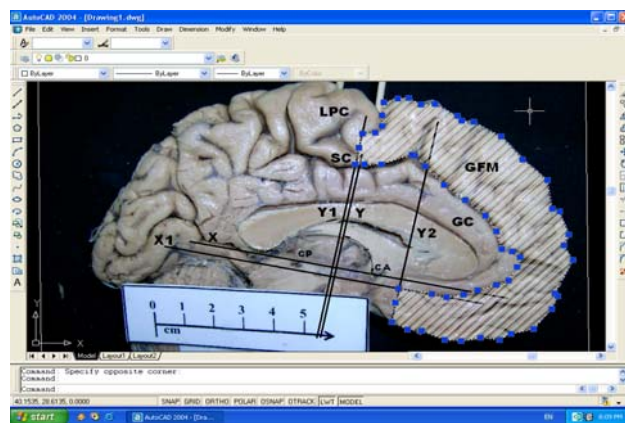
Izučavanja asimetrije čovekovog mozga doprinose razumevanju odnosa morfologije i funkcije, kao i dijagnostici složenih poremećaja moždanih funkcija. Potvrđenom postojanju funkcionalnih asimetrija, odnosno lateralizacije moždanih funkcija u mnogim slučajevima, samo donekle, odgovara morfološka asimetrija hemisfera<sup>8-10</sup>. Izučavajući unutrašnju stranu hemisfere čoveka utvrdili smo statistički značajno veću celokupnu površinu desnog prekuneusa, odnosno morfološku desno/levu asimetriju<sup>11</sup>. Međutim, retke su i sve više potrebne detaljne studije regionalnih osobina mozga, koje bi omogućile kvantifikaciju genetskih uticaja ili uticaja sredine na morfologiju pojedinih oblasti mozga čoveka<sup>12, 13</sup>. Istraživanja ekstrasulkusne (vidljive) površine ne mogu se koristiti za istraživanja same veličine mozga, ali su izvanredno sredstvo za analizu i kvantifikaciju simetrija i polnog dimorfizma vijuga i žlebova.

Cilj našeg istraživanja bio je da tačno utvrdimo i kvantifikujemo postojanje ili odsustvo levo/desne asimetrije vidljive (ekstrasulkusne) površine unutrašnje čeone vijuge GFM mozga čoveka, kao i eventualne morfološke razlike GFM između polova (polni dimorfizam).

## Metode

Istraživanje je vršeno u Institutu za anatomiju Medicinskog fakulteta u Beogradu i Banjoj Luci na 84 hemisfere (42 mozga) bez patoloških promena koji potiču od odraslih osoba

oba pola (42 mozga, od toga 26 muškaraca i 16 žena, starosti 20–65 godina). Mozgovi, bili su fiksirani u 10% rastvoru formalina tokom četiri nedelje, praviljeni su tačni mediosagitalni preseki kroz III moždanu komoru, a zatim su uklonjene moždane ovojnice. Medijalna strana mozga fotografisana je digitalnim aparatom marke Olympus visoke rezolucije (8 Mpx) na standardnom rastojanju od 50 cm i pod pravim uglom na ravan medijalne strane hemisfere. Svaka digitalna fotografija kalibrisana je i označena koordinatnim osovina X i Y, koje su korišćene za dalju standardizaciju prednje i zadnje granice GFM. Pri tome, X-osa koja je, u stvari, interkomisuralna ili CA – CP linija, prolazila je kroz intraventricularno najispupčeneije tačke prednje (*commissura anterior* – CA) i zadnje spojnice (*commissura posterior* – CP), a Y-osa bila je uspravna, pod uglom od 90° na sredinu X-ose<sup>14</sup>. Dakle, sredina X-ose bila je sredina interkomisuralne ili CA – CP linije. Granice GFM, su zbog postojanja morfoloških varijacija, definisane pomoću ovog koordinatnog sistema. Standardizovana granica GFM prema prednjem delu *lobulus paracentralis*-a (*gyrus paracentralis anterior*) bila je vertikalna prava Y1 paralelna Y-osi, od kraja *sulcus precentralis*-a (koji prelazi na medijalnu stranu hemisfere) do preseka sa sulkus cinguli. Tako, površina ispred Y1 linije pripadala je GFM, a iza ove linije bio je *lobulus paracentralis*. Granica GFM prema početnom – suprostralnem delu pojasne vijuge (*gyrus cinguli*) i prema arei supkalozi (vijuge medijalnog limbičkog pojasa) pokazuje česte varijacije ili nedostatak graničnih žlebova, pa je u takvim slučajevima standardno postavljana koristeći pomenuti sistem CA – CP linije. Vertikalna Y2 (paralelna sa Y) kroz rostrum *corporis callosi* predstavljala je kaudalni kraj GFM, dok je horizontalnom X1 osom (paralelna sa CA-CP linijom) povezivan početak sulkusa cinguli sa vertikalnom Y2 osom. Tako, one su zajedno predstavljale granicu GFM prema vijugama medijalnog limbičkog pojasa (prema girusu cinguli i arei *subcallosi anterior*) (Slika 1).



**Sl. 1 – Primena AutoCAD programa za određivanje granica i planimetrija *gyrus frontalis medialis*-a**  
Šrafirano polje odgovara merenoj oblasti (GFM – *gyrus frontalis medialis*, LPC – *lobulus paracentralis*, GC – *gyrus cinguli*, SC – *sulcus cinguli*, CA – *commissura anterior*, CP – *commissura posterior*)

Digitalne fotografije korišćene su za morfometriju ekstrasulkusne (vidljive) površine GFM primenom digitalne AutoCAD planimetrije<sup>11</sup>. AutoCAD spada u grupu program-

skih paketa namenjenih crtanju, projektovanju i drugim vidovima primene računara u inženjerskoj praksi, a može se koristiti i za merenje pravilnih i nepravilnih površina.

Značajnost razlika u vrednostima površine (desno/leva asimetrija, polni dimorfizam) određivana je upotrebom Studentovog *t* testa, na nivou 0,05.

## Rezultati

Rezultati merenja ekstrasulkusne površine GFM kao i značajnost razlika u odnosu na pol i stranu hemisfera, prikazani su u tabelama 1 i 2.

zavise od žlebova koji je odvajaju od susednih vijuga. Granicu GFM prema limbičkom pojasu čine *sulcus subcallosus anterior* (granica prema *regio septalis*) i *sulcus cinguli* (odvaja GFM od girusa cinguli), dok smo medijalni produžetak *sulcus precentralis*-a definisali kao granicu prema *gyrus paracentralis anterior*-u (prednje 2/3 lobulus paracentralisa)<sup>1</sup>. U slučaju segmentiranog *sulcus*-a *cinguli* postoje kratke prelazne, tzv. frontolimbicke vijuge, a i druge varijacije žlebova mogu otežati određivanje granica GFM<sup>15,16</sup>. Mi smo ovaj problem dobrim delom izbegli korišćenjem standardizovanog sistema određivanja granica, kako je opisano. U području GFM važna su funkcionalna polja, kao što su suple-

**Tabela 1**  
Rezultati merenja ekstrasulkusne površine *gyrus frontalis medialis*-a (GFM) u odnosu na stranu hemisfere (na ukupnom uzorku od 84 hemisfere)

Hemisfera	n	Površina GFM (cm <sup>2</sup> )		CV (%)
		$\bar{x} \pm SD$	min. – max.	
Desna	42	21,39 ± 3,76*	13,62 – 28,35	17,57
Leva	42	18,35 ± 3,98	6,7 – 24,0	21,68

\*  $p < 0,05$  prema vrednosti na levoj hemisferi

CV – koeficijent varijacije

min. – najmanja vrednost; max. – najveća vrednost

**Tabela 2**  
Rezultati merenja ekstrasulkusne površine *gyrus frontalis medialis*-a (GFM) u odnosu na pol

Pol	Hemisfera	Površina GFM (cm <sup>2</sup> )		CV (%)
		$\bar{x} \pm SD$	min. – max.	
Muški	desna	22,66 ± 3,19* <sup>†</sup>	17,35 – 28,35	14,07
	leva	18,66 ± 4,57	6,17 – 24,0	24,49
Ženski	desna	19,35 ± 3,8	13,62 – 25,23	19,63
	leva	17,85 ± 2,84	14,28 – 23	15,9

CV – koeficijent varijacije

\*  $p < 0,05$  prema vrednosti na levoj hemisferi muškog pola

<sup>†</sup>  $p < 0,05$  prema vrednosti na desnoj hemisferi ženskog pola

Prosečna površina ekstrasulkusne kore GFM na desnim hemisferama (21,39 cm<sup>2</sup>) bila je statistički značajno veća ( $p < 0,05$ ) u odnosu na ekstrasulkusnu površinu GFM (18,35 cm<sup>2</sup>) na levim hemisferama mozga.

Kod muškaraca, na desnim hemisferama prosečna površina ekstrasulkusne kore GFM bila je statistički značajno veća ( $p < 0,05$ ) nego GFM levih hemisfera (desno 22,66 cm<sup>2</sup>, levo 18,66 cm<sup>2</sup>).

Kod žena, prosečna površina ekstrasulkusne kore GFM bila je veća na desnim hemisferama nego na levim hemisferama, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ) (desno 19,35 cm<sup>2</sup>, levo 17,85 cm<sup>2</sup>).

Poredeći odgovarajuće strane (leva sa levom i desna sa desnom) muškaraca i žena, dobijena je statistički značajna razlika u površini ekstrasulkusne kore desnog GFM u korist muškaraca, (muškarci 22,66 cm<sup>2</sup>, žene 19,35 cm<sup>2</sup>;  $p < 0,05$ ). Razlika u izučavanoj površini levog GFM između muškaraca i žena nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ) (muškarci: 18,66 cm<sup>2</sup>, žene: 19,35 cm<sup>2</sup>).

## Diskusija

Morfologija i granice unutrašnje čone vijuge GFM lobarnog pojasa unutrašnje strane hemisfera velikog mozga

mentarna motorna area (SMA) i prefrontalna asocijaciona kora. U SMA postoji somatotopska organizacija kore, pa se elektrostimulacijom SMA ispred oblasti za lice dobija zastoj ili usporavanje vokalizacije<sup>5</sup>. Uloga SMA je u planiranju i započinjanju kordiniranih pokreta tela, obe SMA su aktivne i kod unilateralnih pokreta, a pokreti izazvani njenim podraživanjem su obostrani, obezbeđuju dovodenje tela u određeni položaj, a mogu se izazvati i drugi pokreti (pokreti očiju, rotacija glave, vokalizacija ili zevanje)<sup>17,18</sup>.

Rostralno od SMA je prefrontalna asocijaciona kora (areje 9, 10, 11 i 12 prema Brodmanu), važna za integraciju emocija i mišljenja. Njeno oštećenje (npr. tumori) dovodi do pojave sindroma frontalnog režnja, u kome se pored slabljenja intelektualnih sposobnost javljaju i euforija i sklonost šalama – „Witzensucht“ nemačkih autora<sup>19</sup>. Kod oštećenja medijalne prefrontalne asocijacione kore udruženih sa oštećenjem girusa cinguli ili SMA javlja se mutizam uz akineziju ili bradikineziju<sup>20</sup>. Volumen gornje čone vijuge je smanjen kod šizofreničara<sup>21</sup>. U GFM sačuvani su fundamentalni aspekti uzlazne struje impulsa i to je oblast udružena sa izvršnim funkcijama visokog nivoa i procesima donošenja odluka. Izvršni mehanizmi unutar GFM razlikuju se od onih u girusu cinguli, a njena aktivnost je povećana kod veće aktivnosti delta talasa na elektroencefalografiji (EEG)<sup>22,23</sup>.

Mnoga morfološka i morfometrijska istraživanja mozga pokazala su razlike u odnosu na stranu (desno/leva) i pol, a asimetrija planuma temporale uočena je već kod fetusa<sup>8,9,24</sup>. Naš nalaz statistički značajno veće ( $p < 0,05$ ) površine ekstrasulkusne kore desnog (21,39 cm<sup>2</sup>) nego levog GFM (18,35 cm<sup>2</sup>), u korelaciji je sa nalazima naglašene levo/desne asimetrije, odnosno predominacije girusa cinguli leve hemisfere<sup>25,26</sup>. Naime, može se očekivati da pojavu većeg levog girusa cinguli prati manji levi GFM, što naši nalazi potvrđuju. Asimetrija hemisfera velikog mozga povezuje se sa lateralizacijom moždanih funkcija i/ili polnim razlikama. Podaci da je leva hemisfera dominantnija za govor, a desna za vizuospacijalne zadatke, kao i da je mozak muškaraca asimetričniji za verbalne i neverbalne funkcije nego kod žena, saglasni su našem nalazu većeg desnog GFM samo kod muškaraca. Kvantitativna izučavanja morfološke asimetrije pokazala su veće vrednosti za vidljivu površinu frontalnih vijuga, za ukupnu dužinu primarnih i sekundarnih žlebova, te za površinu tercijarnih vijuga na spoljašnjoj strani desnog čeonog reznja mozga čoveka, ali ova razlika nije bila statistički značajna<sup>8,26,27</sup>. Kodiranje epizodne memorije udruženo je sa povećanom aktivnošću u levoj prefrontalnoj kori, dok je prisećanje praćeno povećanjem dominantno desne prefrontalne aktivnosti<sup>28</sup>. Tokom ranih faza obrade specijalnih zadataka aktivnost je veća u desnom GFM, a u levom tokom obrade temporalnih ili objektnih stimulusa<sup>22</sup>. U analizi sadašnjih rezultata u vezi sa našim ranijim istraživanjima uočava se recipročan odnos dimenzija izučavanih struktura ako se zajedno posmatraju leva i desna hemisfera (kao mozak u celini). Ako je desno veći GFM kako smo mi našli, uz nalaz većeg desnog prekuneusa (obe strukture pripadaju lobarnom pojasu hemisfere), logično je da je desni gyrus cinguli manji, kako smo ranije i našli<sup>11</sup>. O potrebi povezivanja više encefalometrijskih varijabli govori i mogućnost da deblja kora u predelu GFM sa leve strane možda kompenzuje prostorno širi GFM na desnoj strani<sup>29</sup>.

Funkcionalne i morfološko-morfometrijske razlike između muškaraca i žena (polni dimorfizam) različito su izražene za pojedine delove mozga. Kod muškaraca je veća težina i zapremina mozga, veći broj neurona u neokorteksu, izražene su asimetrije u debljini kore, a značajne su i polne

razlike u ukupnom volumenu i površini mozga, u centralnim sivim strukturama, kao i u masi mozga<sup>29-31</sup>. Kod žena je veća površina mediosagitalnog preseka *corpus callosum*-a, što smo digitalnom morfometrijom i mi potvrdili<sup>32,33</sup>. Mi smo samo kod muškaraca našli statistički značajno veću vidljivu površinu desnog GFM nego levog ( $p < 0,05$ ), dok je kod žena ova površina GFM, takođe, bila veća desno, ali bez statističke značajnosti ( $p > 0,05$ ). Upoređivanjem ekstrasulkusne površine GFM između polova, tj. desnih muških i desnih ženskih hemisfera, pronašli smo statistički značajno veću ovu površinu GFM samo na desnim hemisferama muškaraca u odnosu na žene ( $p < 0,05$ ), dok se ekstrasulkusne površine levog GFM muških i ženskih hemisfera nisu značajno razlikovale ( $p > 0,05$ ). Podatke o razlikama površine ekstrasulkusne kore GFM ili čitave ove oblasti u odnosu na pol (unutar polova i između polova) u dostupnoj domaćoj i stranoj literaturi nismo pronašli. Istraživanje polnih razlika u dužini žlebova i površini vijuga gornje spoljašnje strane frontalnog reznja čoveka, pokazalo je statistički značajno veću površinu girusa frontalis mediusa kod muškaraca<sup>27</sup>.

### Zaključak

Naše istraživanje pokazalo je statistički značajno veću površinu ekstrasulkusne kore desnog nego levog GFM kod muškaraca, ali ne i kod žena. Poređenjem između polova utvrdili smo statistički značajno veću površinu ekstrasulkusne kore desnog GFM kod muškaraca nego kod žena, dok razlika merene površine GFM između levih muških i ženskih hemisfera nije bila statistički značajna. Stoga, možemo zaključiti da postoji morfometrijska desno/leva asimetrija i polni dimorfizam ekstrasulkusne površine GFM, osobito kod muškaraca. Pošto postoje podaci i istraživanja o genetskim uticajima i uticaju spoljašnje sredine na oblik i veličinu vijuga i žlebova mozga, smatramo da će naši rezultati biti korisni za takva dalja istraživanja.

### Napomena

Rad je delom finansiran iz Projekta br. 156031-MNTR

## L I T E R A T U R A

1. *Federative Committee on Anatomical Terminology*. Terminologia anatomica. Stuttgart-New York: Thieme; 1998.
2. *Malobabić S, Krivokuća D, Puškaš L*. Fundamental principles of functional neuroanatomy. Belgrade: Quark; 2007. p. 41–60. (Serbian)
3. *Brodmann K*. Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde. Aufl. Leipzig: Verlag Barth; 1925.
4. *Faller A*. Anatomie in Stichworten. Enke: Stuttgart; 1980.
5. *Fried I, Katz A, McCarthy G, Sass KJ, Williamson P, Spencer SS, et al*. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* 1991; 11(11): 3656–66.
6. *Creutzfeldt OD*. Cortex cerebri. Berlin: Springer – Verlag; 1983.
7. *Dumeroy HM*. The Human Brain: Surface, Three-Dimensional Sectional Anatomy with MRI, and Blood Supply. Wien-New York: Springer-Verlag; 1991.
8. *McGlone J*. Sex differences in human brain asymmetry: a critical survey. *Behav Brain Sci* 1980; 3: 215–27.
9. *Grabowska A, Herman A, Nowicka A, Szatkowska I, Szegal E*. Individual differences in the functional asymmetry of the human brain. *Acta Neurobiol Exp* 1994; 54(2): 155–62.
10. *Malobabić S, Gudović R*. Clinical neuroanatomy. Belgrade: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995. (Serbian)
11. *Spasojević G, Malobabić S, Šušćević D, Miljković Z*. Morphometric variability of precuneus in relation to gender and the hemisphere of human brain. *Vojnosanit Pregl* 2004; 61(4): 365–70.
12. *Baaré WF, Hulshoff Pol HE, Boomsma DI, Posthuma D, de Geus EJ, Schnack HG, et al*. Quantitative genetic modeling of variation in human brain morphology. *Cerebral Cortex* 2001; 11(9): 816–24.
13. *Peper JS, Brouwer RM, Boomsma DI, Kahn RS, Hulshoff Pol HE*. Genetic influences on human brain structure: a review of brain

- imaging studies in twins. *Hum Brain Mapp* 2007; 28(6): 464–73.
14. *Talairach J, David M, Tournoux P, Corredor H, Kvasina T.* Atlas d'anatomie stéréotaxique des noyaux gris centraux. Paris: Masson; 1957.
  15. *Testut L.* Anatomia umana: neurologia. Torino: Unione tipografico-editrice Torinese; 1917.
  16. *Paus T, Tomainolo F, Otaky N.* Human cingulate and paracingulate sulci: pattern, variability, asymmetry and probabilistic map. *Cerebral Cortex* 1996; 6: 207–14.
  17. *Lang W, Cheyne D, Kristeva R, Beisteiner R, Lindinger G, Deecke L.* Three-dimensional localization of SMA activity preceding voluntary movement - A study of electric and magnetic fields in a patient with infarction of the right supplementary motor area. *Exp Brain Res* 1991; 87: 688–95.
  18. *Guyton A, Hall EJ.* Medical physiology. 10th ed. Belgrade: Savremena administracija; 2003. (Serbian)
  19. *Radović B.* Nervous system diseases. Belgrade: Medicinska knjiga; 1985. (Serbian)
  20. *Damasio AR.* The frontal lobes. In: *Heilman KM, Valenstein E,* editors. Clinical neuropsychology. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1993. p. 409–60.
  21. *Volz H, Gaser C, Sauer H.* Supporting evidence for the model of cognitive dysmetria in schizophrenia—a structural magnetic resonance imaging study using deformation-based morphometry. *Schizophr Res* 2000; 46(1): 45–56.
  22. *Talati A, Hirsch J.* "Functional specialization within the medial frontal gyrus for perceptual go/no-go decisions based on "what," "when," and "where" related information: an fMRI study". *J Cogn Neurosci* 2005; 17(7): 981–93.
  23. *Dang-Vu TT, Schabus M, Desseilles M, Albony G, Boly M, Darsaud A,* et al. Spontaneous neural activity during human slow wave sleep. *Proc Natl Acad Sci* 2008; 105(39): 15160–5.
  24. *Galaburda AM, LeMay M, Kemper T, Geschwind N.* Right-left asymmetries in the brain. *Science* 1978; 199(4331): 852–6.
  25. *Stanczyk JL.* Variations of the gyrus and sulcus cinguli in phylo- and ontogenesis. *Folia Morphol (Warsz)* 1983; 42(4): 243–69.
  26. *Malobabić S, Lešić A, Marinković J, Draganić S, Šojić M, Djuranović S.* Quantitative study of the asymmetries of the frontal lobes of man. *Medicinska istraživanja* 1992; 25: 9–13. (Serbian)
  27. *Babić Z.* Morphological and morphometric studies on the upper outer extrasulcal surface of the gyrus in humans [dissertation]. Priština: School of Medicine; 1997. (Serbian)
  28. *Fletcher PC, Fritth CD, Rugg MD.* The functional neuroanatomy of episodic memory. *Trends Neurosci* 1997; 20 pp. 213–18.
  29. *Luders E, Narr KL, Thompson PM, Rex DE, Jancke L, Toga AW.* Hemispheric asymmetries in cortical thickness. *Cereb Cortex* 2006; 16: 1232–8.
  30. *Ilić A, Blagočić M, Malobabić S, Radonjić V, Prostran M, Toševski J.* Central nervous system anatomy. Belgrade: Savremena administracija; 2002. (Serbian)
  31. *B. Pakkenberg, HJG Gundersen.* Neocortical neuron number in humans; Effect of sex and age. *J Comp Neur* 1997; 384: 312–20.
  32. *Steinmetz H, Staiger JF, Schlaug G, Huang Y, Jäncke L.* Corpus callosum and brain volume in women and men. *Neuroreport* 1995; 6(7): 1002–4.
  33. *Spasojević G, Stojanović Z, Šušćević D, Malobabić S.* Sexual dimorphism in the human corpus callosum? *Vojnosanit Pregl* 2006; 11(63): 933–8. (Serbian)

Rad primljen 9. II 2009.  
Prihvaćen 19. X 2009.



## Influence of the purification of human adult pancreatic islets on insulin secretion

### Uticaj purifikacije ostrvaca humanog adultnog pankreasa na insulinsku sekreciju

Dragan M. Nikolić<sup>\*†</sup>, Predrag B. Djordjević<sup>†</sup>, Vesna Dimitrijević-Srećković<sup>\*†</sup>,  
Marina Džingalašević<sup>†</sup>, Sandra Belij<sup>†</sup>, Nevena Kalezić<sup>\*†</sup>

<sup>\*</sup>University of Belgrade, School of Medicine, Belgrade, Serbia; <sup>†</sup>Clinical Centre of Serbia, Institute for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Belgrade, Serbia

#### Abstract

**Background/Aim.** The most effective method for human adult pancreatic islets purification is density-gradient centrifugation. The aim of this study was to analyze the effects of non-automated purification on preservation of functional capacity of human adult pancreatic islet cells. **Methods.** Human pancreata were obtained after pancreatectomy in the patients with chronic pancreatitis or benign tumors. Pancreatic islets were purified by non-automated method in discontinuous Ficoll density gradient. The samples were divided in 2 fractions: purified (P) and non-purified (NP) cultures. Islets were stained with diphenyl-thiocarbazone. The efficiency of separation was determined by comparing percentage of stained cells in P and NP cultures on day 1, 3 and 7 of short-term cultivation. Glucose-stimulated insulin secretion was expressed as stimulation index (SI). **Results.** The results obtained showed a statistically significant difference ( $p < 0.01$ ) between P and NP cultures. P cultures had higher percentages of stained cells ( $70.43 \pm 3.97\%$ ,  $73.77 \pm 4.22\%$  and  $71.34 \pm 4.69\%$  on the first, third and seventh day of cultivation, respectively) than NP cultures ( $53.68 \pm 1.71\%$ ,  $57.14 \pm 3.94\%$  and  $43.97 \pm 4.56\%$ , respectively). P cultures had higher values of SI for the first, third and seventh day of cultivation than NP cultures ( $0.45 \pm 0.08$ ,  $0.80 \pm 0.21$ ,  $1.28 \pm 0.15$  and  $0.46 \pm 0.10$ ,  $0.752 \pm 0.16$ ,  $0.76 \pm 0.11$  for P and NP cultures respectively). The difference was statistically significant on day seven ( $p = 0.01$ ). **Conclusion.** Although during purification process islets were exposed to a number of insults that might result in cellular damage and functional impairment, our assessments showed that islets in P cultures preserved their functional capacity better than islets in NP cultures, since they had greater insulin secretion.

#### Key words:

islets of langerhans transplantation; insulin; secretory pathway.

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Najefikasnija metoda purifikacije ostrvaca humanog adultnog pankreasa jeste gustinsko-gradijentno centrifugiranje. Cilj ovog rada bio je analiza efekta neautomatske purifikacije na očuvanost i funkcionalni kapacitet ostrvaca humanog adultnog pankreasa. **Metode.** Tkivo humanog pankreasa dobijano je resekcijom kod bolesnika obolelih od hroničnog pankreatitisa ili benignog tumora. Ostrvca pankreasa su purifikovana neautomatskom metodom u diskontinuiranom Fikol gustinskom gradijentu. Uzorci su bili podeljeni na dve frakcije: purifikovane (P) i nepurifikovane (NP) kulture. Ostrvca su bojena difenil-tiokarbazonom. Efikasnost prečišćavanja određivana je upoređivanjem procenta obojenih ćelija kod kultura P i NP 1, 3. i 7. dana kratkotrajne kultivacije. Glukozostimulativna insulinska sekrecija predstavljena je kao stimulacijski indeks (SI). **Rezultati.** Dobijeni rezultati pokazuju statistički značajnu razliku ( $p < 0,01$ ) između kultura P i NP. P kulture sadrže veći procenat obojenih ćelija, ( $70,43 \pm 3,97\%$ ,  $73,77 \pm 4,22\%$  i  $71,34 \pm 4,69\%$  prvog, trećeg i sedmog dana kultivacije) u odnosu na NP kulture ( $53,68 \pm 1,71\%$ ,  $57,14 \pm 3,94\%$  i  $43,97 \pm 4,56\%$ ), i veći nivo SI, prvog, trećeg i sedmog dana kultivacije ( $0,45 \pm 0,08$ ,  $0,80 \pm 0,21$ ,  $1,28 \pm 0,15$ ) u odnosu na NP kulture ( $0,46 \pm 0,10$ ,  $0,752 \pm 0,16$  i  $0,76 \pm 0,11$ ). Postoji značajna statistička razlika između njih sedmog dana ( $p = 0,01$ ). **Zaključak.** Mada su u toku purifikacije ostrvca bila izložena dejstvu mnogih štetnih faktora koji mogu da dovedu do oštećenja ćelija i funkcijskih poremećaja, naši rezultati pokazuju da su ostrvca u P kulturama sačuvala svoju funkcijsku sposobnost i da imaju veću insulinsku sekreciju nego ostrvca kod NP kultura.

#### Ključne reči:

transplantacija langerhansovih ostrvaca; insulin; proces sekrecije.



## Introduction

The most effective method for human islet purification is density-gradient centrifugation<sup>1,2</sup>. Even the development of large-scale purification by using continuous gradient in COBE 2991 cell processor has not obscured the significant islet loss during purification step<sup>3,4,5</sup>. This cell processor represents a closed system for islet isolation which is much faster, more effective and less expensive than the traditional islet preparation<sup>6</sup>. Another crucial factor is temperature. Some studies<sup>7</sup> showed that cooling a COBE 2991 density gradient and pancreatic tissue is important for reducing metabolic activity.

Purification procedure may result in the recovery of a relatively small proportion of islets in the higher purity fractions, while a substantial proportion of islets may be found in the less pure fractions after centrifugation<sup>8</sup>. During isolation and purification, islets are exposed to a number of insults that may result in cellular damage and functional impairment, which ultimately lead to a reduction of the viable islet mass recovered. Furthermore, most of islet insulin is lost during purification. This seems to be caused rather by an amplified insulin release than by the loss of islets itself<sup>9</sup>. Previous studies showed that osmolality is one of the most critical variables in isopycnic purification<sup>10,11</sup>. Cells behave like osmometers showing volume and density changes dependent on the osmotic pressure<sup>12</sup>. It is conceivable that exposure to high-density polysucrose solutions can be toxic for islet cells. On the other hand, exposure to high osmolality media may decrease acinar tissue swelling and edema, resulting in enhanced density differences between acinar tissue and islets, therefore favoring separation<sup>13</sup>.

Because of an increased complication after transplantation of unpurified islets preparations (increased portal pressure and thrombosis), purification is still recommended prior to portal infusion<sup>14-18</sup>.

The aim of the present study was to analyze the effects of non-automated purification in discontinuous density-gradient (Ficoll) on preservation of functional capacity of human adult pancreatic islet cells. This is measured as adequate insulin response to glucose stimulation in short-term (7 days) cultivation.

## Methods

Human adult pancreata were obtained after pancreatectomy in the patients with chronic pancreatitis or benign tumors. Operative procedures were performed in the Institute for Gastrointestinal Diseases, Clinical Center of Serbia. In case of tumors, we took exclusively healthy tissue by line of resection.

Islet cultures were divided into two groups, 10 purified (P) and 10 non-purified (NP). Cold ischemia lasted  $70.2 \pm 28.33$  min; warm ischemia lasted  $117.2 \pm 17.4$  min and  $192.8 \pm 21.98$  for NP and P cultures, respectively. Warm ischemia is the time measured from the beginning of isolation procedure to the moment when the islets were placed in culture medium. Average weight of pancreatic tissue was  $5.032 \pm 0.57$  g.

Islets were isolated under aseptic conditions by non-automated method using collagenase IX, 5mg/mL (Sigma-Aldrich)<sup>19</sup>. After semi digestion for 30 min at 37° C, supernatant was decanted and cells were washed in HBSS (Aplchem-GmbH) solution containing 20 mM Hepes, 0.2% FCS (fetal calf serum), pH 7.4.

Separation of the islets from the surrounding acinar tissue was accomplished by centrifugation on Ficoll gradients (Sigma) prepared with HBSS solution. Islets were resuspended in 4 ml RPMI followed by addition of 16.7 mL of stock Ficoll medium (density 1.125 g/mL) in conic test tubes with 50 mL volume. The sample was carefully stirred with medium to remove interphase. The discontinuous gradient was obtained by applying subsequently Ficoll solutions of the density 1.085, 1.075 and 1.045 g/mL (5 mL each). After 25-min centrifugation at 550 g and 22° C, two fractions were collected, 1.045/1.075 and 1.075/1.085 interface layers. Islets were washed in HBSS medium by centrifugation (950 g, 5 min, at 4° C). Islet yield was 2–4000 IEQ/g pancreas.

Then the islets were resuspended in culture medium RPMI 1640 (Sigma-Aldrich) containing  $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \times 4\text{H}_2\text{O}$  0,1 g/L,  $\text{MgSO}_4$  (anhyd) 0,048 g/L, KCl 0,4 g/L,  $\text{NaHCO}_3$  2 g/L, NaCl 6 g/L,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  (Anhyd) 0,8 g/L, Glutamine 0,3 g/L, D-Glucose 1 g/L, 25 mM/L HEPES, 10% FCS, 100 U/mL penicillin, and 100 µg/mL streptomycin and transferred to plastic culture flasks (Falcon 3013, volume 50 cm<sup>3</sup>) and incubated at 37° C in a 5% CO<sub>2</sub>, 95% humidity atmosphere for 7 days. To determine the functional capacity of isolated islets static glucose stimulation was performed. Islets were incubated with either 2.8 mM or 20 mM glucose in HEPES-buffered Hank's balanced salt solution for one hour at 37° C on the first, third and 7th day of cultivation<sup>17</sup>. Supernatant of each sample was collected and stored at -18° C. The insulin content was measured by radioimmunoassay (RIA INSULIN PEG, Inep, Zemun, Belgrade). The sensitivity of the assay was 0.60 mIU/L and detection range 0.6–300 mIU/L. Glucose-stimulated insulin release was expressed as stimulation index (SI), calculated as the ratio of insulin released during exposure to high glucose over the insulin released during low glucose incubation (20 mM and 2.8 mM, respectively).

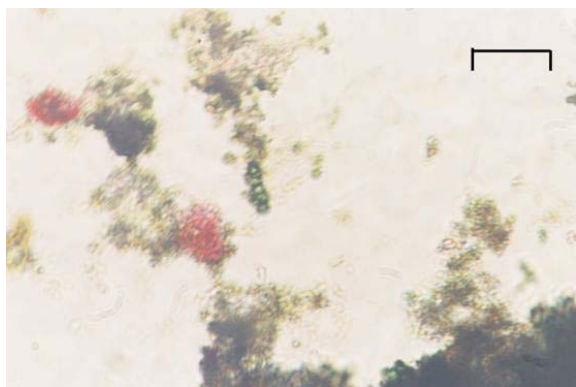
Islets were stained with dithizone (diphenylthiocarbazone), as described previously<sup>20</sup> (Figures 1 and 2).

These studies were approved by the Ethical Committee, Clinical Center, Belgrade, Serbia and written consent obtained from the patients.

*Statistical analysis:* Results are expressed as mean  $\pm$  SE. Comparisons between stimulation indexes of islets in P and NP cultures were performed by Student's *t* test; *p* value of less than 0.05 was considered to be statistically significant.

## Results

The efficiency of separation of the islets from acinar tissue by purification on a density gradient was established by comparing percentage of stained and non-stained cells in P and NP cultures on the day 1, 3 and 7.

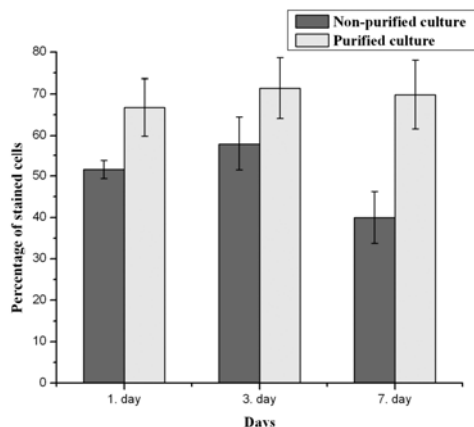


**Fig. 1 – Pancreatic islet stained with dithizone in a non-purified culture; small amount of exocrine tissue (unstained) is present (magnification bar = 100 μm)**



**Fig. 2 – Viable islet in purified culture stained bright red with dithizone (magnification bar = 100 μm).**

Comparison of P and NP cultures (Figure 3) showed a statistically significant difference ( $p < 0.01$ ) since the per-

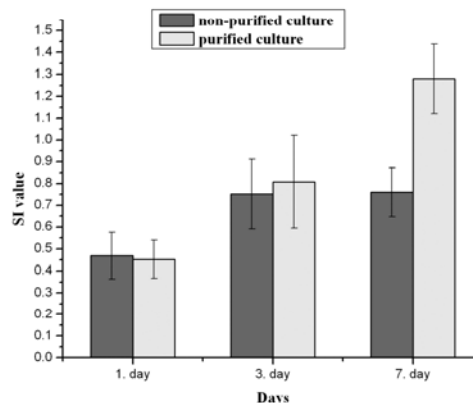


**Fig. 3 – Percentage of the stained cells in purified and non-purified cultures on the first, third and seventh day of cultivation**

centage of stained cell in P cultures was greater than in NP cultures for each analysis. On day one, percentage of stained cells in P cultures was  $70.43 \pm 3.97\%$  and  $53.68 \pm 1.71\%$  in NP cultures ( $p < 0.01$ ). On the day 3, the percentage of stained cells in P cultures was also greater than in NP cultures ( $73.77 \pm 4.22$  and  $57.14 \pm 3.49$ , respectively;  $p=0.01$ ). The difference existed throughout cultivation:  $71.34 \pm 4.69\%$

of stained cells in P cultures and  $43.97 \pm 4.56\%$  in NP cultures on the day 7 ( $p < 0.01$ ).

The insulin secretion capacity of both cultures was determined by SI values on the first, third and seventh day of cultivation (Figure 4). SI for P cultures were  $0.45 \pm 0.08$ ,  $0.80 \pm 0.21$ ,  $1.28 \pm 0.15$  respectively, and for NP cultures SI= $0.46 \pm 0.10$ ,  $0.752 \pm 0.16$ ,  $0.76 \pm 0.11$  respectively. The difference was statistically significant only on the day seven ( $p = 0.01$ ).



**Fig. 4 – Insulin stimulation indexes (SI) of purified and non-purified cultures on the first, third and seventh day of incubation**

**Discussion**

Recent studies demonstrated that insulin-dependence can be achieved by implanting  $> 10000$  IEQ/kg of recipient body weight<sup>2, 4, 10</sup>. Pre-transplantation and isolation procedures may cause significant loss of pancreatic islet cells which represents only 1–2% of the total pancreatic tissue<sup>2, 14, 16</sup>. By purification is not possible to obtain absolutely pure culture, but by manual isolation and in this case the loss of the islets is the greatest. Beside the loss of islets, purification may cause mechanical damages which ultimately result in declining of their functional ability during cultivation.

In the present study we analyzed effects of non-automated method of purification in discontinuous Ficoll gradient on functional capacity of islets determining insulin response to glucose stimulation. We observed that the percentage of stained cells in P cultures were greater by 20% than in NP cultures on the first and seventh day of cultivation (Figure 3). The differences are statistically significant, particularly on the seventh day. The number of the stained cells in P cultures is almost constant, while that number decline in NP cultures by 10% ( $53.68\%$  on the first and  $43.97\%$  on the seventh day of cultivation).

We agree with the findings of some authors that during purification cells are mechanically and chemically damaged resulting in the loss of cell insulin<sup>9</sup>. Since dithizone binds directly to insulin in the islet cells, the number of stained cells should be lower on the day one than on the day seven, which is not the case in this study. The question is if the cells can recompense this insulin loss during overnight culture. The number of stained cells in NP cultures decreases, indicating that the presence of exocrine tissue may provoke and speed

up the apoptosis of the islet cells. Based on the results in Figure 3 (the percentage of the stained cells) we can conclude that P cultures are more stable than NP ones. This feature could be important after transplantation in patients.

To determine the preservation of the functional capacity of the isolated cells, static glucose assay was performed. Glucose stimulated insulin release was expressed as SI. Functional capacity of both P and NP cultures showed no significant difference on the first and the third day of cultivation (Figure 4). But on the seventh day of cultivation, the difference was statistically significant (SI = 0.76 and 1.28, respectively;  $p = 0.01$ ). On the first day of cultivation, insulin secretion of the cells in P and NP cultures was similar, indicating that purification did not have any toxic effects. During cultivation, functional capacity of both cultures increases. This can be explained as adaptation of the cells to conditions of *in vitro* cultivation and to a certain medium. But on the day seven, cells in P cultures showed greater response to glucose stimulation suggesting that exocrine tissue in NP cultures has negative effects on the cells during cultivation. Apoptosis and necrosis of exocrine tissue followed by release of certain endotoxins, probably cause decline of the functional capacity of the islets. Another factor contributing to these facts is frequency of the replacement of the medium. First three days medium was replaced daily and then every second day. This means that prior to an assessment on the

seventh day of cultivation, the cells were on the same medium for 48 hours. These data suggest that cultivation medium should be replaced daily.

Non-automated method of purification in Ficoll density-gradient can increase probability of infections and prolong the warm ischemia compared to NP cultures, resulting in smaller islet yields. But it does not affect the functional capacity of the cells, since after overnight culture, insulin secretion of the cells in P cultures were similar to insulin secretion of the cells in NP culture.

### Conclusion

This method of purification can be used in experimental researches, especially when an amount of an available tissue is relatively small. The loss of the cells does not affect the results, since the stimulation index values do not depend on the number of the cells. Because of the extensive cell loss during purification, this method is not suitable for clinical and transplantation use.

### Acknowledgements

This work was supported by Ministry of Science and Technological Development of the Republic of Serbia (grant 145088).

### R E F E R E N C E S

1. London J, James F, Bell R. Islet purification. In: Ricordi C, editor. Pancreatic islet cell transplantation. Austin TX: Landes; 1992. p. 113–23.
2. Ricordi C, Lacy PE, Finke EH, Olack BJ, Scharp DW. Automated method for isolation of human pancreatic islets. *Diabetes* 1988; 37: 413–20.
3. Jindal RM, Gray DW, Cho SI. Techniques of pancreatic islet isolation and purification. *Mt Sinai J Med* 1994; 61: 45–50.
4. Klaffschinkel A, Biesemeir A, Waidmann M, Northoff H, Steurer W, Konigsrainer A, et al. A closed system for islet isolation and purification using the COBE 2991 cell processor may reduce the need of clean room facilities. *Cell Transplant* 2007; 16: 587–94.
5. Robertson S, Chadwick D, Contractor H, Thirdborough S, Bell R, James F, et al. Improvements in human islet purification by inclusion of a colloid in cold storage solutions. *Transplantation* 1994; 58: 99–107.
6. London J, Toomey P, Contractor H, Thirdborough T, James F, Bell R. The effects of osmolality and glucose concentration on the purity of human islet isolations. *Transplant Proc* 1992; 24: 1002–11.
7. Swift S, Kim T, Mirbolooki M, Wilson R, Lakey T. Comparison of cooling systems during islet purification. *Cell Transplant* 2006; 15: 175–80.
8. Hirohito I, Pileggi A, Molano D, Baidal A, Khan A, Kuroda Y, et al. Rescue purification maximizes the use of human islet preparations for transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 21–30.
9. Brandhorst H, Brandhorst D, Brendel MD, Hering BJ, Bretzel RG. Assessment of intracellular insulin content during all steps of human islet isolation procedure. *Cell Transplant* 1998; 5: 489–95.
10. Lake P, Bassett D, Larkins A, Revell J, Walczak K, Chamberlain J, et al. Large-scale purification of human islets utilizing discontinuous albumin gradient on IBM 2991 cell separator. *Diabetes* 1989; 38(1): 143–5.
11. Robertson S, Chadwick R, London J. The use of continuous density gradients for assessment of islet and exocrine tissue densities and islet purification. *Acta Diabetol* 1993; 30: 175–80.
12. Eckhard M, Brandhorst D, Brandhorst H, Brendel D, Bretzel G. Optimization in osmolality and range of density of a continuous ficoll-sodium-diatrizoate gradient for isopycnic purification of isolated human islets. *Transplant Proc* 2004; 36: 2849–54.
13. Chadwick D, Robertson S, Toomey P, Contractor H, Rose S, James R, et al. Pancreatic islet purification using bovine serum albumin the importance of density gradient temperature and osmolality. *Cell Transplant* 1993; 2: 355–61.
14. Froud T, Yrizarry M, Alejandro R, Ricordi C. Use of D-STAT to prevent bleeding following percutaneous transhepatic intraportal islet transplantation. *Cell Transplant* 2004; 13: 55–9.
15. Gores F, Sutherland E. Pancreatic islet transplantation: is purification necessary. *Am J Surg* 1993; 166: 538–44.
16. Memsic L, Busuttil W, Traverso W. Bleeding esophageal varices and portal vein thrombosis after pancreatic mixed-cell autotransplantation. *Surgery* 1984; 95: 238–42.
17. Mittal K, Toledo-Pereyra H, Sharma M, Ramaswamy K, Puri K, Cortez A, et al. Acute portal hypertension and disseminated intravascular coagulation following pancreatic islet autotransplantation after subtotal pancreatectomy. *Transplantation* 1981; 31: 302–4.
18. Shapiro M, Lakey R, Rajotte V, Warnock L, Friedlich S, Jewell D, et al. Portal vein thrombosis after transplantation of partially purified pancreatic islets in a combined human liver/islet allograft. *Transplantation* 1995; 59: 1060–63.
19. Djordjevic B, Lalic N, Jotic A, Paunovic I, Lalic K, Nikolic D, et al. Human fetal islet transplantation in type 1 diabetic patients: comparison of metabolic effects between single and multiple implantation regimens. *Transplant Proc* 2004; 36: 2869–73.
20. Akira S, Masabide Y, Hiroshi Y, Hiroshi F, Shigeaki I, Kouko T, et al. Identification of insulin-producing cells derived from stem cells by zinc-chelating dithizone. *Stem Cells* 2002; 20: 284–92.

The paper received on February 9, 2009.

Accepted on June 25, 2009.



## Mortality of patients with lone and idiopathic atrial fibrillation is similar to mortality in general population of Serbia

Mortalitet bolesnika sa lone i idiopatskom atrijskom fibrilacijom nije veći od mortaliteta opšte populacije Srbije

Tatjana Potpara\*, Miodrag Grujić\*, Jelena Marinković†,  
Bosiljka Vujisić-Tešić\*, Miodrag Ostojčić\*, Marija Polovina\*

\*Clinical Center of Serbia, Institute for Cardiovascular Diseases, Belgrade, Serbia;

†University of Belgrade, School of Medicine, Institute for Medical Statistics, Belgrade, Serbia

### Abstract

**Background/Aim.** Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia in general population. The aim of the study was to compare all-cause mortality and cardiovascular mortality in patients with lone and idiopathic AF to correspondent mortality in general population of Serbia. **Methods.** A longitudinal observational study included the patients with nonvalvular AF as the main indication for in-hospital and/or outpatient treatment in the Clinical Center of Serbia, during a period 1992–2007, if the latest date of first diagnosed AF was early January 2003; in that way, the total follow-up could last at least 5 years (minimum 1 year prospectively), or until death. Principles of oral anticoagulation, heart rhythm and frequency control during the study period were conducted according to the latest international guidelines for diagnosis and treatment of AF in the study period. Lone and idiopathic AF were defined as AF in patients without any underlying disease, younger than 60 years (lone AF) or older (idiopathic AF). To compare mortality of the study population with mortality of general population we used the standardized mortality ratio (SMR) and chi-square test with  $p < 0.05$  as a level of statistical significance. **Results.** Out of 442 patients with AF and no underlying disease, aged  $47 \pm 12.6$  years, with mean follow-up of  $11.5 \pm 7.2$  years, 12 patients (2.7%) died: 7 patients of non-cardiovascular causes and 5 patients (1.1%) of cardiovascular death. When compared to the general population of Serbia, all-cause mortality and cardiovascular mortality in the patients with lone and idiopathic AF were not higher than in general population ( $p < 0.05$ ). **Conclusion.** All-cause mortality and cardiovascular mortality of patients with lone and idiopathic AF are similar to all-cause mortality and cardiovascular mortality in general population of Serbia.

**Key words:**  
mortality; atrial fibrillation; serbia.

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Atrijska fibrilacija (AF) je najčešći poremećaj srčanog ritma u opštoj populaciji. Cilj ovog rada bio je poređenje ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta bolesnika sa lone i idiopatskom AF sa ukupnim i kardiovaskularnim mortalitetom opšte populacije Srbije. **Metod.** Longitudinalnim opservacionim istraživanjem bili su obuhvaćeni bolesnici ambulantno i/ili bolnički lečeni zbog nevalvularne AF u Kliničkom centru Srbije u periodu 1992–2007, praćeni najmanje pet godina (i to prospektivno bar godinu dana) ili do smrtnog ishoda. Principi primene oralne antikoagulantne terapije, kontrole ritma i kontrole frekvencije srca usklađivani su sa najnovijim međunarodnim preporukama za dijagnostiku i lečenje AF u datom periodu studije. Lone i idiopatska AF definisane su kao AF kod osoba bez pridruženog srčanog ili drugog oboljenja, mlađih, odnosno starijih od 60 godina. Za poređenje ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta studijske populacije sa mortalitetom stanovništva Srbije korišćen je  $\chi^2$  test slaganja, uz nivo značajnosti od  $p < 0,05$ . **Rezultati.** Od 442 bolesnika sa AF bez pridruženog oboljenja, prosečne starosti  $47 \pm 12,6$  godina, sa prosečnim praćenjem  $11,5 \pm 7,2$  godine, 12 bolesnika (2,7%) je umrlo: sedam bolesnika od nekardiovaskularnih uzroka i pet (1,1%) kardiovaskularnom smrću. Poređenje ukupnog i kardiovaskularnog mortaliteta bolesnika sa lone i idiopatskom AF sa odgovarajućim mortalitetom ukupne populacije Srbije pokazalo je da nema statistički značajne razlike između njih ( $p < 0,05$ ). **Zaključak.** Bolesnici sa lone i idiopatskom AF imaju sličan mortalitet kao ukupna populacija Srbije.

**Ključne reči:**  
mortalitet; fibrilacija pretkomora; srbija

## Introduction

Atrial fibrillation (AF) is the most common sustained cardiac arrhythmia in general population<sup>1</sup>. However, AF is a heterogeneous disorder, with variable origin, clinical presentation and natural history. In the majority of patients, AF is accompanied by underlying heart disease, most frequently arterial hypertension. On the other hand, up to 30% of AF patients may be free of any known structural cardiopulmonary disease<sup>1-4</sup>. Lone AF is defined as AF in otherwise healthy individuals not older than 60 years; if a patient is older than 60 years and has no underlying disease, AF is designated as idiopathic<sup>4</sup>.

While the Framingham Heart Study identified AF as an independent predictor of increased risk of mortality, and the Paris Prospective Study found idiopathic AF to be associated with higher mortality compared to controls during a long-term follow-up, several clinical studies found lone and idiopathic AF to have similar overall survival as general population<sup>5-10</sup>.

The aim of the present study was to compare all-cause mortality and cardiovascular mortality of patients with lone and idiopathic AF with correspondent mortality in general population of Serbia.

## Methods

This longitudinal observational study included patients with nonvalvular AF as main indication for in-hospital and/or outpatient treatment in the Cardiology Clinic of Institute for Cardiovascular Diseases, Clinical Center of Serbia, during a period 1992–2007. The patients were included in the study if the latest date of their first diagnosed AF was early January 2003; in that way, a total follow-up lasted at least 5 years, with a minimum of 1 year of prospective follow-up, or until death.

The patients with acute causes of AF, advanced left ventricular systolic dysfunction (LVEF  $\leq$  25%), preexcitation, known malignancy or any advanced chronic disease and the patients with poorly documented history of previous AF were not included in the study.

Diagnosis and treatment of AF were conducted according to the international standards valid in the given period of the study. The basic therapeutic approach throughout the whole study was to make every reasonable effort to restore and maintain sinus rhythm whenever possible. The principles of oral anticoagulation, rhythm control and frequency control during the study period were applied according to the latest international guidelines for diagnosis and treatment of AF in that study period.

Classification to lone and idiopathic AF was subsequently reexamined at the end of the study, based on ACC/AHA/ESC Guidelines on AF from 2006. After a detailed review of medical records of each patient in the study population, reclassification of AF was performed when needed.

A cause of death was obtained from medical records (hospital discharge letter, death certificate) combined with a

detailed interview with a closest family member when death occurred out of hospital. A cause of death was subsequently classified according to EHRA (European Heart and Rhythm Association) classification, recently proposed for future studies on AF<sup>11</sup>. Data on all-cause mortality and cardiovascular mortality of general population of Serbia for the period 1992–2006 were acquired from National Institute for Health Protection.

Continuous variables are shown as mean value  $\pm$  standard deviation (SD). Categorical variables are given as counts with percentages. To compare mortality of the study population with mortality of general population we used standardized mortality ratio (SMR) and chi-square test with  $p < 0.05$  as a level of statistical significance value, similarly to previously published papers<sup>5-10</sup>.

## Results

Out of 1 100 patients with nonvalvular AF, included in the study, 442 patients (40.2%) had AF without underlying disease: 377 patients (34.3%) were not older than 60 years, i.e. they had lone AF, while 65 patients (5.9%) had idiopathic AF.

The mean follow-up of the patients with lone and idiopathic AF was  $11.5 \pm 7.2$  years. Baseline clinical and echocardiographic characteristics of these patients are shown in Table 1. The majority of patients had paroxysmal AF and normal left atrial anteroposterior diameter at baseline. However, in 1.1% of the patients AF was accompanied with transitory symptoms and signs of heart failure, despite normal left ventricular diameters and normal left ventricular systolic function.

**Table 1**

**Baseline clinical and echocardiographic characteristics of the patients with lone and idiopathic atrial fibrillation (AF)**

Baseline characteristics	Patients (n = 442)	
	n	%
Age (years), mean $\pm$ SD	47.0 $\pm$ 12.6	
Paroxysmal AF	296	67
Persistent AF	94	21.3
Permanent AF	52	11.8
Left atrium $\leq$ 40 mm	348	78.7
Tachyaf at presentation	377	85.3
Heart failure at presentation	5	1.1
Asymptomatic presentation of AF	63	14.3

Events recorded during the follow-up, including all-cause mortality and cardiovascular mortality are shown in Table 2. Transition to permanent AF occurred in slightly more than one third of patients with intermittent AF. The development of a new cardiac disease was documented in one fourth of the patients with lone and idiopathic AF. The annual rates of any thromboembolic event, stroke and transitory ischemic episodes were quite low (0.44%, 0.21% and 0.18%, respectively), as well as the annual rates of all-cause mortality (0.25%) and cardiovascular mortality (0.10%).



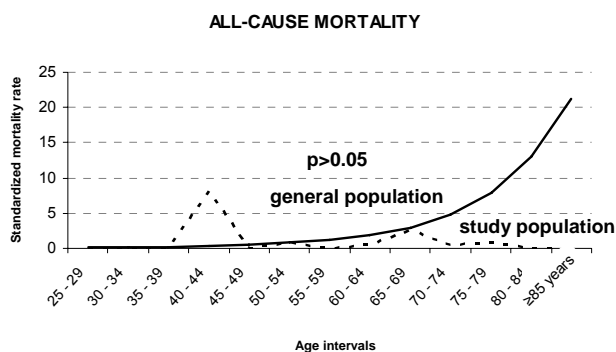
**Table 2**  
**Events recorded during the follow-up**

Events during the follow-up	Patients (n = 442)	
	n	%
Progression to permanent AF*	128	32
Any thromboembolic event	21	4.8
Stroke	10	2.3
Transitory ischemic episode	9	2
New cardiac diseases	111	25.2
Hypertension	79	17.9
Coronary heart disease	7	1.6
Dilated cardiomyopathy	36	8.1
Tachycardiomyopathy	28	6.3
Heart failure	11	2.5
All-cause mortality	12	2.7
Cardiovascular mortality	5	1.1

\*128/390 patients with intermittent (paroxysmal or persistent) atrial fibrillation (AF) at baseline

Overall, 12 patients with lone and idiopathic AF died during the follow-up (2.7% of 442 patients with lone and idiopathic AF). Seven patients died of non-cardiovascular causes (4 patients from malignancy, 2 patients accidentally, 1 patient of chronic non-cardiac disease), while in 5 patients death was cardiovascular (2 patients died suddenly – one of them with clear evidence of acute myocardial infarction, 1 patient died of progressive congestive heart failure that occurred during the follow-up, 1 patient died of stroke and 1 patient died immediately after cardiac by-pass grafting surgery).

When compared to general population of Serbia, all-cause mortality and cardiovascular mortality in patients with lone and idiopathic AF did not significantly differ from correspondent expected mortalities, i.e. they were similar to all-cause mortality (Figure 1) and cardiovascular mortality in general population of Serbia (Figure 2).



**Fig. 1 – All-cause mortality in the patients with lone and idiopathic atrial fibrillation (AF), and in general population of Serbia.**

## Discussion

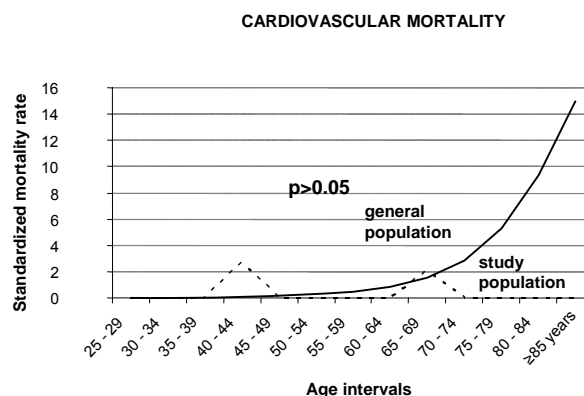
The main finding of the present study is that all-cause mortality and cardiovascular mortality of patients with lone and idiopathic AF in our study, after the mean follow-up of 11 years, were similar to correspondent mortalities in general population of Serbia. This is in concord with the findings in

the population of 76 patients with lone AF reported by Jahangir et al.<sup>10</sup> after the mean follow-up of 25 years. However, our study population was almost 6 times larger than their study population.

On the other hand, the Framingham Heart Study found AF to be an independent risk factor for mortality in general population with overt cardiac disease, and proposed that increased mortality was a direct consequence of AF, even in the absence of pre-existing cardiovascular disease<sup>5</sup>. However, Framingham study population was much older than our study population (mean 73.7 years vs. mean 47 years). Patients in the Paris Prospective Study had a similar mean age to our study population, but there were only 25 patients with AF and no underlying disease. These patients had similar non-cardiovascular death rate to controls, and higher cardiovascular death and all-cause death rates<sup>6</sup>.

The rates of transition to permanent AF, any thromboembolic event, stroke, all-cause mortality and cardiovascular mortality in our study population were quite similar to already mentioned study of Jahangir et al.<sup>10</sup>. Moreover, these investigators found that risk of adverse events in patients with lone AF increases with age or the development of hypertension.

There are more than a few reports suggesting that the risk of cardiovascular events in lone AF, including death, is age dependent and increases significantly with the development of hypertension, diabetes mellitus, congestive heart failure and coronary heart disease<sup>12-16</sup>. In our study population, almost 2/3 of deaths were non-cardiovascular, while the majority of cardiovascular deaths could be attributed to the development of new cardiovascular diseases during the follow-up. A *post hoc* analysis of ELAT Study, where the primary endpoint was the assessment of thromboembolic risk in



**Fig. 2 – Cardiovascular mortality in the patients with lone and idiopathic atrial fibrillation, and in general population of Serbia.**

AF patients, revealed that all-cause mortality of patients with AF was 1.4 times higher than mortality of general population, mainly because of the concomitant congestive heart failure. Stollberger et al.<sup>17</sup> concluded that prognosis of patients with AF highly depends on underlying cardiovascular comorbidity. A similar conclusion was driven from the results of SCAF study, when all-cause mortality of patients

with paroxysmal AF was analyzed<sup>18</sup>. We have also previously reported that all-cause mortality and cardiovascular mortality in overall population of AF patients are higher than such mortalities in general population of Serbia<sup>19</sup>. Obviously, active treatment of present cardiovascular diseases and, even more importantly, prevention of development of new cardiovascular diseases during the follow-up can significantly improve the prognosis of patients with AF.

This study is subject to limitations inherent in observational studies and selection bias is an important consideration. Although this was a non-directed study and a choice of AF treatment was left to a responsible doctor, we believe that a tertiary nature of our hospital ensured a proper decision-making, which makes our study comparable to other similar investigations. On the other hand, a tertiary center experience

may not completely reflect the overall treatment approach and a long-term outcome of patients with lone and idiopathic AF in clinical practice.

### Conclusion

All-cause mortality and cardiovascular mortality of patients with lone and idiopathic AF are similar to all-cause mortality and cardiovascular mortality in general population of Serbia. However, active treatment of rhythm disorder and proper prevention of complications of AF are necessary. Moreover, patients with lone and idiopathic AF need close monitoring for prevention or early recognition of the development of new cardiovascular diseases during follow-up.

### R E F E R E N C E S

1. Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults, national implications for rhythm management and stroke prevention: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *JAMA* 2001; 285: 2370–75.
2. Wyse DG, Gersh BJ. Atrial fibrillation: a perspective. Thinking inside and outside the box. *Circulation* 2004; 109: 3089–95.
3. Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender in patients with atrial fibrillation: analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469–73.
4. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *Circulation* 2006; 114(7): e257–e354.
5. Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannal WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946–52.
6. Jouven H, Desnos M, Ducimetiere P. Idiopathic atrial fibrillation as a risk factor for mortality. The Paris Prospective Study I. *Eur Heart J* 1999; 20: 896–9.
7. Davidson E, Rotenbert Z, Weinberger I, Fuchs J, Agmon J. Diagnosis and characteristics of idiopathic atrial fibrillation. *Chest* 1989; 95: 1048–50.
8. Brand FN, Abbott RD, Kannel WB, Wolf PA. Characteristics and prognosis of idiopathic atrial fibrillation. *JAMA* 1985; 254: 3449–53.
9. Rostagno C, Bacci F, Martelli M, Naldoni A, Bertini G, Gensini G. Clinical course of idiopathic atrial fibrillation since first symptomatic arrhythmic episode. *Am J Cardiol* 1995; 76: 837–9.
10. Jahangir A, Lee V, Friedman PA, Trusty JM, Hodge DO, Kopecky SL et al. Long-term progression and outcomes with aging in patients with lone atrial fibrillation: a 30-year follow-up study. *Circulation* 2007; 115: 3050–6.
11. Kirchhof P, Auricchio A, Bax J, Crijns H, Camm J, Diener H, et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation. Recommendations from a consensus conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9: 1006–23.
12. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR, Ilstrup DM et al. The natural history of lone atrial fibrillation: a population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669–74.
13. Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA et al. Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003; 107: 2920–25.
14. Scardi S, Mazzone C, Pandullo C, Goldstein D, Poletti A, Humar F. Lone atrial fibrillation: prognostic differences between paroxysmal and chronic forms after 10 years of follow-up. *Am Heart J* 1999; 137: 686–91.
15. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Chu CP, Ilstrup DM, Chesebro JH et al. Lone atrial fibrillation in elderly persons: a marker for cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1118–22.
16. Tsang TS, Gersh BJ. Atrial fibrillation: an old disease, a new epidemic. *Am J Med* 2002; 113: 432–5.
17. Stollberger C, Winkler-Dworak M, Finsterer J, Hartl E, Chnupa P. Factors influencing mortality in atrial fibrillation. Post hoc analysis of an observational study in outpatients. *International Journal of Cardiology* 2005; 103: 140–4.
18. Friberg L, Hammar N, Pettersson H, Rosenquist M. Increased mortality in paroxysmal atrial fibrillation: report from the Stockholm Cohort-Study of Atrial Fibrillation (SCAF). *Eur Heart J* 2007; 28: 2346–53.
19. Potpara T, Grujic M, Marinkovic J, Ostojic M, Vujisic-Tesic B, Polovina M, et al. Relationship between mortality of patients with atrial fibrillation and mortality of general population in Serbia. *Srp Arh Celok Lek*; 2010. (Serbian) (In press)

The paper received on February 10, 2009.

Revised on March 31, 2009.

Accepted on April 1, 2009.



## Septokutani (fasciokutani) perforatori potkolenice – anatomska studija i klinički značaj

### Fasciocutaneous flaps of the lower leg – anatomic study and clinical significance

Goran Stevanović\*, Boban Djordjević†, Marija Daković‡, Srbobran Trenkić\*,  
Danilo Stojiljković\*, Slavica Jeremić\*, Jadranka Paravina\*, Irena Janković\*,  
Zoran Golubović\*, Igor Smiljković\*

\*Klinički centar Niš, Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Niš, Srbija;

†Vojnomedicinska akademija, Klinika za plastičnu i rekonstruktivnu hirurgiju, Beograd,

Srbija; ‡Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Institut za anatomiju, Niš, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Rekonstrukcija mekotkivnih defekata potkolenice, naročito onih u njenoj distalnoj trećini, još uvek predstavlja veliki problem u rekonstruktivnoj hirurgiji. Ovim istraživanjem kvantitativno i kvalitativno ispitivan je septokutani (fasciokutani, direktni perforator) sistem vaskularizacije kože potkolenice koji je u osnovi fasciokutananih i neurokutanih reznjeva. **Metode.** Anatomskom suprafascijalnom mikrodisekcijom potkolenica 40 svežih kadavera, pristupano je septokutanom sistemu *a. tibialis posterior* i *a. peroneae*. Septokutani perforatori postavljeni intermuskularno u duplikaturi duboke fascije praćeni su od svog izvorišta na magistralnim krvnim sudovima do mesta probijanja duboke fascije potkolenice. Broj i lokalizacija izbijanja septokutananih perforatora utvrđivani su za oba magistralna krvna suda potkolenice, a dobijeni podaci dokumentovani slikovno, tabelarno i grafički. Statistička obrada podataka (naročito *cluster* analiza) primenjena je u cilju određivanja nivoa u kojima su se septokutani perforatori najčešće nalazili u okviru pojedinih intermuskularnih septuma (tzv. pouzdani septokutani perforatori). **Rezultati.** Septokutani perforatori imaju određen, konstantan i predvidiv način izviranja unutar intermuskularnih septuma potkolenice. Prosečna dužina potkolenice iznosila je 36 cm (raspon od 33 do 43 cm). Radi lakšeg praćenja i preglednosti, potkolenica je bila podeljena na 10 jed-

nakih segmenata, svaki dužine 3,6 cm. *A. tibialis posterior* i *a. peroneae* imale su u preseku pet septokutananih perforatora. *Cluster* analizom septokutananih perforatora *a. tibialis posterior*, čiji je prečnik bio  $\geq 0,5$  mm, utvrđeno je da postoji pet nivoa koji su češće davali perforatore. Oni su bili u intervalima od 3,6–10,8 cm; od 14,4–21,6 cm i od 25,2–28,8 cm. *Cluster* analiza perforatora *a. peroneae* nije pokazala predominaciju perforatora u intervalima 3,6 cm kao kod *a. tibialis posterior*, ali su i ovde ustanovljena tri nivoa koji su češće davali perforatore: od 3,6–10,8 cm, zatim od 14,4–18 cm i od 21,6–25,2 cm. *A. tibialis posterior* imala je konstantno najveće septokutane perforatore na potkolenici. Prečnik septokutananih perforatora kretao se u rasponu od 0,5 do 1,8 mm, sa prosečnom vrednošću od 1,14 mm (SD = 0,26 mm). Perforatori *a. peroneae* bili su nešto manjeg kalibra sa prosečnim prečnikom od 0,9 mm. **Zaključak.** Saznanje da se septokutani perforatori odgovarajućeg prečnika pouzdano mogu naći na određenim nivoima omogućava i znatno olakšava rekonstrukciju mekotkivnih defekata distalne trećine potkolenice, predela maleolusa i pete distalno baziranim fasciokutananim i neurokutanim reznjevima.

**Ključne reči:**  
potkolenica; reznjevi, hirurški; anatomija, topografska; arterije.

#### Abstract

**Background/Aim.** Soft tissue defects of the lower leg, especially in its distal third, still remain a challenging problem in reconstructive surgery. The aim of this study was to examine septocutaneous system of lower leg vascularization, quantitatively and qualitatively, which is the basis of fasciocutaneous and neurocutaneous flaps. **Methods.** Septocutaneous systems *a. tibialis posterior* and *a. peroneae* were examined by anatomical suprafascial lower leg microdissection of 40 fresh cadavers. Septocutaneous perforators located in-

termuscular, in deep crural fascia duplication, were followed from its origin (at main arterial trunks of the lower leg) till the point they reach the deep crural fascia. The number and localization of emergence of the septocutaneous perforators were examined for both above mentioned arterial trunks, and the obtained data were documented by photographs, tables and graphics. Statistical analysis (especially cluster analysis), was used for establishing reliable septocutaneous perforators levels. **Results.** Septocutaneous perforator systems of the lower leg have constant and reliable pattern of existence. Lower leg length was 36 cm in av-

erage, (between 33 and 43 cm). Lower leg was divided in 10 equal segments, 3.6 cm each. *A. tibialis posterior* and *a. peronea* had 5 septocutaneous perforators. Cluster analysis of *a. tibialis posterior* perforators (with diameter  $\geq 0.5$  mm), discovered 5 reliable levels of septocutaneous perforators. These levels are at 3.6–10.8 cm; 14.4–21.6 cm and 25.2–28.8 cm. For *a. peronea* reliable perforators were found at 3.6–10.8 cm, 14.4–18 cm and 21.6–25.2 cm. Posterior tibial artery perforators had the greatest diameter (from 0.5–1.8 mm; mean value 1.14 mm and SD = 0,26 mm). A mean diameter

for peroneal artery perforators was 0.9 mm. **Conclusion.** Existence of reliable levels of septocutaneous perforators of the lower leg enables and makes reconstruction of the soft tissue defects of the lower leg, especially its distal third and foot, much easier.

**Key words:**  
lower extremity; surgical flaps; anatomy, cross-sectional; arteries.

## Uvod

Primena distalno baziranih fasciokutanih i neurokutanih reznjeva za rekonstrukciju defekata distalne trećine potkolenice, predela maleolusa i pete ima brojne prednosti. Preparacija reznja relativno je brza i jednostavna, postoperativna nega uobičajena, donorsko tkivo je najpribližnijih karakteristika nedostajućem, a luk rotacije reznja praktično je neograničen (i do 180°). Magistralni krvni sudovi pošteđeni su pri primeni ovih reznjeva, ispod ležeći mišići očuvani, funkcionalnih ispada nema, a estetski rezultat jako dobar sa minimalnim morbiditetom donorne regije. Fasciokutani reznjevi dobro su vaskularizovani i otporni na infekciju, a stepen komplikacija znatno niži u odnosu na druge rekonstruktivne metode koje se koriste za defekte ove regije. Sloboda pri dizajniranju i mogućnost podizanja većih reznjeva, kao i njihova mobilnost, omogućavaju pokrivanje defekta značajne veličine bilo koje lokalizacije<sup>1-19</sup>. Sve ove karakteristike distalno baziranih fasciokutanih i neurokutanih reznjeva dokazuju njihovu superiornost i polako potiskuju zahtevni mikrovaskularni transfer, donedavno zlatni standard u rekonstrukciji defekata distalne trećine potkolenice i stopala<sup>20-25</sup>.

Vaskularno snabdevanje fascijalnog pleksusa ima najveći značaj za obezbeđivanje pouzdanosti distalno baziranih fasciokutanih i neurokutanih reznjeva<sup>26-30</sup>. Brojnost dubokih fascijalnih perforatora koji snabdevaju fascijalni pleksus često je bila razlog za različite terminologije i klasifikacije (nekad prilično nejasne), koja je imala nameru da obuhvati sve vrste reznjeva. Generalno, svi duboki fascijalni perforatori stižu do fascije bilo direktno (od izvorišnog krvnog suda) ili indirektno (prolazeći najpre kroz drugo tkivo pre nego dostignu duboku fasciju). Iz tog razloga, odgovarajući reznjevi, bazirani na ovim perforatorima, mogli bi se jednostavno grupisati u reznjeve direktnih perforatora i reznjeve indirektnih perforatora<sup>31-35</sup>.

Brojne anatomske studije imale su za cilj da utvrde lokalizaciju perforatora magistralnih krvnih sudova potkolenice, a rezultati su često bili značajno različiti<sup>36-44</sup>. Iako ultrazvučni dopler pregled ili arteriografija potkolenog segmenta mogu biti od pomoći pri utvrđivanju pozicije perforatora, poznavanje tzv. mape perforatora potkolenice neophodno je za planiranje i podizanje distalno baziranih fasciokutanih reznjeva<sup>45,46</sup>.

Ovo istraživanje imalo je za cilj da utvrdi broj i lokalizaciju, tj. nivo izviranja septokutanih perforatora *a. tibialis posterior* i *a. peroneae*. Primenjena cluster analiza omogućila je definisanje tzv. sigurnih perforatora što je od izuzet-

nog značaja prilikom određivanja tačke rotacije distalno baziranih fasciokutanih reznjeva.

## Metode

Ovo istraživanje urađeno je na 40 svežih kadavera oba pola, starosti od 23 do 78 godina u Institutu za sudsku medicinu i Institutu za anatomiju Medicinskog fakulteta u Nišu. Anatomska mikrodisekcija potkolenog segmenta omogućila je direktno vizuelno praćenje karakteristika septokutanog sistema perforatora *a. tibialis posterior* i *a. peroneae*.

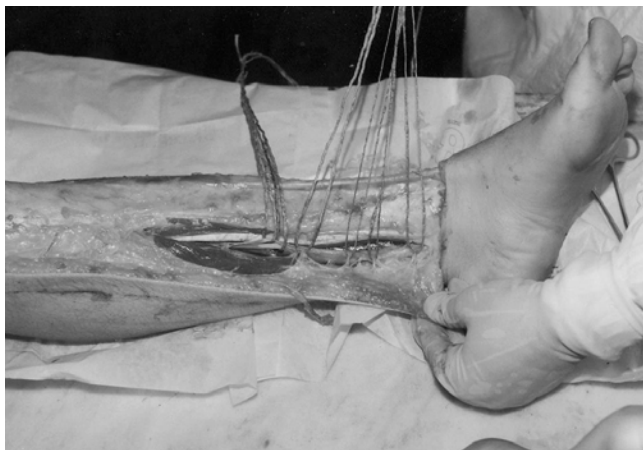
Incizija kože, potkožnog tkiva i duboke fascije bila je oblika položenog slova „H“. Uzdužna linija incizije pružala se sredinom zadnje strane potkolenice – proksimalno od pregibne linije zatkolene jame do intermaleolarne linije distalno. U nivoima pregibne linije zatkolene jame i intermaleolarne linije urađena je poprečna incizija paralelna sa površinom stopala. Medijalnom supfascijalnom preparacijom pristupilo se septokutanom sistemu *a. tibialis posterior*, a lateralnom preparacijom septokutanom sistemu perforatora *a. peroneae*. Septokutani perforatori *a. tibialis posterior* do duboke fascije dolaze kroz duplikaturu unutrašnjeg intermuskularnog septuma, između mišića površne i duboke grupe zadnjeg kompartmana potkolenice, dok su septokutani perforatori *a. peroneae* postavljeni u duplikaturi zadnjeg septuma potkolenice. Radi lakše vizuelizacije distalnih perforatora septokutanog sistema i samih magistralnih krvnih sudova potkolenice presecana je Ahilova tetiva.

Praćeni su sledeći parametri septokutanog sistema potkolenice: broj septokutanih perforatora, prečnik septokutanih perforatora na izvorištu, tj. nakon odvajanja od magistralnog krvnog suda, i lokalizacija septokutanih perforatora - rastojanje od intermaleolarne linije do mesta na kome septokutani perforator probija duboku fasciju potkolenice.

## Rezultati

Dužina potkolenice, merena od zatkolene pregiba do intermaleolarne linije, sa normalnom (Gausovom) distribucijom iznosila je 36 cm (33 do 43 cm). Radi lakšeg praćenja i preglednosti, potkolenica je bila podeljena na 10 jednakih segmenata, svaki dužine 3,6 cm.

Septokutani perforatori *a. tibialis posterior* najveći su u srednjoj trećini potkolenice i izvicali su između *m. flexor digitorum longus* i *m. soleus* (slike 1 i 2). Dve komitantne vene pratile su svaki perforator.

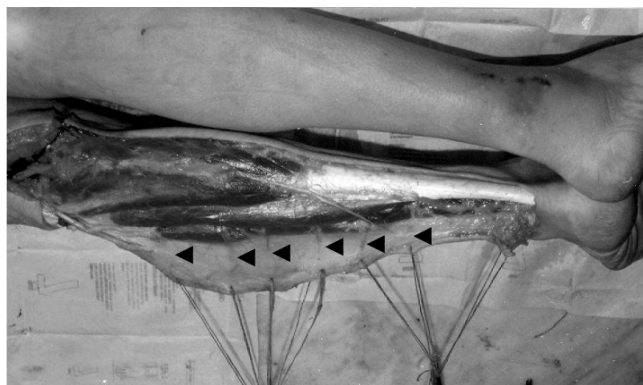


Sl. 1 – Distalni septokutani perforatori *a. tibialis posterior*

Od 80 mikrodisekcija potkolenica svežih kadavera, kod 19 nađeno je četiri perforatora, kod 42 njihov broj bio je pet, kod 12 *a. tibialis posterior* odvajala je šest perforatora i kod sedam mikrodisekcija broj perforatora iznosio je sedam, sa prosečnom vrednošću 5,06 i standardnom devijacijom od 0,84 ( $\bar{x} = 5,09$ ;  $SD = 0,84$ ).

*A. tibialis posterior* imala je u proseku pet septokutanih perforatora.

Perforatori *a. peroneae* izbijali su iz zadnjeg intermuskularnog septuma potkolenice i to proksimalno u sloju između *m. soleus* i *m. peroneus brevis*, dok su distalno izbijali u sloju između *m. flexor hallucis longus* i *m. peroneus brevis* (slike 3 i 4).

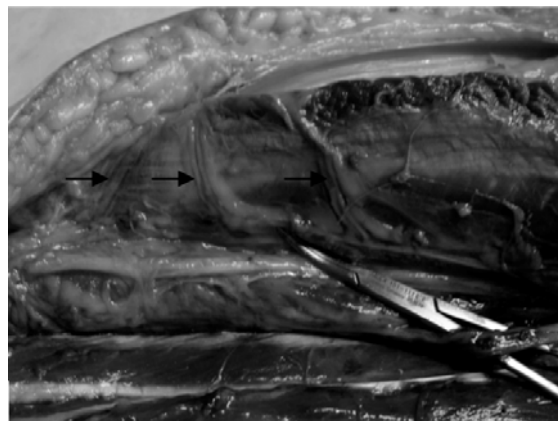


Sl. 3 – Septokutani perforatori *a. peroneae* (zadnji intermuskularni septum potkolenice između *m. flexor hallucis longus* i *m. peroneus brevis*)

Interesantno je napomenuti da su povremeno pojedini septokutani perforatori *a. tibialis posterior* izbijali kroz ovaj septum. Grane perforatora *a. peroneae* i *a. tibialis posterior* anastomozirale su se iznad Ahilove tetive.

Kod 30 mikrodisekcija potkolenica svežih kadavera nađeno je da je broj septokutanih perforatora *a. peroneae* iznosio četiri, kod 41 potkolenice njihov broj bio je pet, kod devet mikrodisekcija *a. peroneae* odvajala je šest sa prosečnom vrednošću 4,73 i standardnom devijacijom od 0,76 ( $\bar{x} = 4,73$ ;  $SD = 0,76$ ).

*A. peroneae* davala je u proseku pet septokutanih perforatora.

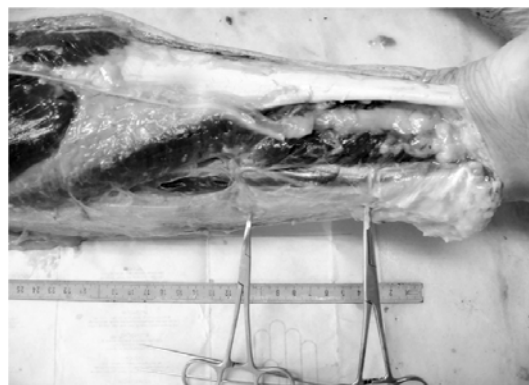


Sl. 2 – Septokutani perforatori *a. tibialis posterior* od odvajanja od glavnog stabla do ulaska u duboku fasciju (sloj između *m. soleus* i *m. flexor digitorum longus*)

Klinički važni septokutani perforatori *a. tibialis posterior* i *a. peroneae* nalaze se u distalnoj trećini potkolenice. Oni predstavljaju vaskularnu osnovu distalno baziranih fasciokutanih režnjeva. Nije bilo statistički značajne razlike između lokalizacije izviranja perforatora septokutanih sistema leve i desne potkolenice.

*A. tibialis posterior* davala je septokutane perforatore ravnomerno u svim nivoima (tabela 1). Lokalizacija izviranja septokutanih perforatora *a. tibialis posterior*, merena od intermaleolarne linije, prikazana je na slikama 5 i 6.

Cluster analizom septokutanih perforatora *a. tibialis posterior*, čiji je prečnik  $\geq 0,5$  mm, utvrđeno je da postoji pet nivoa koji su češće davali perforatore. Oni se nalaze u inter-



Sl. 4 – Septokutani perforatori *a. peroneae* u distalnoj trećini potkolenice (zadnji intermuskularni septum potkolenice između *m. flexor hallucis longus* i *m. peroneus brevis*)

valima od 3,6–10,8 cm; od 14,4–21,6 cm i od 25,2–28,8 cm (slika 6 i tabela 2). Svaki od ovih cluster-a sadržavao je najmanje 15% septokutanih perforatora *a. tibialis posterior*. U okviru svakog od ovih cluster-a perforator je bio prisutan kod najmanje 76% disekcija (tabela 2).

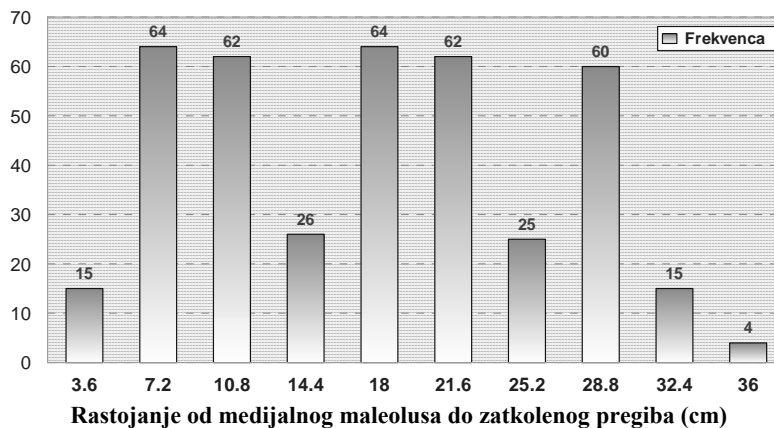
Pomenuti cluster-i predstavljaju, zapravo, nivoe tzv. sigurnih perforatora, i praktično su mesta koja mogu biti pivot point proksimalno ili distalno baziranog fasciokutanih režnjeva. Najdistalniji od ovih sigurnih perforatora (cluster-i 2. i 3. grupe) nalaze se u intervalu od 3,6 do 10,8 cm (slike 7 i 8). Ovaj nivo predstavlja distalnu granicu disekcije kod podiza-



Tabela 1

Broj/procentat disekcija kadavera sa septokutanim perforatorima *a. tibialis posterior*

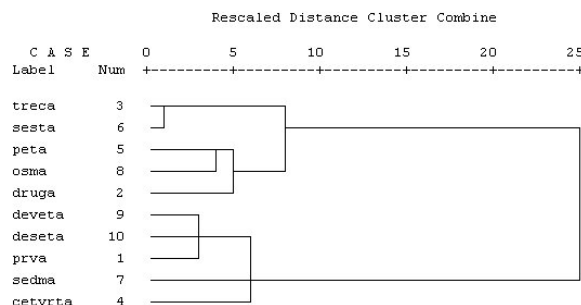
1/10 dužine potkolenice (3,6 cm) (mereno od medijalnog maleolusa do zatkolenog pregiba n = 10)	Broj disekcija u kojima su nađeni septokutani perforatori	Procenat od ukupnog broja disekcija	Procenat od ukupnog broja perforatora
prva	15	19	3,75
druga	64	81	16
treća	62	78,5	15,5
četvrta	29	36,7	7,25
peta	64	81	16
šesta	62	78,5	15,5
sedma	25	31,6	6,25
osma	60	75,9	15
deveta	15	19	3,75
deseta	4	5,1	1



Sl. 5 – Nivoi izbijanja septokutanih perforatora *a. tibialis posterior*

\*\*\*\*\* H I E R A R C H I C A L C L U S T E R A N A L Y S I S \*\*\*\*\*

Dendrogram using Ward Method



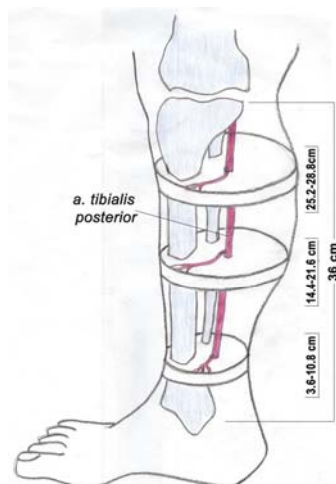
Sl. 6 – Dendrogram dobijen cluster analizom septokutanih perforatora *a. tibialis posterior*

Tabela 2  
Prosečan broj ( $\bar{x}$ ) i standardna devijacija (SD) perforatora *a. tibialis posterior* svakog cluster-a ponaosob

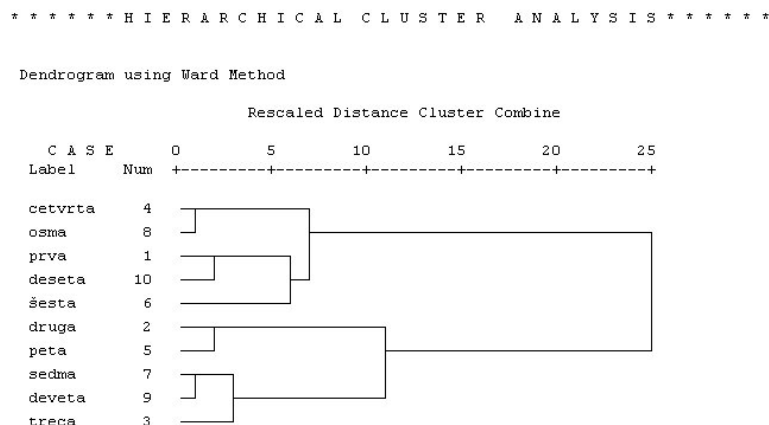
1/10 dužine potkolenice (3,6 cm)	$\bar{x}$	SD
prva	0,19	0,4
druga	0,81	0,4
treća	0,78	0,41
četvrta	0,37	0,48
peta	0,81	0,4
šesta	0,78	0,41
sedma	0,32	0,47
osma	0,76	0,43
deveta	0,19	0,4
deseta	0,05	0,22

nja distalno baziranog fasciokutanog režnja medijalne strane potkolenice. Preciznije govoreći, ukoliko se *pivot point* distalno baziranog fasciokutanog režnja medijalne strane potkolenice spusti na samo 7,2 cm iznad medijalnog maleolusa, možemo da budemo sigurni, i bez vizuelizacije septokutanog perforatora prilikom podizanja režnja, da je u peteljak režnja ušao barem jedan siguran perforator ( $\geq 81\%$  verovatnoće). Ukoliko je tačka rotacije režnja proksimalnije (na oko 10,8 cm iznad medijalnog maleolusa) onda je velika verovatnoća da dva snažna septokutana perforatora obezbeđuju vaskularno snabdevanje tako podignutog distalno baziranog režnja što ga čini još sigurnijim.

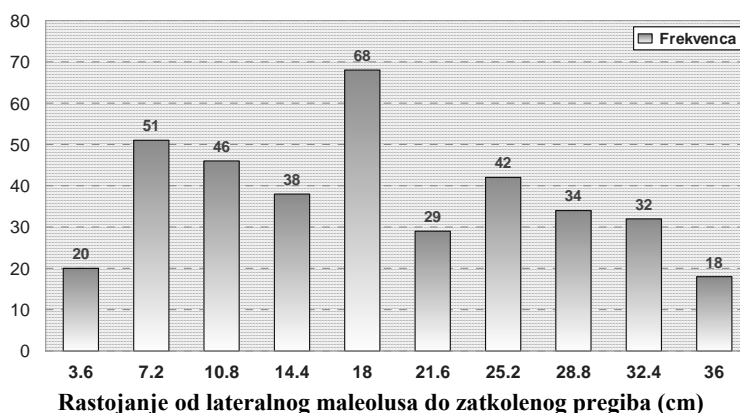
Anastomoza ovih najdistalnijih septokutanih perforatora *a. tibialis posterior* sa safenskom arterijom, nađene su na



Sl. 7 – Cluster-i sa najvećom gustinom septokutanih perforatora *a. tibialis posterior*



Sl. 8 – Dendrogram dobijen cluster analizom septokutanih perforatora *a. peroneae*



Rastojanje od lateralnog maleolusa do zatkolnog pregiba (cm)  
Sl. 9 – Nivoi izbijanja septokutanih perforatora *a. peroneae*

našem materijalu kod čak 91,25% disekcija. Ove anastomoze omogućavaju podizanje posebne vrste distalno baziranog fasciokutanog režnja, tzv. neurokutanog safenskog režnja.

Klinički značajni perforatori za podizanje distalno baziranog fasciokutanog režnja medijalne strane potkolenice nalaze se u intervalu od 3,6–7,2 cm (81%) i od 7,2–10,8 cm (78%).

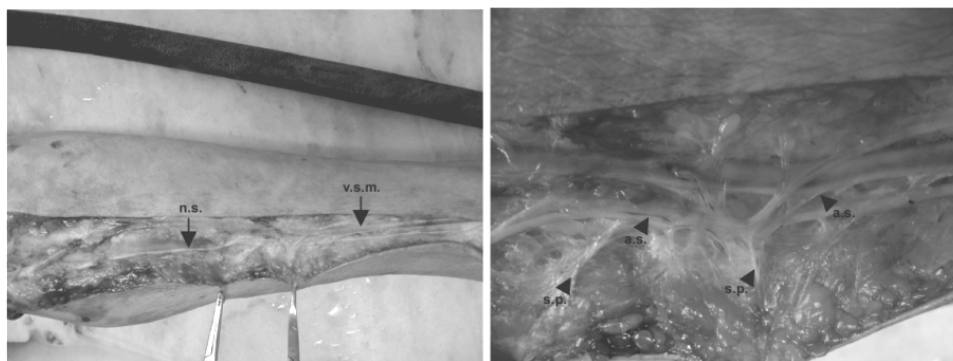
Septokutani perforatori peronealne arterije dominiraju u srednjoj trećini potkolenice. Tabela 3 i slika 10 pokazuju mesta izviranja ovih perforatora u nivou duboke fascije potkolenice, nakon prolaska kroz zadnji intermuskularni septum potkolenice. Merenje je izvršeno u odnosu na lateralni maleolus.

Cluster analiza nije pokazala dominaciju perforatora u intervalima 3,6 cm, kao kod *a. tibialis posterior* (dendrogram na slici 8). Ipak, i ovdje su ustanovljena tri nivoa (četiri cluster-a) koji su češće davali perforatore od 3,6–10,8 cm, zatim od 14,4–18 cm i od 21,6–25,2 cm. Svaka grupa sadržavala je  $\geq 11,11\%$  perforatora *a. peroneae*, a procenat nalaženja perforatora u svakoj od pomenutih grupa bio je  $\geq 58\%$  (tabela 4). Prečnik perforatora koji su uzimani za analizu bio je, kao i kod perforatora *a. tibialis posterior*,  $\geq 0,5$  mm.

Tabela 3

Broj/procenat disekcija kadavera sa septokutanim perforatorima *a. peroneae* i procenat perforatora u svakoj grupi

1/10 dužine potkolenice (3,6 cm) (mereno od lateralnog maleolusa do zatkolnog pregiba)	Broj disekcija u kojima su nađeni septokutani perforatori	Procenat od ukupnog broja disekcija	Procenat od ukupnog broja perforatora
prva	20	25	5,29
druga	51	63,75	13,49
treća	46	57,5	12,17
četvrta	38	47,5	10
peta	68	85	17,98
šesta	29	36,25	7,67
sedma	42	52,5	11,11
osma	34	42,5	8,99
deveta	32	40	8,46
deseta	18	22,5	4,76

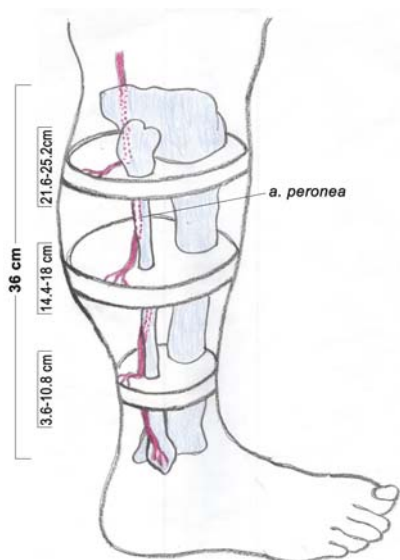


Sl. 10 – *N. saphenus* (n.s.), *v. saphena magna* (v.s.m.), *a. saphena* (a.s.) (na uvećanoj slici vide se anastomoze *a. saphenae* sa septokutanim perforatorima *a. tibialis posterior*)

**Tabela 4**  
Prosečan broj ( $\bar{x}$ ) i standardna devijacija (SD) septokutanih perforatora *a. peroneae* svakog cluster-a ponaosob

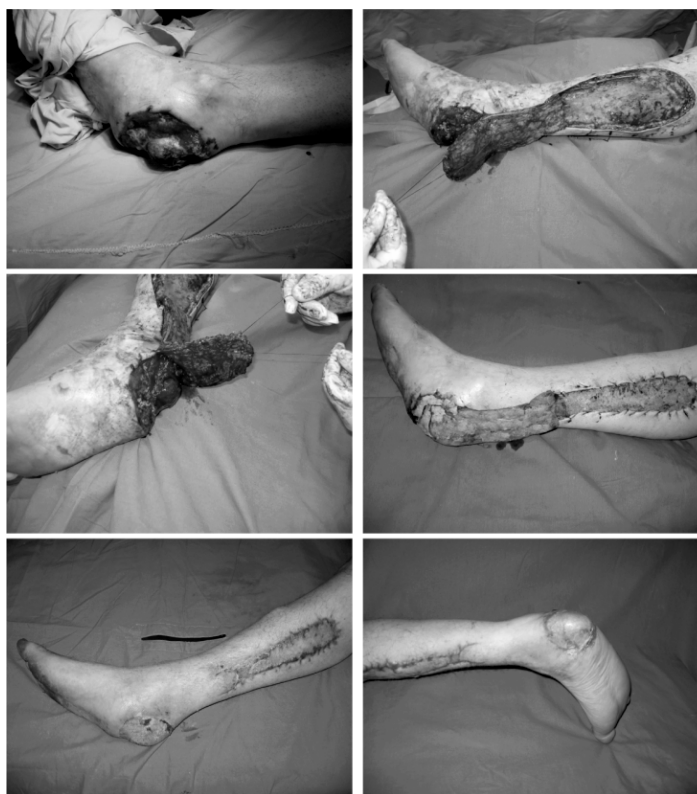
1/10 dužine potkolenice (3,6 cm)	$\bar{x}$	SD
prva	0,25	0,44
druga	0,64	0,48
treća	0,58	0,5
četvrta	0,48	0,5
peta	0,86	0,35
šesta	0,37	0,48
sedma	0,53	0,5
osma	0,43	0,5
deveta	0,4	0,49
deseta	0,23	0,42

Istraživanje je pokazalo da se klinički važni perforatori nalaze u intervalu od 3,6–10,8 cm (slika 11). Perforatori ova dva cluster-a anastomoziraju se sa granama suralne superficijalne arterije (ili sa granama lateralne, odnosno medijalne superficijalne arterije) stvarajući tako vaskularnu osnovu distalno baziranog suralnog superficijalnog neurokutane reznja. Otuda dodatni klinički značaj ove grupe perforatora *a. peroneae*. Anastomoze su bile prisutne kod 92,5% naših disekcija.



Sl. 11 – Cluster-i sa najvećom gustinom septokutanih perforatora *a. peroneae*

S obzirom na to da su neurokutane arterije postavljene suprafascijalno, a septokutani perforatori se, uglavnom, granaju na dubokoj strani fascije potkolenice, anastomoze se odvijaju preko intra- i interfascijalnog pleksusa. Iz ovog razloga, u peteljku distalno baziranog reznja mora se uključiti i najmanje 2–3 cm fascije sa svake strane neurokutane arterije (slika 12).

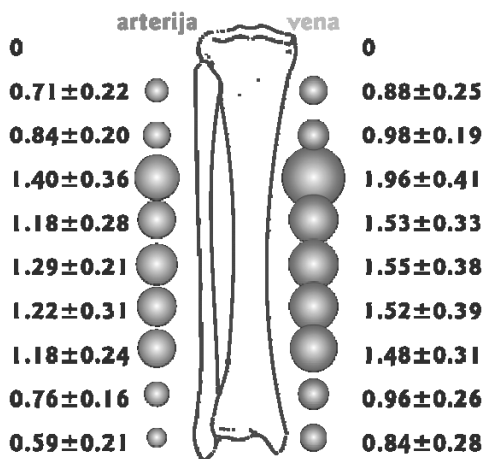


Sl. 12 – Distalno bazirani deepitelizovani fasciokutani režanj unutrašnje strane potkolenice plasiran kao *turn over* režanj

Klinički značajni perforatori za podizanje distalno baziranog fasciokutane reznja lateralne strane potkolenice nalaze se u intervalu od 3,6–10,8 cm ( $\geq 58\%$  za svaki interval od 3,6 cm pojedinačno).

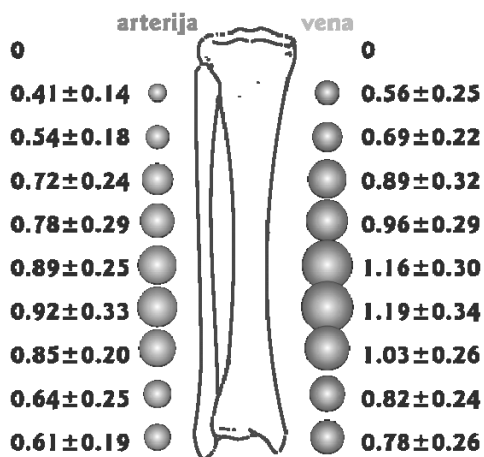
*A. tibialis posterior* ima konstantno najveće septokutane perforatore na potkolenici. Prečnik septokutanih perforatora kretao se u rasponu od 0,5 mm (donja granica uzeta za ovo istraživanje) do 1,8 mm, sa prosečnom vrednošću od

1,14 mm i SD od  $\pm 0,26$  mm. Najveći prečnik imali su perforatori u srednjoj trećini potkolenice (slika 13).



Sl. 13 – Spoljašnji dijametar arterijskih septokutanih perforatora i pratećih vena *a. tibialis posterior*

Perforatori *a. peroneae* nešto su manjeg kalibra. Njihov prosečan prečnik iznosio je 0,9 mm i SD =  $\pm 0,22$  mm (od 0,5 mm do 1,4 mm) (slika 14). Srednja i distalna trećina potkolenice imala je septokutane perforatore najvećeg prečnika.



Sl. 14 – Spoljašnji dijametar arterijskih septokutanih perforatora i pratećih vena *a. peroneae*

## Diskusija

Sa razvojem kožnih reznjeva, naročito u prošlom veku, evoluiralo je i saznanje o autonomnoj vaskularizaciji reznjeva kao najbitnijem faktoru koji obezbeđuje uspeh pri njihovoj primeni. Tu činjenicu prepoznao je Ponten<sup>4</sup> 1981. godine kada je „oživeo“ koncept fasciokutanih reznjeva. Njegov „super reznjan“ na potkolenici, koji je uključio duboku fasciju, bio je neuporedivo većih dimenzija u odnosu na odgovarajuće *random* reznjeve te regije i obezbedio je pokrivanje defekata proksimalne i srednje trećine potkolenice bez odložene procedure. Anatomsko objašnjenje ovog fenomena nije se znalo u to vreme.

Savremeni anatomici, zapravo, prevideli su ono što je nemački student medicine Manchot<sup>47</sup> znao još 1889. godine: „veće kožne arterije...izbijaju u fisurama između...mišića. Neposredno iznad fascije, granaju se u završne grane... i međusobno anastomoziraju...“ Francuski anatom Salmon<sup>48</sup> je 1936. godine produbio ista zapažanja u svojoj radiokontrastnoj injekcionoj kadaverskoj studiji. Verovatni razlog je nedostupnost njihovih radova širim naučnim krugovima na engleskom jeziku.

Nakon Pontenovog rada, usledila su brojna istraživanja fasciokutanog (septokutanog) sistema krvnih sudova na potkolenici, od kojih treba posebno istaći radove Cormack-a i Lamberty-ja<sup>2,28,30</sup>, Heartsch-a<sup>36,37</sup>, Tolhurst-a<sup>7,8</sup>, Whetzel-a i sar.<sup>33</sup>, Carriquiry-a i sar.<sup>49</sup>. Nejasnoće i kontroverze vezane za nomenklaturu novootkrivenog sistema krvnih sudova, koje su bile razlog brojnih nesuglasica među autorima i ne retko pogrešnih shvatanja, detaljno i precizno objasnio je Hallock<sup>31</sup>.

Uprkos nekoliko anatomskih studija perforatora potkolenice (uglavnom perforatora *a. tibialis posterior*), postoji generalno neslaganje vezano za lokaciju pouzdanih perforatora magistralnih krvnih sudova potkolenice. Nesuglasice postoje i zbog nepostojanja standarda pri merenju (orijentacione tačke i sl), ali i zbog primene različitih tehnika za mapiranje perforatora (disekcija, mikrodisekcija nakon ubrizgavanja lateksa, kontrastna angiografija i sl) što je često otežavalo upoređivanje rezultata različitih studija<sup>42</sup>.

Ovo istraživanje potvrdilo je da postoje određeni nivoi na potkolenici na kojima je verovatnoća nalaženja septokutanih perforatora vrlo visoka (tzv. sigurni nivoi septokutanih perforatora). Za *a. tibialis posterior* sigurni perforatori utvrđeni *cluster* analizom, nalaze se na 3,6–10,8 cm, na 14,4–21,6 cm i na 25,2–28,8 cm mereno od intermaleolarne linije (pri čemu je potkolenica podeljena na 10 istih, jediničnih intervala od 3,6 cm). Naši rezultati manje ili više razlikuju se od onih u literaturi, a kompletno su suprotni tvrdnjama pojedinih autora da ne postoje nivoi na kojima se perforatori mogu sa sigurnošću naći<sup>9,12,20,26,27</sup>. Klinički značajni septokutani perforatori za podizanje distalno baziranih fasciokutanih reznjeva nalaze se u intervalu od 3,6–7,2 cm (81%) i od 7,2–10,8 cm (78%) i slični su nalazima Amarantea i sar<sup>9</sup>. *Cluster* analiza potvrdila je postojanje sigurnih perforatora i kod *a. peroneae* u intervalima od 3,6–10,8 cm, zatim od 14,4–18 cm i od 21,6–25,2 cm. Podaci iz literature prilično su kontradiktorni, pa se i naši rezultati kada se uporede sa rezultatima drugih, malobrojnih studija, kreću od manjeg ili većeg slaganja, do potpuno suprotnih<sup>36-44</sup>.

Kada je prečnik septokutanih perforatora u pitanju, nismo zapazili veća odstupanja u poređenju sa nalazima drugih studija. Naime, naše istraživanje pokazalo je da su septokutani perforatori *a. tibialis posterior* najveći među septokutanim perforatorima magistralnih krvnih sudova potkolenice. Takođe, utvrđeno je da septokutani perforatori najvećeg prečnika izviru iz obe arterije u srednjoj trećini, a iz *a. tibialis posterior* i u distalnoj trećini potkolenice. Oba nalaza slažu se sa podacima studija drugih autora.

U ovom istraživanju potkolenica je bila podeljena na 10 jednakih delova (svaki po 3,6 cm) da bi naše rezultate mogli da uporedimo sa rezultatima drugih studija u kojima su primenjene različite metode mapiranja.

Whetzel i sar.<sup>33</sup> nogu su, takođe, podelili na 10 jednakih delova da bi mapirali perforatore i odredili vaskularne teritorije svakog od njih. Koshima i sar.<sup>49</sup> merili su lokaciju perforatora *a. tibialis posterior* koristeći stereoskopsku angiografiju, i nogu su podelili na pet jednakih delova, svaki 7 cm dužine. Wu i sar.<sup>43</sup> rezultate svojih disekcija grupisali su tako što su potkolenicu podelili na zone po 7 cm dužine, a Ozdemir i sar.<sup>43</sup> potkolenicu su podelili standardno na proksimalnu, srednju i distalnu trećinu.

Fasciokutani režnjevi bazirani na septokutanim perforatorima *a. tibialis posterior* i *a. peroneae* mogu biti značajne veličine. Koshima i sar.<sup>50</sup> pokazali su da režanj dimenzija 19 × 13 cm može biti klinički podignut bez problema u smislu insuficijentne vaskularizacije. Tolhurst i Haeseker<sup>8</sup> opisali su preživljavanje režnja dimenzija 25 × 5 cm! Safenski nerv može da bude uključen u fasciokutani režanj medijalne strane potkolenice i doprinosi boljoj vaskularizaciji zbog dodatne autonomne vaskularizacije nerva. Takav fasciokutani režanj nazvan je neurokutani. Isto važi i za uključivanje suralnog nerva u režanj zadnje spoljašnje strane potkolenice, u kom slučaju govorimo o suralnom superficijelnom neurokutanom režnju.

Klinički, najvažniji perforatori nalaze se u distalnoj trećini potkolenice (od 3,6–10,8 cm i za *a. tibialis posterior* i *a. peroneau*), i oni su u osnovi distalno baziranih fasciokutan

režnjeva. Anastomoze distalnih septokutanih perforatora sa grančicama suralne superficijalne arterije (odnosno sa grančicama lateralne ili medijalne superficijalne arterije), stvaraju vaskularnu osnovu za podizanje distalno baziranog suralnog superficijalnog neurokutnog režnja. Anastomoza je u ovoj kadaverskoj studiji bila prisutna kod čak 92,5%.

Anastomoza septokutanih perforatora *a. tibialis posterior*, sa grančicama safenske arterije na unutrašnjoj strani potkolenice, čini osnovu distalno baziranog safenskog neurokutnog režnja.

Ovi režnjevi predstavljaju moćno sredstvo u arsenalu rekonstruktivnog hirurga, kada je u pitanju rešavanje mekotičnih defekata distalne trećine potkolenice, predela maleolusa i stopala.

### Zaključak

Septokutani perforatori *a. tibialis posterior* i *a. peroneae* dobro su razvijeni na potkolenici. Dominiraju u srednjoj i distalnoj trećini i mogu se pouzdano naći u okviru jasno definisanih nivoa potkolenice. Poznavanje mape septokutanih perforatora od velikog je značaja pri dizajniranju fasciokutan

### L I T E R A T U R A

1. Hallock GG. Fasciocutaneous flaps. UK, Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992.
2. Lamberty BGH. Use of fasciocutaneous flaps in lower extremity reconstruction. *Perspec Plast Surg* 1990; 4: 146–51.
3. Le Huec JC, Calteaux N, Chaveaux D, Colombet P, Bovet JL, Le Rebeller A. Le lambeau fascio-cutane sural a base distale. *J Chir* 1987; 127: 276–80.
4. Ponten B. The fasciocutaneous flap: it's use in soft tissue defects of the lower leg. *Br J Plast Surg* 1981; 34: 215–20.
5. Hallock GG. Complications of 100 consecutive fasciocutaneous flaps. *Plast Reconstr Surg* 1991; 88: 264–69.
6. Hallock GG. Relative donor site morbidity of muscle and fascial flap. *Plast Reconstr Surg* 1993; 92: 70–6.
7. Tolhurst DE. Surgical indications for fasciocutaneous flaps. *Ann Plast Surg* 1984; 13: 495–99.
8. Tolhurst DE, Haeseker B. The development of the fasciocutaneous flaps and it's clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 71: 597-606, 1983
9. Amarante J, Costa, Reis J, Soares R. A new distally based fasciocutaneous flap of the leg. *Br J Plast Surg* 1986; 39: 338–40.
10. Donski PK, Fogdestam J. Distally based fasciocutaneous flap from sural region. *Scan J Plast Surg* 1983; 17: 191–96.
11. Ye J, Chen W, Mo M, Deng Y, Bai B. Nutrient vessels of sural nerve flap with distant pedicled repairing soft tissue defect of foot and ankle. *Zhonghua Xianwei Waike Zazhi (Chin J Microsurg)* 2004; 27: 139–40.
12. Li Z, Xie Y, Huang J, Zeng B, Wang P. Retrograde great saphenous vein- saphenous neuron-myocutaneous flap repairing wounded foot and ankle. *Zhonghua Chuangshang Guke Zazhi (Chin J Orthop Trauma)* 2005; 8: 799–800.
13. Zhang S, Hou C, Liao J. Distally based superficial peroneal neurodipofascial turnover flap for dorsal foot coverage. *Acad J Second Mil Med Univ* 2005; 23: 321–23.
14. Ilteris Murat Emsen. An alternative and new approach to free flap in treatment of calcaneal region and lower third of the lower extremity reconstruction: reverse flow posterior tibial fasciocutaneous skin island flaps. *J Trauma* 2008; 64: 781–85.
15. Zhang FH, Chang SM, Lin SQ, Song YP, Zheng HP, Lineaweaver WC, et al. Modified distally based sural neuro-veno-fasciocutaneous flap: anatomical study and clinical applications. Baltimore: Wiley InterScience; 2005.
16. Rios-Luna A, Villanueva-Martinez M, Fabandezh-Saddi H, Villanueva-Lopez F, del Cerro-Gutierrez M. Versatility of the sural fasciocutaneous flap in coverage defects of the lower limb. *Int J Care Injured* 2007; 38: 824–31.
17. Basile A, Stopponi M, Loreti A, Ugo Minniti de Simeonibus A. Heel coverage using a distally based sural artery fasciocutaneous cross-leg flap: report of a small series. *The Journal of Foot & Ankle Surgery* 2008; 47(2):112–17.
18. Foran MP, Schreiber J, Christy MR, Goldberg NH, Silverman RP. The modified reverse sural artery flap lower extremity reconstruction. *J Trauma* 2008; 64: 139–43.
19. Al-Qattan MM. The reverse sural artery fasciomusculocutaneous flap for small lower-limb defects. *Ann Plast Surg* 2007; 59: 307–10.
20. Emsen IM. An alternative and new approach to free flap in treatment of calcaneal region and lower third of the lower extremity reconstruction: reverse flow posterior tibial fasciocutaneous skin island flaps. *J Trauma* 2008; 64: 781–85.
21. Zook EG, Russel RC, Asaadi M. A comparative study of free and pedicled flaps for lower extremity wounds. *Ann Plast Surg* 1986; 17: 21–6.
22. Godina M. Early microsurgical reconstruction of complex trauma of the extremities. *Plast Reconstr Surg* 1986; 78: 285–92.
23. Marks MW, Butler JC. Fasciocutaneous flap closure of a grade III lower third tibial fracture: an alternative to free flap coverage. *Ann Plast Surg* 1988; 20: 261–5.



24. Yaremchuk MJ, Brumback RJ, Manson PN, Burgess AR, Poka A, Weiland AJ. Acute and definitive management of traumatic osteocutaneous defects of the lower extremity. *Plast Reconstr Surg* 1987; 80: 1–12.
25. Novaković M, Panajotović Lj, Kozarski J, Pišćević B, Stepić N. Complications in application of vascularized fibular graft their classification and solution. *Acta Chir Jug* 2001; 48(2): 19–23. (Serbian)
26. Batchelor JS, Moss ALH. The relationship between fasciocutaneous perforators and their fascial branches: an anatomical study in human cadaver lower legs. *Plast Reconstr Surg* 1995; 95: 489–94.
27. Carriquiry CE, Costa MA, Vasconez LO. An anatomic study of the septocutaneous vessels of the leg. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 354–63.
28. Cormack GC, Lamberty BGH. A classification of fasciocutaneous flaps according to their pattern of vascularization. *Br J Plast Surg* 1984; 37: 80–7.
29. Taylor GI, Palmer JH. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1987; 40: 113–41.
30. Cormack GC, Lamberty BGH. The arterial anatomy of skin flaps. Edinburgh: Churchill & Livingstone; 1986.
31. Hallock GG. Direct and indirect perforator flaps: the history and the controversy. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 855–65.
32. Shaverien M, Saint Cyr M. Perforators of the lower leg: analysis of perforator locations and clinical application for pedicled perforator flaps. *Plast Reconstr Surg* 2008; 122: 161–70.
33. Whetzel Thomas PMD, Barnard Mark AMD, Stokes Russell BMD. Arterial fasciocutaneous vascular territories of the lower leg. *Plast Reconstr Surg* 1997; 100: 1172–83.
34. Novaković M. Vascularized fibular graft. Beograd: Zadužbina Andrejević; 2000. (Serbian)
35. Novaković M, Pervulov S, Panajotović Lj, Kozarski J, Pišćević B, Stepić N. Impact of fibular graft vascular pedicle length on the success of bone defects reconstruction. *Radiološki arhiv Srbije*; 2000. (Serbian)
36. Heartsch P. The surgical plane in the leg. *Br J Plast Surg* 1981; 34: 464–9.
37. Heartsch P. The blood supply to the skin of the leg: a post-mortem investigation. *Br J Plast Surg* 1981; 34: 470–7.
38. Kim JS, Son DG, Choi TH, Kim NG, Lee KS, Han KH, et al. An anatomic study of the superficial peroneal nerve accessory artery and its perforators, and clinical application of superficial peroneal nerve accessory artery perforator flaps. *Ann Plast Surg* 2008; 60: 710–6.
39. Stadler F, Brenner E, Todoroff B, Papp C. Anatomical study of the perforating vessels of the lower leg. *The Anatomical Record* 1999; 255: 374–9.
40. Pearl RM, Johnson D. The vascular supply to the skin: an anatomical and physiological reappraisal. Part I. *Ann Plast Surg* 1983; 11: 99–106.
41. Pearl RM, Johnson D. The vascular supply to the skin: an anatomical and physiological reappraisal. Part II. *Ann Plast Surg* 1983; 11: 196–202.
42. Timmons MJ. Landmarks in the anatomical study of the blood supply of the skin. *Br J Plast Surg* 1985; 38: 197–207.
43. Jones BE, Cronwright K, Lalabadur A. Anatomical studies and five years clinical experience with the distally based medial fasciocutaneous flap of the lower leg. *Br J Plast Surg* 1993; 46: 639–43.
44. Wu WC, Chang YP, So YC, Yip SF, Lam YL. The anatomical basis and clinical applications of flaps based on posterior tibial vessels. *Br J Plast Surg* 1993; 46: 469–79.
45. Hallock GG. Evaluation of fasciocutaneous perforators using color duplex imaging. *Plast Reconstr Surg* 1994; 94: 644–51.
46. Taylor GI, Doyle M, McCarten G. The Doppler probe for planning flaps: anatomical study and clinical applications. *Br J Plast Surg* 1990; 43: 1–16.
47. Manhot C. The cutaneous arteries of the human body. New York: Springer-Verlag; 1983.
48. Salmon M. Les arteres de la peau. Paris: Masson; 1987.
49. Carriquiry CE. Heel coverage with deepithelized distally based fasciocutaneous flap. *Plast Reconstr Surg* 1990; 85: 116–9.
50. Koshima I, Moriguchi T, Ohta S, Hamanaka T, Inoue T, Ikeda A. The vasculature and clinical application of posterior tibial perforator-based flap. *Plast Reconstr Surg* 1992; 90: 643–50.

Rad primljen 12. II 2009.  
Prihvaćen 13. VII 2009.



## Pušenje majki u trudnoći i socioekonomski faktori kao prediktori male telesne mase na rođenju kod terminske novorođenčadi u Nišu

### Maternal smoking during pregnancy and socioeconomic factors as predictors of low birth weight in term pregnancies in Niš

Miodrag Stojanović<sup>\*†</sup>, Vladmila Bojanić<sup>\*</sup>, Dijana Mušović<sup>\*</sup>, Zoran Milošević<sup>\*†</sup>,  
Dušica Stojanović<sup>\*†</sup>, Aleksandar Višnjić<sup>\*†</sup>, Miodrag Vučić<sup>\*†</sup>,  
Ivica Milosavljević<sup>‡</sup>, Miroslav Vidanović<sup>‡</sup>

<sup>\*</sup>Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Niš, Srbija; <sup>†</sup>Institut za javno zdravlje, Niš, Srbija; <sup>‡</sup>Klinički centar Niš, Klinika za hematologiju, Niš, Srbija; <sup>‡</sup>Vojnomedicinska akademija, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Mala telesna masa (MTM) na rođenju javlja se kao posledica prevremenog rođenja deteta ili kao posledica intrauterinog zastoja u rastu (IUZR). U oba slučaja najznačajniji je faktor perinatalnog i neonatalnog mortaliteta. Smatra se da socioekonomski faktori, kao i štetne navike majki, imaju najznačajniju ulogu za MTM, što uslovljava sve veći broj istraživanja koja se bave ovim problemom. Cilj studije bio je da se opišu socioekonomski faktori, kao i pušačke navike majki i njihova udruženost sa MTM. **Metode.** Anketa je sprovedena među majkama dece starosti dve godine (n = 956), koja su rođena u terminu. Karakteristike majki dece sa MTM, definisanom kao < 2 500 g (n = 50), poređene su sa karakteristikama majki dece sa masom ≥ 2 500 g (n = 906). Za definisanje faktora rizika, kao i protektivnih faktora korišćeni su univarijantni i multivarijantni logistički modeli. **Rezultati.** Kao značajni faktori rizika od MTM u univarijantnom modelu izdvojili su se nivo obrazovanja majke, pušenje pre trudnoće, pušenje u toku trudnoće, broj dnevno pušenih cigareta u toku graviditeta, prosečna primanja očeva i socioekonomski status (SES). U multivarijantnom modelu najznačajniji faktori rizika bili su SES, obrazovanje majki i prosečna primanja očeva, kao i pušenje majki u toku trudnoće. **Zaključak.** Pušenje majke u trudnoći i SES imaju uticaja na MTM na rođenju. Buduća istraživanja trebalo bi sprovoditi u različitim socijalnim grupama u cilju jasnijeg definisanja njihovog uticaja kako na MTM, tako i na reproduktivno zdravlje. Na taj način, trebalo bi adekvatnije planirati zdravstveno-vaspitni rad u cilju odvikavanja i prevencije štetnih navika, unapređenja zdravlja kako majki, tako i najvulnerabilnije populacije, novorođenčadi i dece.

#### Ključne reči:

trudnoća; pušenje; socioekonomski faktori; trudnoća, ishod; novorođenče, mala telesna masa.

#### Abstract

**Background/Aim.** Low birth weight (LBW) is a result of preterm birth or intrauterine growth retardation, and in both cases is the strongest single factor associated with perinatal and neonatal mortality. It is considered that socioeconomic factors, as well as mothers bad habits, play the most significant role in the development of LBW, which explains notable number of researches focused on this particular problem. The aim of this study was to characterize socioeconomic factors, as well as smoking habits of the mothers, and their connection with LBW. **Methods.** The questionnaire was carried out among mothers of 2 years old children (n = 956), born after 37 gestational weeks. The characteristics of mothers who had children with LBW, defined as < 2 500 g, (n = 50), were matched with the characteristics of mothers who had children ≥ 2 500 g, (n = 906). For defining risk factors, and protective factors as well, we used univariant and multivariant logistic models. **Results.** As significant risk factors for LBW in an univariant model we had education level of the mothers, smoking during pregnancy, smoking before pregnancy, the number of daily cigarettes, the number of cigarettes used during pregnancy, paternal earnings and socioeconomic factors. In a multivariant model the most significant factors were socioeconomic factors, education level of the mothers, paternal earnings and mothers smoking during pregnancy. **Conclusion.** Smoking during pregnancy and socioeconomic factors have great influence on LBW. Future studies should be carried out in different social groups, with the intention to define their influence on LBW and reproduction, as well. This should be the proper way of adequate health breeding planning for giving up smoking, the prevention of bad habits and melioration of mothers and children health, as the most vulnerable population.

#### Key words:

pregnancy; smoking; socioeconomic factors; pregnancy outcome; infant, low birth weight.

## Uvod

Mala telesna masa (MTM) na rođenju je masa ispod 2 500 g i javlja se kao posledica prevremenog rođenja deteta, ili kao posledica intrauterusnog zastoja u rastu (IUZR). U oba slučaja predstavlja najznačajniji faktor perinatalnog i neonatalnog mortaliteta, a, takođe, i dokazan faktor kasnijeg mortaliteta deteta. Telesna masa na rođenju je svojevrsni pokazatelj kasnijeg zdravstvenog stanja deteta, kao i predilekcije ka neurološkom deficitu i sniženim kognitivnim funkcijama<sup>1</sup>. Takođe, može da se dovede u vezu i sa kasnijim oboljenjima u periodu adolescencije, kao što su hipertenzija, dijabetes, koronarna bolest i moždani udar<sup>2,3</sup>.

Prevalencija MTM u svetu iznosi 15,5%, a 95% dece sa MTM rodi se u zemljama u razvoju. Najniža prevalencija dece sa MTM je u Evropi i iznosi 6,4%, a najviša u Aziji (bez Australije, Japana i Novog Zelanda) i iznosi 18,3%<sup>4,5</sup>. Jedan od prioriteta Ujedinjenih nacija do 2015. godine jeste da se prevalencija MTM snizi na jednu trećinu<sup>6</sup>.

Nekoliko parametara dovodi se u direktnu vezu sa MTM u slučajevima IUZR. To su pušenje majke u trudnoći, loša ishrana i mala težine majke<sup>7-9</sup>, dok su faktori koji dovode do prevremenog porođaja još uvek nedovoljno istraženi. Smatra se da socioekonomski faktori imaju najznačajniju ulogu<sup>10-12</sup>.

Pušenje majke u trudnoći jeste najznačajniji faktor rizika koji je moguće prevenirati, a koji dovodi do MTM, i to prevashodno delujući na IUZR<sup>13</sup>. Takođe, u direktnoj je vezi sa transferom kancerogenih materija iz duvana do fetusa, zakasnelog razvoja deteta i dužine dojenja, psihosocijalnih poremećaja i depresije majke<sup>14</sup>. Uprkos svemu navedenom, utvrđeno je da jedna petina, čak i trećina, žena u razvijenim zemljama puši u trudnoći<sup>15</sup>. Podaci iz literature pokazuju da će izraziti pušači, kao i žene koje počinju sa pušenjem u ranijem životnom periodu mnogo verovatnije nastaviti sa pušenjem i tokom graviditeta<sup>16</sup>. Dokazano je da pušenje u trudnoći ima veći efekat na MTM od konzumiranja kokaina, marihuane i alkohola<sup>17</sup>. Sociodemografski parametri pušenja u trudnoći podrazumevaju mlade majke, nizak stepen obrazovanja, nedostatak partnera, mali dohodak, nezaposlenost i dečji dodatak. Stres, neadekvatna socijalizacija, veliki broj dece i postojanje partnera pušača povećavaju rizik od pušenja u trudnoći<sup>18</sup>.

Velikim brojem studija u svetu dokazana je pozitivna korelacija između socioekonomskog statusa (SES) i pušenja. Pušenje je češća pojava kod siromašnijih i manje obrazovanih. Obrazovaniji ljudi imaju viši nivo zdravstvene kulture i odgovorniji su kako prema svom zdravlju, tako i prema zdravstvenim savetima<sup>19</sup>. Majke sa niskim SES puše u većem procentu i manje su podložne dejstvu zdravstvenovaspitnog rada, pa samim tim i češće obolevaju od bolesti povezanih sa pušenjem<sup>20</sup>.

Novije studije sugerišu da genetski faktori nisu najpresudniji za nastanak MTM, već da su to socioekonomski faktori. Stoga, MTM možemo smatrati indikatorom i SES i nejednakosti i analizirati ih zajedno sa štetnim navikama<sup>21</sup>.

Cilj ove anamnestičke studije bio je da se opišu socioekonomski faktori, kao i pušačke navike majki i njihova udruženost sa MTM.

## Metode

Studija je sprovedena među decom rođenom 2005. godine u Nišu. Upitnik je sastavljen po uzoru na upitnike preporučene od Svetske zdravstvene organizacije (*Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. World Health Organization, 1998.* i *European Health Risk Monitoring – EHRM*).

Pitanja su se odnosila na socioekonomske i reproduktivne karakteristike majki i uključila su starost, nivo obrazovanja, bračno stanje, zaposlenost, mesečna primanja majki i očeva, prethodne trudnoće, kao i pušački status pre i u toku trudnoće.

Kategoriju dece sa smanjenom telesnom masom na rođenju činila su deca sa masom na rođenju ispod 2 500 g. Gestacijska starost računata je od prvog dana poslednjeg menstrualnog perioda i u studiju su bila uključena samo terminska novorođenčad rođena posle 37. gestacijske nedelje.

Za izračunavanje SES skora korišćene su dve najvažnije varijable: nivo obrazovanja i prosečna primanja po članu domaćinstva. Nivo obrazovanja računat je kao vrednost godina završene škole, a prosečna primanja kao zbir primanja svih članova domaćinstva podeljen sa brojem članova domaćinstva.

S obzirom na to da su obe komponente SES skora izražene u različitim jedinicama (godine studiranja i dinari za prosečna primanja), transformisane su u Z-vrednosti. Z-vrednost ili standardizovano odstupanje predstavlja udaljenost neke vrednosti od proseka izraženo u jedinicama standardne devijacije i omogućava nam adekvatna poređenja.

Određivanje Z-skora vršeno je po obrascu:

$$SES = \{ [(\text{Obrazovanje Z-skor} + \text{Primanja Z-skor}) / 2] \times 3 \} + 10$$

Socioekonomski status definisan je kao nizak i kao visok. Nizak SES imali su ispitanici čiji je SES skor bio niži od medijane određene po navedenom obrascu, a visok SES imali su ispitanici čiji je SES skor bio viši.

Za prikazivanje kategorijskih varijabli korišćene su apsolutne vrednosti i njihova procentualna zastupljenost u grupama (grupa < 2 500 g i grupa ≥ 2 500 g), a razlike u učestalosti utvrđene su  $\chi^2$  testom. Za predstavljanje kontinuiranih numeričkih vrednosti, raspoređenih prema tipu normalnosti, upotrebljena je srednja vrednost i standardna devijacija, a značajnosti razlike između aritmetičkih sredina utvrđene su Studentovim *t* testom za nezavisne uzorke. Vrednosti koje nisu raspoređene prema tipu normalnosti predstavljene su medijanom i interkvartilnom razlikom, a značajnost je određena neparametrijskim Mann-Whitney *U* testom.

Za identifikaciju faktora rizika i protektivnih faktora korišćena je binarna logistička regresija i rezultati predstavljeni kao *Odds Ratio* (OR; unakrsni odnos) uz 95% CI (95% interval poverenja) i *p*-vrednost. Svi parametri analizirani su u univarijantnom modelu, a statistički značajni uključeni su u multivarijantnu analizu.

Značajnost je utvrđivana podelom novorođenčadi u dve grupe: grupa dece sa porođajnom masom < 2 500 g = 1 vs grupa dece ≥ 2 500 g = 0 (referentna kategorija).

Karakteristike majki i dece analizirane u ovom modelu bile su: starost majke [kategorijska: 0 = < 25 (referentna vred-

nost), 1 = 25–29, 2 = 30–34, 3 = 35 godina +], bračno stanje [dihotomno: 1 = udata, 2 = ostalo (referentna vrednost)], nivo obrazovanja majke [dihotomno: 1 = do srednje škole, 2 = viša i visoka (referentna vrednost)], nivo obrazovanja oca [dihotomno: 1 = do srednje škole, 2 = viša i visoka (referentna vrednost)], pušenje pre i u toku trudnoće [dihotomno: 0 = ne, 1 = da (referentna vrednost)], broj dnevno popušanih cigareta (kontinuirano), zaposlenost [dihotomno: 0 = ne, 1 = da (referentna vrednost)], prethodne trudnoće [dihotomno: 0 = ne, 1 = da (referentna vrednost)], prosečna primanja (kontinuirano).

Prilagođeni unakrsni odnos (*Adjusted OR*) vršen je na osnovu dva različita modela. U modelu 1 prilagođavanje je vršeno za pušačke navike majki pre i u toku trudnoće, kao i za broj dnevno popušanih cigareta. U modelu 2 prilagođavanje je vršeno za sve analizirane parametre.

Statistička značajnost određivana je na nivou  $p < 0,05$  korišćenjem statističkog softvera SPSS (verzija 15).

## Rezultati

Majkama dece rođene 2005. godine podeljeno je 1 300 upitnika od kojih je sa odgovorima vraćeno 1 021, ili 78,5%. Od tog broja, iz studije je isključeno 65 dece, rođene pre 37. gestacijske nedelje.

Od 956 dece koja su činila naš uzorak, 50 ili 5,2% imalo je smanjenu telesnu masu na rođenju ( $< 2 500$  g).

Prosečna starost majki dece sa MTM nije se razlikovala od majki dece kontrolne grupe ( $27,53 \pm 5,01$  vs  $28,06 \pm 4,58$ ;  $t = 1,290$ ,  $p > 0,05$ ).

Prosečna telesna masa na rođenju, obuhvaćenih našim istraživanjem, iznosila je  $3 446,70 \pm 602,08$  g, sa 95% CI ( $3 409,97$ – $3 483,42$ ). Minimalna telesna masa na rođenju iznosila je 1 400 g, a maksimalna 5 900 g.

Kako je prikazano u tabeli 1, statistički značajno veći broj majki dece sa masom ispod 2 500 g pušilo je pre trud-

**Tabela 1**  
**Pušačke navike, reproduktivne, demografske i socioekonomske karakteristike majki kao faktori rizika od male telesne mase na rođenju (univarijantna binarna logistička regresija)**

	Masa < 2 500 g (n = 144)		Masa ≥ 2 500 g (n = 1 098)		OR	95% CI	p
	n	%	n	%			
Starost majke (god.)							
<25	13	26	203	22,4	1		
25-29	23	46	364	40,2	0,82	0,38–1,76	0,616
30-34	10	20	247	27,3	0,60	0,24–1,47	0,267
>35	4	8	92	10,1	0,54	0,14–1,96	0,347
Bračno stanje							
udata	47	94	839	92,6	1,11	0,33–3,71	0,870
[ostalo]	3	6	67	7,4	1		
Zaposlenost							
[da]	30	60	726	80,1	1		
ne	20	40	180	19,9	1,04	0,30–3,53	0,949
	$\chi^2 = 11,60$ , 1 df, $p < 0,001$						
Nivo obrazovanja majke							
do srednje	40	80	673	74,3	3,26	1,53–6,92	0,002
[viša i visoka]	10	20	233	25,7	1		
	$\chi^2 = 0,82$ , 1 df, $p = 0,366$						
Nivo obrazovanja oca							
do srednje	39	78	699	77,2	1,09	0,51–2,32	0,827
[viša i visoka]	11	12	207	22,8	1		
	$\chi^2 = 0,02$ , 1 df, $p = 0,889$						
Pušenje pre trudnoće							
da	24	48	286	31,6	1,11	0,52–2,40	0,040
[ne]	26	52	620	68,4	1		
	$\chi^2 = 5,83$ , 1 df, $p = 0,016$						
Pušenje u toku trudnoće							
da	22	44	247	27,3	2,02	1,06–3,81	0,032
[ne]	28	52	659	72,7	1		
	$\chi^2 = 6,56$ , 1 df, $p = 0,01$						
Br. cig. na dan u toku trudnoće (kontinuirano)		18 ± 3	11 ± 4		1,25	0,93–1,65	0,032
Pol deteta							
[muški]	24	48	465	51,0	1		
ženski	26	52	441	49,0	1,06	0,54–1,92	0,943
	$\chi^2 = 0,21$ , 1 df, $p = 0,647$						
Socioekonomski status							
nizak	36	72	403	44,5	2,35	1,27–3,21	0,001
[visok]	14	28	503	55,5	1		
	$\chi^2 = 14,43$ , 1 df, $p < 0,001$						
Prethodne trudnoće							
[višerotka]	19	38	328	36,2	1	0,69–1,65	0,54
prvorotka	31	62	578	63,8	1,06		
	$\chi^2 = 0,07$ , 1 df, $p = 0,797$						
Primanja majki ( $\bar{x} \pm SD$ )		18266 ± 2,300	20795 ± 2100		0,84	0,21–1,11	0,662
(dinar)		$t = 7,635$ , $p < 0,01$					
Primanja očeva (Me ± IR)		30000 ± 11750	21000 ± 14000		0,35	0,11–0,92	0,010
(dinar)		$Z = -2,401$ , $p = 0,016$					

1] - referentna kategorija; OR – odds ratio (unakrsni odnos); CI – confidence interval (interval poverenja)

noće u odnosu na broj majki dece kontrolne grupe (48% vs 31,6%;  $p = 0,016$ ), kao i u toku trudnoće (44% vs 27,3%;  $p = 0,01$ ). Pre trudnoće pušilo je 32,4%, a u toku trudnoće 28,1% od ukupnog broja majki.

Veći broj majki kontrolne grupe bio je zaposlen nego majki sa decom koja su imala MTM (80,1% vs 60%;  $p < 0,001$ ). Nizak SES bio je češći kod majki koje su imale decu sa MTM (72% vs 44,5%;  $p < 0,001$ ). Takođe, roditelji (majke, ali i očevi) dece sa MTM imali su manja primanja od roditelja dece kontrolne grupe [majke:  $18\ 266 \pm 2\ 300$  vs  $20\ 795 \pm 2\ 100$ , ( $t = 7,635$ ,  $p < 0,01$ ); očevi:  $30\ 000 \pm 11\ 750$  vs  $21\ 000 \pm 14\ 000$  dinara, ( $Z = -2,401$ ,  $p = 0,016$ )].

Univarijantnom logističkom regresijom, kao značajni faktori rizika od MTM izdvojili su se nivo obrazovanja majke, SES, pušenje pre trudnoće, pušenje u toku trudnoće, broj dnevno popušanih cigareta u toku graviditeta i prosečna primanja očeva (tabela 1).

Rezultati multivarijantne analize prikazani su u tabeli 2. U modelu 1 (prilagođenom za pušenje pre i u toku trudnoće, kao i za broj popušanih cigareta), kao najznačajniji faktor rizika izdvojilo se pušenje u toku trudnoće (OR = 2,73; 95% CI = 1,56–3,98;  $p < 0,01$ ). Pušenje pre trudnoće i broj dnevno popušanih cigareta u toku trudnoće, koji je u modelu analiziran kao kontinuirana varijabla, ne predstavljaju statistički značajne faktore rizika.

proučavan je dugi niz godina. Potreba za novim istraživanjima se nameće zbog dinamičnosti analiziranih faktora, kao i specifičnosti vezanih za pojedina područja. U prilog tome ide podatak da je savremeno, liberalnije društvo pomerilo granicu starosti majke kod prve trudnoće, kao i procenat dece rođene od majki koje nisu u bračnoj zajednici. Takođe, različite oblasti imaju svoje specifičnosti koje se odražavaju na socioekonomske karakteristike populacije i čije je razumevanje potrebno za kreiranje zdravstvene politike i planiranje zdravstveno-vaspitanog rada. Razlog sprovođenju studije kod nas je i taj što je dokazano da je veći procenat dece sa MTM u zemljama u kojima postoje izraženije socijalne razlike<sup>22</sup>.

Iako primarni cilj naše studije nije bio određivanje učestalosti javljanja MTM, pomenućemo da je učestalost dece sa MTM u našem uzorku 5,2%. Prema izveštajima datim od strane Svetske zdravstvene organizacije, prevalencija MTM u Srbiji u 2002. godini bila je 5,6%, što je neznatno više<sup>23</sup>. Kao razlog tome naveli bismo potencijalno metodološko ograničene studije, koje se sastoji u stratumu uzorka koji čine terminska novorođenčad ( $n = 956$ ), dok deca koja su rođena pre 37. gestacijske nedelje ( $n = 65$ ), a kojih u opštoj populaciji ima oko 7%, nisu ušla u naš uzorak. Stoga, dobijeni podatak ne treba uzeti kao relevantan za procenu učestalosti MTM, što i nije bio primarni cilj naše studije.

**Tabela 2**  
**Faktori rizika od male telesne mase na rođenju (multivarijantna binarna logistička regresija)**

Varijable	Model 1		Model 2	
	OR	95% CI	OR	95% CI
Pušenje pre trudnoće				
da	1,24	0,02–2,89	1,05	0,43–2,34
[ne]	1		1	
Pušenje u toku trudnoće				
da	2,73	1,56–3,98**	1,59	0,81–3,12**
[ne]	1		1	
Broj popušanih cigareta na dan u toku trudnoće (kontinuirano)	1,32	0,87–2,45	1,12	0,87–1,98
Nivo obrazovanja majke do srednje [viša i visoka]			2,54	1,21–4,67**
Socioekonomski status nizak [visok]			3,32	1,97–4,21**
Prosečna primanja očeva (kontinuirano)			0,37	0,10–0,90**

\*\*  $p < 0,01$ ; [ ] - referentna kategorija

Model 1: OR – odds ratio (unakrsni odnos) posle prilagodavanja za pušenje pre trudnoće, pušenje u toku trudnoće i broj popušanih cigareta na dan u toku trudnoće

Model 2: OR – odds ratio (unakrsni odnos) posle prilagodavanja za sve analizirane faktore  
CI – confidence interval (interval poverenja)

U modelu 2 (prilagođenom na sve faktore), kao najjači faktori izdvajaju se: prosečna primanja očeva (OR = 0,37; 95% CI = 0,10–0,90;  $p < 0,05$ ), obrazovanje majke (OR = 2,54; 95% CI = 1,21–4,67;  $p < 0,01$ ) i SES (OR = 3,32; 95% CI = 1,97–4,21;  $p < 0,01$ ). U modelu 2, deca čije su majke pušile u toku trudnoće imaju 60% veći rizik od MTM (OR = 1,59; 95% CI = 0,81–3,12;  $p < 0,01$ ) od dece čije majke to nisu činile.

## Diskusija

Značaj bioloških, kao i socioekonomskih faktora za reproduktivno zdravlje žene i njeno potomstvo dobro je poznat i

Stratifikacija uzorka (novorođenčad rođena u terminu), izvršena je u cilju izbegavanja uticaja prematuriteta na MTM. Iako se to negativno odrazilo na preciznu procenu učestalosti dece sa MTM (što nije bio naš primarni cilj), ima pozitivan uticaj na procenu faktora rizika, pre svega SES i pušenja majki u trudnoći, na MTM. Poznato je da pušenje i nizak SES imaju presudan uticaj na MTM kod terminske novorođenčadi sa IUZR, znatno više nego kod novorođenčadi rođene u terminu kod koje je MTM genetski determinisana.

U mnogim istraživanjima, starost majki (< 21 i > 35 godina) predstavlja statistički značajan faktor MTM novorođenčeta<sup>24</sup>, dok se u našoj studiji starost majke nije izdvojila

kao statistički značajan faktor rizika od MTM. Razlog tome bi mogao da bude taj što starije majke imaju viši stepen obrazovanja, u većem procentu su u radnom odnosu i imaju viša primanja. Svi ti faktori su statistički značajni protektivni faktori i verovatno uspevaju da nadomeste biološke efekte uticaja starosti majke na MTM.

Veliki procenat majki (28,1%) konzumirao je cigarete u toku trudnoće i svega 4,3% su prestale da puše u toku trudnoće. To je daleko manje od rezultata studija u Kanadi (15,8%)<sup>25</sup>, Novom Zelandu (26,8%)<sup>26</sup> ili Australiji (55%)<sup>27</sup>. Nepovoljan faktor je i taj što je većina majki u našem uzorku imala samo jedno dete, a poznato je da su majke u prvoj trudnoći daleko motivisanije za ostavljanje pušenja od majki koje su već radale<sup>28-30</sup>. Uzevši u obzir to da kao zasebni faktori, pušenje majki pre trudnoće (OR = 1,11), broj popušanih cigareta na dan (OR = 1,25) i, u najvećoj meri, pušenje u toku trudnoće (OR = 2,02), a posle prilagođavanja pušenje u trudnoći (OR = 2,73), povećavaju šansu za MTM, nameće se logična potreba za intenzivnijim zdravstveno-vaspitanjem, usmerenim kako ka trudnicama, tako i ka mladim ženama.

Klasifikacija SES na nizak i visok može se vršiti na više načina. Neki autori vrše podelu prema posedovanju sopstvenog stana i zaposlenosti<sup>31</sup>, dok smo se mi opredelili za učestaliju klasifikaciju u odnosu na visinu primanja i nivo obrazovanja. Naša studija pokazala je da se kao najznačajniji faktori rizika od MTM u multivarijantnom modelu izdvojio nizak SES. Nizak SES, analiziran kao nezavisan faktor, povećava šansu za MTM 2,35, a u sprezi sa ostalim faktorima, čak, 3,32 puta. Do sličnih zaključaka došli su i istraživači u zemljama u razvoju (OR = 2,45–2,68)<sup>31</sup>.

Zaposlenost, visina primanja, kao i nivo obrazovanja predstavljaju poznate faktore povezane sa MTM novorođenčeta<sup>25,31</sup>. Postoji nekoliko razloga koji mogu da objasne zašto zaposlenost smanjuje rizik od MTM. Kao prvo, moderno radno mesto podrazumeva bolje i humanije okruženje, sa boljom socijalnom i zdravstvenom zaštitom. Radna mesta teških manuelnih poslova su postala nepopularna, a samim tim se smanjuje i rizik od komplikovanih trudnoća kakve težak rad može da uslovi. Zaposlenost, takode, povezana je sa ostalim socioekonomskim faktorima, kao što su nivo obrazovanja, primanja, socijalna klasa i bračno stanje, koji svaki zasebno predstavljaju faktore rizika od MTM.

Rezultati novijih studija sprovedenih u zapadnoevropskim, razvijenim zemljama često ne donose zaključke koji idu u prilog povezanosti svih socioekonomskih faktora sa MTM. Povezanost se konstatuje tek posle prilagođavanja, u multivarijantnom modelu i posle poređenja grupa dece sa telesnom masom na rođenju ispod 1500 g i normalnom telesnom masom na rođenju i to najčešće kod dece rođene pre 37. gestacijske nedelje<sup>32</sup>. Razlog za takve rezultate su, verovatno, manje socijalne disproporcije u tim zemljama za razliku od zemalja u tranziciji.

U našoj studiji zaposlenost majki, analizirana kao zaseban faktor u univarijantnom modelu, ne pokazuje statistički značajnu povezanost sa MTM novorođenčadi. Druga komponenta SES, nivo obrazovanja, u univarijantnom modelu pokazuje viši nivo asocijacije (OR = 3,26) u odnosu na povezanost sa MTM u sprezi sa ostalim analiziranim faktorima (OR = 2,54). U prilog tome može da ide činjenica da je nezaposlenost majki kompenzovana primanjima očeva, koja su viša od primanja majki, kao i činjenica da su primanja očeva protektivni faktor za MTM dece (OR = 0,37).

U mnogim studijama ukazuje se na jasnu vezu između MTM dece i psihološkog stresa majki<sup>33,34</sup>. Uzevši u obzir veliki problem nezaposlenosti u Srbiji i sve posledice koje iz toga proističu – niska primanja, nedovoljna motivisanost za sticanjem obrazovanja, veća zastupljenost štetnih navika (pušenje, alkoholizam) – može se nizu faktora rizika pridodati i taj, psihološki. U našoj studiji nivo psihološkog stresa majki nije određivan, ali ga je potrebno pomenuti kao jedan od potencijalnih pridruženih faktora rizika od nastajanja MTM.

### Zaključak

U našoj studiji kao najznačajniji faktori rizika od nastajanja MTM izdvojili su se SES, obrazovanje majke i pušenje u toku trudnoće. Zdravstveni radnici ne mogu u znatnijoj meri da deluju na SES, ali je zato potrebno da intenzivnije sprovedu zdravstveno-vaspitanje. Buduća istraživanja trebalo bi sprovoditi u različitim socijalnim grupama u cilju jasnijeg definisanja njihovog uticaja kako na MTM, tako i na reproduktivno zdravlje. Na taj način, adekvatnije bi trebalo planirati zdravstveno-promotivne aktivnosti u cilju odvikavanja i prevencije štetnih navika, unapređenja zdravlja kako majki, tako i najvulnerabilnije populacije, novorođenčadi i dece.

### L I T E R A T U R A

1. *Strauss RS*. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six year follow-up of the 1970. *JAMA* 2000; 283: 625–32.
2. *Huxley RR, Shiell AW, Law CM*. The role of size at birth and postnatal catch-up growth in determining systolic blood pressure: a systematic review of the literature. *J Hypertens* 2000; 18: 815–31.
3. *Hypponen E, Leon DA, Kenward MG, Lithell H*. Prenatal growth and risk of occlusive and haemorrhagic stroke in Swedish men and women born 1915–29: historical cohort study. *BMJ* 2001; 323: 1033–4.
4. *Borrell C, Cirera E, Ricart M, Pasarín MI, Salvador J*. Social inequalities in perinatal mortality in a Southern European city. *Eur J Epidemiol* 2003; 18: 5–13.
5. *Buka SL, Brennan RT, Rich-Edwards JW, Raudenbush SW, Earla F*. Neighborhood support and the birth weight of urban infants. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 1–8.
6. United Nations. Special Session on Children. On the report of the Ad Hoc Committee of the Whole. A world fit for children. General Assembly official record: 27th Special Session: supplement 3 document A/S-27/19/rev. Available from: [http://www.unicef.org/specialsession/does\\_new/documents/A-RES-S27-2E.pdf](http://www.unicef.org/specialsession/does_new/documents/A-RES-S27-2E.pdf)
7. *Cleary-Goldman J, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, et al*. Impact of maternal age on obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 983–90.
8. *Lasker JN, Coyle B, Li K, Ortynsky M*. Assessment of risk factors for low birth weight deliveries. *Health Care Women Int* 2005; 26: 262–80.



9. *Salibu HM, Shumpert MN, Aliyu MH, Kirby RS, Alexander GR.* Smoking-associated fetal morbidity among older gravidas: a population study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84: 329–34.
10. *Moshin M, Bauman AE.* Socio-demographic factors associated with smoking and smoking cessation among 426344 pregnant women in New South Wales, Australia. *BMC Public Health* 2005, 5: 138.
11. *Laura P Torres-Arreola, Patricia C, Sergio, Juan P, Enrique R.* Socioeconomic factors and low birth weight in Mexico. *BMC Public Health* 2005, 5: 20.
12. *Petersen CB, Mortensen LH, Morgen CS, Madsen M, Schnor O, Arntzen A, et al.* Socio-economic inequality in preterm birth: a comparative study of the Nordic countries from 1981 to 2000. *Paediatric & Perinatal Epidemiology* 2009. pp. 66–75.
13. *Chioloro A, Bove P, Paccaud F.* Association between maternal smoking and low birth weight in Switzerland: The EDEN study. *Swiss Medical Weekly* 2005; 135(35–36): 525–30.
14. *Wiles NJ, Peters TJ, Leon DA, Lewis G, et al.* Birth weight and psychological distress at age 45–61 years: results from the Aberdeen Children of the 1950s cohort study. *British Journal of Psychiatry* 2005; 187: 21–8.
15. *Stroud LR, Paster RL, Goodwin MS, Shenassa E, Buka S, Niaura R, et al.* Maternal smoking during pregnancy and neonatal behavior: a large-scale community study. *Pediatrics* 2009; 123(5): e842–8.
16. *Cnattingius S, Lindmark G, Meirik O.* Who continues to smoke while pregnant? *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 218–21.
17. *Bada HS, Das A, Bauer CR, Shankaran S, Lester BM, Gard CC, et al.* Low birth weight and preterm births: Etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure. *Journal of Perinatology* 2005; 25(10): 631–7.
18. *Fish LJ, Peterson BL, Namenek Brouwer RJ, Lyna P, Oncken CA, Swamy GK, et al.* Adherence to nicotine replacement therapy among pregnant smokers. *Nicotine Tob Res* 2009; 11(5): 514–8.
19. *Healton C, Nelson K.* Reversal of misfortune: Viewing tobacco as a social justice issue. *American Journal of Public Health* 2004; 94(2): 186–91.
20. *Jeffries B, Power C, Graham H, Manor O.* Effects of childhood socioeconomic circumstances on persistent smoking. *American Journal of Public Health* 2004; 94(2): 279–85.
21. *Malin M, Gissler M.* Maternal care and birth outcomes among ethnic minority women in Finland. *BMC Public Health* 2009; 9: 84.
22. *Bloomfield FH, Oliver MH, Hawkins P, Campbell MI, Philips DJ, Gluckman PD, et al.* A periconceptual nutritional origin for noninfections preterm birth. *Science* 2003; (5619) 300.
23. HFA: European Health for All database [accessed July 2006]. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2006. Available from: <http://data.euro.who.int/hfad/>.
24. *Malamitsi-Puchner A, Boutsikou T.* Adolescent pregnancy and perinatal outcome. *Pediatric Endocrinology* 2006; 3(Suppl 1): 170–1.
25. *Connor SK, McIntyre L.* The sociodemographic predictors of smoking cessation among pregnant women in Canada. *Can J Public Health* 1999; 90(5): 352–5.
26. *McLeod D, Pullon S, Cookson T.* Factors that influence changes in smoking behaviour during pregnancy. *N Z Med J* 2003; 116(1173): U418.
27. *McDermott L, Dobson A, Russell A.* Changes in smoking behaviour among young women over life stage transitions. *Aust N Z J Public Health* 2004; 28(4): 330–5.
28. *Suzuki J, Kikuma H, Kawaminami K, Shima M.* Predictors of smoking cessation during pregnancy among the women of Yamato and Ayase municipalities in Japan. *Public Health* 2005; 119: 679–85.
29. *Torrent M, Sunyer J, Cullinan P, Basagana X, Harris J, Garcia O, et al.* Smoking cessation and associated factors during pregnancy. *Gac Sanit* 2004; 18(3): 184–9.
30. *Gilligan C, Sanson-Fisher RW, D'Este C, Eades S, Wenitong M.* Knowledge and attitudes regarding smoking during pregnancy among Aboriginal and Torres Strait Islander women. *Med J Aust* 2009; 190(10): 557–61.
31. *Laura P Torres-Arreola, Patricia CS, Juan P, Enrique R.* Socioeconomic factors and low birth weight in Mexico. *BMC Public Health* 2005; 5: 20.
32. *Carmelo GA Nobile, Gianluca R, Carlo A, Maria P.* Influence of maternal and social factors as predictors of low birth weight in Italy. *BMC Public Health* 2007; 7: 192.
33. *Nomura Y, Wickramaratne PJ, Pilowsky DJ, Bruder B, Newcorn JH, Fifer WP, et al.* Low birth weight and risk of affective disorders and selected medical illness in offspring at high and low risk for depression. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161(2): 186–92.
34. *Patel V, Prince M.* Maternal psychological morbidity and low birth weight in India. *British Journal of Psychiatry* 2006; 188: 284–5.

Rad primljen 13. II 2009.  
Revidiran 3. VI 2009.  
Prihvaćen 7. IX 2009.



## Psychological assessment of persons following suicide attempt by self-poisoning

### Psihološka procena osoba posle pokušaja samoubistva trovanjem

Gordana Dedić\*, Slaviša Djurdjević†, Boris Golubović‡

Military Medical Academy, \*Clinic for Psychiatry, Department for Mental Health and Military Psychology, †Institute for Aerospace Medicine, Belgrade, Serbia; ‡Clinical Center of Vojvodina, Institute for Psychiatry, Novi Sad, Serbia

#### Abstract

**Background/Aim.** Urgent psychiatric help and effective psychotherapeutic treatments are required soon after revival of a person after suicide attempt by self-poisoning. The aim of this article was to define an assessment of actual psychological characteristics of a person after suicide attempt by self-poisoning in order to apply psychotherapeutic crisis intervention after suicide attempt, as well as to show an approach to the treatment guided by the assessment that uses a psychodynamic model of suicidal crisis intervention based on our clinical experience. **Methods.** Hamilton Depression Rating Scale (HAMD), Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D), Defensive Questionnaire Scale (DSQ-40), Scaling of Life Events (Paykel), and Pierce Suicide Intent Scale (SIS) were applied in 30 hospitalized persons following suicide attempt by self-poisoning and in 30 patients who had asked for psychiatric examination at the outpatient clinic due to various life crises not resulting in suicide attempt. The examinees of both groups were matched by sex, age, and education, professional and marital status. Comparison of the patient groups was done by the *t*-test. Logistic regression analysis was used for suicidal risk assessment. **Results.** The suicide attempters were depressed (HAMD =  $22.60 \pm 5.93$ , CES-D =  $29.67 \pm 7.99$ ), with medium suicide risk factor (SIS =  $4.5 \pm 4.17$ ), using immature (projection, dissociation, devaluation, acting-out) and neurotic (altruism) defense mechanisms. The most important

motives for suicide attempt were separation problems, problems with parents and a problem of loneliness. The commonest feelings and thoughts of a subject preceding suicide attempt were a wish to escape an unbearable situation, loss of control, desire to show love for a partner and wish to be helped. After a suicide attempt, 90% of the persons felt relief because the attempt failed, although almost half of them intend to repeat it. The risk of repeated suicide attempt was 1.8 (90% CI = 0.09–37.70,  $p < 0.001$ ) times higher if values on the SIS Total Score were increased and 1.62 (90% CI = 0.03–81.39,  $p < 0.001$ ) times higher if values on the SIS 1 (Circumstances Score) subscale were increased, too. **Conclusion.** Before starting with psychotherapy for persons after suicide attempt by self-poisoning it is very important to define psychological assessment of a person, choose the treatment (out-patient clinic or inpatient/hospital), assess indications for pharmacotherapy and psychotherapy that also must include a selection of patients for application of this therapeutic method. Assessment of conscientious and unconscientious conflicts leading to a suicide attempt represents initial basis for a therapist's work with a patient after suicide attempt and for application of psychotherapeutic crisis intervention.

**Key words:** **suicid, attempted; pharmaceutical preparations; poisoning; psychological tests; psychotherapy.**

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Nakon povratka u život, osobi koja je pokušala samoubistvo trovanjem neophodno je pružiti neodložnu psihijatrijsku pomoć i efikasan psihoterapijski tretman. Cilj ovog rada bio je da se procene stvarne psihološke karakteristike osobe posle pokušaja samoubistva trovanjem u cilju primene odgovarajuće intervencije u psihičkoj krizi posle pokušaja samoubistva, kao i da se pokaže pristup lečenju primenom procene za koju se koristi psihodinamički model

intervenisanja u krizi samoubistva na osnovu kliničkog iskustva. **Metode.** *Hamilton Depression Rating Scale* (HAMD), *Center for Epidemiological Studies-Depression Scale* (CES-D), *Defensive Questionnaire Scale* (DSQ-40), *Scaling of Life Events* (Paykel), i *Pierce Suicide Intent Scale* (SIS) primenjeni su kod 30 bolnički lečenih osoba i 30 osoba koje su zatražile psihijatrijsku pomoć ambulantno zbog različitih životnih kriza koje nisu dovele do pokušaja samoubistva. Grupe su bile upoređivane pomoću *t*-testa. Logistička regresiona analiza korišćena je za procenu suicidalnog rizika. **Rezultati.** Osobe koje su pokušale samoubistvo ispoljavale su depresiju (HAMD

= 22,60 ± 5,93, CES-D = 29,67 ± 7,99) sa suicidalnim rizikom srednjeg stepena (SIS = 4,5 ± 4,17) i koristile su nezrele (projekcija, disocijacija, devalvacija i *acting-out*) i neurotske (altruizam) mehanizme odbrane. Najznačajni motivi pokušaja samoubistva bili su separacioni problemi, problemi sa partnerom i problem usamljenosti. Najčešća osećanja i misli koji su prethodili pokušaju samoubistva bili su želja da pobegnu iz nepodnošljive situacije, gubitak kontrole ili želja da pokažu partneru da ga vole ili potreba da dobiju pomoć od voljene osobe. Nakon pokušaja samoubistva, 90% osoba osećale su olakšanje što im pokušaj samoubistva nije uspeo, mada je skoro polovina nameravala da ga ponovi. Povišene vrednosti SIS (ukupni skor) povećavale su rizik od recidiva pokušaja samoubistva 1,8 puta (90% CI = 0,09–37,70,  $p < 0,001$ ), a supskale SIS 1 (okolnosti za izvršenje suicida) 1,62 puta (90% CI = 0,03–81,39,  $p < 0,001$ ). **Zaključak.** Pre

početka psihoterapije osobe nakon pokušaja samoubistva veoma je važno izvršiti psihološku procenu, izbor lečenja (ambulantno, bolničko), proceniti indikacije za farmakoterapiju i psihoterapiju koja uključuje i procenu podobnosti bolesnika za primenu psihoterapijske intervencije u krizi sa psihodinamičkim pristupom. Procena svesnih i nesvesnih konflikata koji dovode do pokušaja samoubistva, kao i procena psiholoških karakteristika osobe nakon pokušaja samoubistva trovanjem predstavljaju početnu osnovu za psihoterapijski rad sa bolesnikom koji je pokušao samoubistvo i za primenu psihoterapijske intervencije u krizi nakon pokušaja samoubistva.

**Ključne reči:**  
samoubistvo, pokušaj, lekovi; trovanje; psihološki testovi; psihoterapija.

## Introduction

Although there are possible ways of identification of people in need of psychotherapeutic intervention following suicide attempt, it is necessary to define a psychological assessment of suicide attempters in order to determine an immediate disposition, intensity of treatment and the level of care to target areas of vulnerability and thereby help the individuals to reduce the risk of repeated suicidal behavior<sup>1-4</sup>. An urgent psychiatric help and effective psychotherapeutic treatment soon after revival of a person after suicide attempt are required<sup>5,6</sup>.

The fear of stigmatization is associated with rendering psychiatric help to persons after suicide attempt; it can be seen that psychotherapeutic crisis intervention applied in patients after suicide attempt during their hospitalization is their only contact with a psychiatrist<sup>7</sup>. It suggests, unfortunately, that rendering psychiatric help during their hospitalization is, in fact, of greatest importance.

Before starting with psychotherapy for persons after suicide attempt it is very important to define the psychological assessment of a person, choose a treatment (outpatient clinic or inpatient/hospital), assess indications for pharmacotherapy and psychotherapy that also include selection of patients for application of this therapeutic method<sup>8-10</sup>.

The aim of this article was to define an assessment of actual psychological characteristics of a person after suicide attempt by self-poisoning in order to apply psychotherapeutic crisis intervention after suicide attempt, as well as to show an approach to the treatment guided by the assessment that uses a psychodynamic model of suicidal crisis intervention based on our clinical experience.

## Methods

The study was carried out on the group of 30 subjects (24 females and 6 males) who were, after suicide attempt (93.3% of them with tablets, 6.7% with corrosive agents) hospitalized in the National Poison Control Center, Clinic of Emergency and Clinical Toxicology of the Military Medical

Academy (MMA) in Belgrade. The study included only the patients who had met the patients' selection criteria for application of the psychotherapeutic crisis intervention. So, the study excluded patients with diagnosis from F 00 to F 09, F 10 to F 19 (except F1x.0), F 20 to F 29 and F 30 to F 31 and F 32.3 satisfying ICD 10 (World Health Organization criteria)<sup>11</sup>.

The control group consisted of 30 patients (24 females and 6 males) who asked for psychiatric examination at the outpatient clinic due to various life crises not resulting in suicide attempt.

The examinees of both groups were matched by sex, age, education, professional and marital status.

In analysing quantitative characteristics of suicide attempt the following methods were used for both groups of examinees: the Sociodemographic Questionnaire and Psychological Tests – HAMD (Hamilton Depression Rating Scale), CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression Scale), DSQ-40 (Defensive Style Questionnaire) and the Scaling of Life Events (Paykel), but for the persons who attempted suicide Pierce Suicide Intent Scale (SIS) was used, as well.

The Sociodemographic Questionnaire included basic data on the patients of both groups: age, years of schooling, marital and professional status. For the patients who had attempted suicide the obtained data included the way of the suicide attempt, characteristics of its plan and then the psychiatrist gave a recommendation for further treatment. The patients encircled all motives of their suicide attempt, feelings and thoughts preceding suicide attempt and after the suicide attempt on the basis of the offered answers most often obtained from interviews with the patients after suicide attempt.

The Hamilton Depression Rating Scale (HAMD) is used for quantification of a symptom intensity in patients with diagnosed depression after clinical and pharmacologic examinations, as well as during routine practice. The basic characteristics of the scale are that it is not too long, it covers the most important symptoms for assessment of depression, it is reliable when used by two examiners and there is a high

correlation with other common scales for assessment of depressiveness. The original version with 21 items was used in our study<sup>12</sup>.

The Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D) is a brief questionnaire that assesses frequency and duration of symptoms associated with depression. It should not be viewed as a diagnostic tool, but rather as screening tests to identify individuals or groups at risk for depression. The S scale consists of 20 items by which the incidence and duration of depressive symptoms in the course of the preceding week are assessed. It is a self-rating scale including all principal components of depression having, therefore, identification of depression as its goal. This scale is used for general adolescent and adult population both at outpatient clinics and clinics. It has 4 degrees (0-rarely or never, up to 4-mostly or all the time). A total score is 0 to 60, but items 4, 8, 12 and 16 are not to be added. A score up to 16 points out a milder degree of depression, from 17 to 22 moderate degree and over 22 serious degree of depression<sup>13</sup>.

The Defensive Style Questionnaire (DSQ-40) consists of 40 statements about personal attitudes. It is a self-rating scale including 20 defensive mechanisms, two questions for each. There are 8 questions for mature and neurotic defensive mechanisms and 24 questions for immature ones. By using a 9-number scale each examinee is requested to sign whether he/she agrees or not with the presented statements. A defensive mechanism represents a score of a total of all items of the same set, that is, a score of each defensive mechanism is counted as an average of the item answers which makes that defensive mechanism<sup>14</sup>.

The Scaling of Life Events (Paykel) consists of 61 items and stressfulness of each event is evaluated from 0 to 20. Events are ranged so that catastrophic and upsetting ones are on the top of the scale (death of a child), while favorable and trivial (child's marriage agreed by parents) are on the bottom. They are also ranged on the basis of mean score values of some events covering the entire scale. The scale is sensitive and therefore reliable in the follow-up of individual differences and among some psychopathologic groups. It is filled in by ticking the most important event happened in relation with the suicide attempt<sup>15</sup>.

The Pierce Suicide Intent Scale (SIS) is a scale for assessment of a suicidal risk and seriousness of a patient's intention to die. It is important for diagnosis and prevention of the risk and it is a useful method, but not a replacement for clinical assessment. The scale consists of 12 items divided into three segments: SIS 1 (Circumstances Score), SIS 2 (Self-Report Score) and SIS 3 (Medical Risk Score). A total score is a sum of all three subscales, (a total score 0–3 = Low Intent; 4–10 = Medium Intent; more than 10 = High Intent)<sup>16</sup>.

Analysis of qualitative characteristics of the suicide attempters by self-poisoning was presented by vignettes in which we showed feelings that subjects had been flooded with, both before and after the suicide attempt.

The statistical data processing was carried out by SPSS (Statistical Package for the Social Science version 10 for age Windows (SPSS Inc. 2000).

Frequency (f), mean value ( $\bar{x}$ ) and standard deviation (SD) were calculated for each variable. Comparison of the patient groups was done by the t-test. Logistic regression analysis was used for suicidal risk assessment.

## Results

The patients after suicide attempt treated at the Clinic of Emergency and Clinical Toxicology of the MMA (aged 15–57 years,  $28.20 \pm 12.46$ , on average) had  $10.60 \pm 3.06$  years of schooling, on average, while the examinees from the control group (aged 15–55 years,  $30.03 \pm 12.78$ , on average) had  $12.33 \pm 2.31$  years of schooling, on average. Between these two groups of examinees there were no statistically significant differences either in their age ( $p > 0.1$ ), or in years of schooling ( $p > 0.1$ ). Most of the subjects who attempted suicides were permanently employed some of them only temporarily, some were students or secondary school pupils and there were no retired persons in the groups. With regard to marital status, most of the examinees in both groups were single, while the number of divorced ones was identical. Also, there were no statistically significant differences with regard to employment ( $p > 0.5$ ) and marital status ( $p > 0.5$ ).

Table 1 shows motives for suicide attempt, commonest feelings and thoughts of a subject preceding the suicide attempt and after it.

A half of the subjects attempted suicide because of problems with a partner and subsequent problems of loneliness. Problems with parents or due to being left by a partner were present in about one quarter of the subjects, problems with establishment of interpersonal relations in less than one fifth, and those related with losing a job in less than 10% of the subjects.

Commonest feelings and thoughts of a subject preceding suicide attempt were in more than 3/4 of them a wish to escape from an unbearable situation, in 1/2 of them a loss of self-control and in 1/3 a wish to show the partner how much they loved him/her or need to be helped by someone. More than one quarter of the examinees cited the presence of "unbearable" thoughts or wish to show someone else their despair or wish to die. Less than one quarter had a desire to alleviate problems of other people or they had taken tablets wanting to sleep. One fifth of them cited a wish to see who really cared of them, and less than one fifth a wish to convince someone to change opinion about them. The least frequently cited was a wish to make close environment feel guilty or to punish it for what it had done to the attempter.

After suicide attempt, 90% of the persons felt a relief because it had failed, while almost half of them intend to repeat it.

In Table 2 the Scaling of Life Events is presented. The subjects who had attempted suicide most frequently cited quarrels with their parents and similarly frequent were marital quarrels and emotional break off. The control group examinees firstly cited more frequent quarrels with a fiancé (boyfriend), change of school and, finally, financial problems. Between these two groups of examinees there was not a statistically significant difference ( $p > 0.1$ ).

**Table 1**

**Distribution of suicide attempters regarding commonest motives, feelings and thoughts preceding and after suicide attempt**

Motives and feelings of suicide attempters	% of suicide attempters
Motives of suicide attempt	
problems with a partner	50
problems of loneliness	40
problems with parents	26.7
left by the partner	23.3
problems with interpersonal relationship establishment	16.7
unemployment or lost job	6.7
Feelings and thoughts preceding suicide attempt	
wish to escape from the unbearable situation	76.7
loss of self-control	50
desire to show love for partner	30
wish to be helped	30
presence of unbearable thoughts	26.7
desire to show despair	26.7
wish to die	26.7
wish just to sleep a little	23.3
wish to make things easier for other people	23.3
wish to see who really cares for him/her	20
wish to convince environment to change opinion about him/her	16.7
wish to make other people feel guilty	10
wish to punish other people for what they have done to him/her	6.7
Feelings after suicide attempt	
relief because of the failed suicide attempt	90
belief that a suicide attempt will influence upon other behavioral changes	10
intention to repeat suicide attempt	46.7

**Table 2**

**Scaling of Life Events in suicide attempters**

Rank	Life Events	Suicide attempters	Controls
7	Unsuccessful business	3.3	
9	Spontaneous abortion	3.3	
11	Separation of spouses because of quarrels	3.3	6.7
14	Hospitalization of a family member	3.3	6.7
22	Failed education	3.3	3.3
24	Broken engagement	3.3	
25	Rather frequent quarrels with the spouse	13.3	6.7
26	Rather frequent quarrels with parents	30	
27	Rather frequent quarrels with fiancé (boyfriend)	6.7	26.7
34	Not very serious financial problem	3.3	13.3
38	Change of working hours		3.3
42	Change of job		6.7
43	Interrupted going out on dates with a boyfriend	10	
44	Movement to another town	3.3	
45	Interrupted regular schooling		26.7
46	The child left home	3.3	
47	The child left school	3.3	
51	Pregnancy	3.3	
58	Child's engagement	3.3	

In Table 3 psychological assessment of depression, defensive mechanisms and assessment of the suicidal risk in the persons after suicide attempt are shown.

A total HAMD score showed moderately serious depression in the subjects after suicide attempt and a mild form in the control group of examinees. In comparison with the latter group, the persons who attempted suicide showed higher values in the total score on the HAMD scale and in all other subscales except in the scale of retardation. Between

these two groups of examinees there was a high statistically significant difference in the total score and loss of weight ( $p < 0.005$ ), anxiety and insomnia ( $p < 0.05$ ) and cognition factor ( $p < 0.01$ ). A statistical significance for retardation and diurnal variations was lower ( $p < 0.1$ ).

A total CES-D score suggested serious depression in both groups of examinees. Unlike a previous scale, CES-D scale did not show statistically significant differences between the examinees of both groups.

Table 3

Depression, defensive mechanisms, suicidal risk in the persons after suicide attempt					
Sociodemographic Questionnaire and Psychological Tests	Suicide attempters		Controls		<i>p</i>
	$\bar{x}$	SD	$\bar{x}$	SD	
<b>HAMD</b>					
Anxiety	6.40	1.97	3.13	1.41	< 0.05
Loss of weight	1.40	1.00	0.70	0.65	< 0.005
Diurnal variations	1.53	0.62	0.37	0.49	< 0.1
Cognitive disorder	5.23	2.22	2.80	1.24	< 0.01
Retardation	5.27	3.06	5.63	2.12	< 0.1
Insomnia	2.80	1.88	1.30	1.12	< 0.05
Total score	22.60	5.93	10.23	2.66	< 0.005
CES-D	29.67	7.99	28.83	9.04	
<b>Mature defenses</b>					
Humor	6.68	1.78	6.31	2.05	
Anticipation	5.38	2.19	6.10	2.26	
Suppression	5.78	2.31	6.51	2.10	
Sublimation	6.65	3.23	6.03	2.14	
<b>Neurotic defenses</b>					
Altruism	6.58	2.38	6.26	1.65	< 0.05
Reaction formation	5.93	2.03	4.13	1.87	
Undoing	4.81	2.71	4.18	2.14	
Idealization	5.46	2.55	4.85	2.41	
<b>Immature defenses</b>					
Fantasy	5.75	2.86	4.03	2.32	
Projection	4.75	2.36	2.93	1.70	< 0.01
Dissociation	5.11	2.58	4.50	1.99	< 0.05
Somatisation	5.56	2.74	4.83	2.24	
Rationalization	6.38	2.23	5.76	2.13	
Replacement	2.91	1.97	3.40	1.85	
Withdrawal	5.41	2.83	5.23	2.45	
Acting-out	6.15	2.51	5.76	2.02	< 0.1
Devaluation	5.93	2.27	5.31	1.80	< 0.1
Denial	5.60	2.14	4.40	2.18	
Passive-aggression	5.35	2.14	4.51	2.02	
Splitting	6.31	1.89	5.18	1.86	
<b>Suicidal risk</b>					
SIS1	2.50	2.63			
SIS2	2.00	2.19			
SIS3	0.00	0.00			
SIS	4.50	4.16			

HAMD (Hamilton Depression Rating Scale); CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression Scale); SIS (Total Score); SIS1 (Circumstances Score); SIS2 (Self-Report Score); SIS3 (Medical Risk Score)

In comparison with the control group suicide attempters had higher values for defensive mechanisms, except for anticipation, suppression and replacement. Between the group of attempters and the control group examinees there was a highly statistically significant difference for projection ( $p < 0.01$ ), dissociation and altruism ( $p < 0.05$ ), devaluation and acting-out ( $p < 0.1$ ). At the same time there were no statistically significant differences for the groups of mature, immature and neurotic defensive mechanisms between both groups of the examinees.

A total score on the SIS scale was of moderate degree ( $4.5 \pm 4.16$ ).

Table 4 presents assessment of the risk factor of the repeated suicide attempt. The risk of the repeated suicide attempt was 1.8 (90% CI = 0.09–37.70;  $p < 0.001$ ) times higher if values in the SIS Total Score were increased and 1.62 (90% CI = 0.03 – 81.39;  $p < 0.001$ ) times higher if values on the SIS 1 (Circumstances Score) subscale were increased, too.

Table 4

Assessment of risk factors of the repeated suicide attempt			
Variable	OR	CI 95%	<i>p</i>
Mature defenses	0.84	0.19–3.74	0.001
Immature defenses	0.78	0.45–1.39	0.001
Neurotic defenses	1.64	0.39–6.82	0.001
The Scaling Of Life Events	0.90	0.59–1.37	0.001
HAMD Total score	0.22	0.01–9.48	0.001
CES-D	1.22	0.78–1.89	0.001
SIS Total Score	1.79	0.09–37.70	0.001
Circumstances Score (SIS 1)	1.62	0.03–81.39	0.001

HAMD (Hamilton Depression Rating Scale); CES-D (Center for Epidemiological Studies-Depression Scale); SIS (Pierce Suicide Intent Scale)  
OR – Odds ratio; CI – Confidence Interval



## Discussion

In this study we presented psychological assessment of the persons after suicide attempt mostly by drugs and by corrosive agents. A battery of chosen instruments was used in order to compare the group of persons who attempted suicide with the control group of patients who came to outpatient clinic for psychiatric consultation because of various forms of life crisis not resulting in the suicide attempt. The examinees of both groups were matched by sex, age, and education, professional and marital status.

The most important motives for suicide attempt are separation problems, problems with parents and problem of loneliness. A suicidal person needs a relationship with an object out of himself/herself; an essential link that enables and protects such relationship is a feeling of love. Between he/she as a subject and an object of love, always and unavoidably there are two components: separation and fusion. Although separation is often greater and more important, love is an essential bond by which a suicidal person establishes and maintains a relationship between himself/herself as a subject and an object important for her/him. In narcissistic dimension, love is a relationship with a person similar to himself/herself, which is important for cohesion and integration of self and for self-preservation representing, in this way, a condition for normal life. However, if this does not exist, a subject becomes "single" in emotional relationship<sup>17</sup>.

Development of self-destruction could be an expression of a developmental conflict emerged at the surface and associated with a latent chronic pathologic dynamics in the family system. It could also be an expression of a characteristic of a person who grew up in his/her early developmental period within a dysfunctional family in which the process of adaptation during his/her developmental period could not be established for a long time. In young people, development of destruction is always interpreted in the background of specific developmental phases during puberty and adolescence<sup>18</sup>. Suicidal risk assessment is related to the conflict level, structural development and relations within the family. On the cognitive level, the quality of relations with parents, a person in crisis assesses as bad ones; parents consider them problematic because they cannot control his/her behavior<sup>19</sup>. The roots of this crisis lie deeply in quality attachment during the oral phase of development characterized by ambivalent relationship with important figures, primarily the mother and are important in development of depression in later life<sup>20</sup>.

Suicide is a result of a long reflection and a sudden decision. Persons in crisis bear tension with difficulty and at one moment, which they describe as a "hot head", "wish for a change because they are fed up with everything" they feel that they have to get rid of tension because they cannot bear it. This is a reason of their taking tablets for sedation. They take sedatives one by one convinced that they can "control" taking, and then, at one moment, they stop counting. Persons who attempted suicide by self-poisoning most often say that they did it because of unbearable feelings and thoughts they wanted to escape from, unbearable situation at that very

moment or that they had lost self-control. When inundating fears are present, feeling of an internal restraint is broken and can result in some sort of action including suicide. In acting-out it seems as if emotions do not "work" together with thinking. Or only emotions are present and persons in crisis react impulsively, without thinking. Or when thinking it seems that "acts" are not followed by emotions. Suicide can also be a "way" of "communication" with environment (partner, parents) hoping that they will help in overcoming the crisis or "may" show them his/her love and despair. It has been written about mother's reverie function and containment as ways for detoxication of the baby's primitive experience<sup>21</sup>. When this is missing either because mother is unavailable or the baby is not capable to benefit from mother's capability, then, instead of development of internal safety feeling, the baby retains fundamental anxiety and inclination to strongly react when unsafe. As if transformation of these fantasies into action results in the feeling of releasing Self from the dangerous world. It is better outside than inside and unbearable situation threatening Self is then out of it and safe.

Wanting to make a "break" in their life, suicide attempt may be a result of wish "not to be here" because for persons in crisis the offered reality is unacceptable and death is considered as a temporary pleasant status which, at least, for a while, releases accumulated tensions. A problem in cognitive segment of thinking is solved by the need to stop everything in only one moment in which they "only want to fall asleep", "to be calm just till tomorrow", or to find in themselves "additional preserved strength, to relax, have a rest" believing that after awakening it will be as it was "before". However, a need for change may also appear as a wish to disappear forever.

In favor of the mentioned also speaks the presence of defensive mechanisms: projection, dissociation, devaluation and acting-out of all those from the group of immature defensive mechanisms. Orienting heteroaggression through projection to the "culprit" of the suicide attempt, feeling worthless, these persons solve the conflict through acting-out in a dissociative condition when he/she separates feelings from conscientious segment of personality and easily transfer one to the other state of consciousness<sup>8</sup>. Yet, the presence of altruism shows that they cherish hope in good intentions of other people who will help them to overcome actual crisis<sup>21</sup>. Actual traumatization blocks person's capability to experience feelings and intensive anxiety end helplessness inhibit mental activities. Denial is an omnipotent annulment of reality in which a person does not have a contact with actual reality. External reality exists, but an attempter denies it. Denial and regression belong to the group of immature defensive mechanisms and they refer to primitive defensive activity of Ego, which competes with reality causing anxiety. The ego is protected by denial against thoughts the person cannot cope with. While, on one hand, it protects a person against anxiety and pain, on the other hand it requires additional energy investment. Therefore, other defensive mechanisms are used with the aim to protect a person against inaccessible feelings that can endanger him/her if they get through from

unconsciousness to consciousness. Denial is aimed at avoiding refacing with painful affects.

Some persons after suicide attempt were accommodated to intensive care rooms at the Clinic of Emergency and Clinical Toxicology where they were intubated and put on respirator. When they were later removed to "common" patient rooms among other patients, they seemed as if not considered as patients, particularly the serious ones, but the ones with least endangered life since, in fact, some of them were healthy a day or two ago as it was about some other persons.

The greatest number of persons attempted suicide because of separation and interpersonal problems with the parents or partners, problems that on the Scaling of Life Events are not objectively highly ranged (about 30) but they subjectively cause depressive feeling shown with increased CES-D scale values. Patients after suicide attempt express a serious degree depression diagnosed by the self-assessment test (CES-D), but according to objective examiner's assessment (HAMD) it is a moderate degree depression (total score from 17 to 24, determines moderate depression, and these patients are treated in out-patient clinics). This difference between objective psychiatrist's and subjective examinee's evaluation of both groups can be explained by a difference in subjective experience of depression which is for both groups of examinees a new and unpleasant life experience being *per se*, very intensive. On the other hand, an experienced psychiatrist evaluates such feelings of his patient objectively, graduating them with lower degrees<sup>23</sup>. So, it is very important to combine pharmacotherapy and psychotherapy in patients after they attempted suicide.

Suicidal risk in patients after suicide attempt is of moderate degree. There is a difference in assessment whether somebody has taken several sedatives from a bottle knowing that spouse/mother will come home soon, or has poured in the hand all drugs found at home; whether tablets have been taken in an isolated place where they could hardly or even impossibly be found, or in the presence of all people, or in the neighboring room with the door left ajar.

Even though motives of a suicide attempt are related to the feeling of inability to bear unbearable situation, loss of self-control or need to be helped by a person they are in emotional relationship, 90% of patients feel relieved because of the failed suicide, as if their unbearable feelings preceding suicide attempt were wiped out. One patient poetically said: "When I woke up I saw the light. I was happy. God help me! So let the light be, and new life, new life with old people". In most of them there was the presence of a feeling of guilt associated with the feeling of helplessness. A female patient said: "If I was asked, I would never do it again. I have never

taken even a tablet for a headache. I have never taken drugs before". Another patient said: "Now, I have made a fool of myself. I have done it now and never again". Feeling of shame due to what was done is also present together with the need to conceal the truth from close persons: "I have never intended to kill myself before. I will hide from everybody I have done this. I will tell everybody that I was in a hospital for the problems with the heart. I do not want to discover that I have done such stupidity. Now, everybody will tell me they are disappointed in me". Some attempters believe that their behavior and act of suicide attempt hurt those who loved them. "I am sorry, I should not have done it because of him". Yet, almost one half of attempters stated intention to repeat suicide. "Even today I stick to my decision to kill myself. When I woke up I wanted to scream, howl because I did not manage to kill myself"<sup>24</sup>.

### Conclusion

Suicide attempters are depressed with medium suicide risk factor, use immature (projection, dissociation, devaluation, acting-out) and neurotic (altruism) defense mechanisms. Most important motives for suicide attempt are separation problems, problems with parents and a problem of loneliness. Commonest feelings and thoughts of a subject preceding suicide attempt are a wish to escape from unbearable situation, loss of control, desire to show love for a partner and wish to be helped. After a suicide attempt, 90% of persons feel relief because the attempt failed, while almost half of them intend to repeat it. Risk of the repeated suicide attempt is higher if values in the SIS Total Score are increased and if values in the SIS 1 subscale are increased, too.

Before starting with psychotherapy for persons after a suicide attempt by self-poisoning it is very important to define a choice of the treatment (outpatient clinic or inpatient/hospital), assess indications for pharmacotherapy and psychotherapy, as well as to select patients for application of this therapeutic method. Psychological assessment of a person and assessment of conscientious and unconscientious conflicts leading to a suicide attempt represent an initial basis for the therapist's work with a patient after a suicide attempt and for application of psychotherapeutic crisis intervention.

Urgent psychiatric help soon after revival of a person after a suicide attempt helps individuals to reduce the risk of repeated suicidal behavior. If crisis remains unrecognized, it can be a risk factor of repeated suicide attempt. So, we must pay a special attention to persons after a suicide attempt when the values in the SIS and SIS1 subscale are increased.

### R E F E R E N C E S

1. Vaiva G, Lestavel P, Ducrocq F. When should psychological trauma be treated? *Press Med* 2008; 37(5 Pt 2): 894–901.
2. Osvath P, Vörös V, Fekete S. Life events and psychopathology in a group of suicide attempters. *Psychopathology* 2004; 37(1): 36–40.
3. Kerr DC, Owen LD, Pears KC, Capaldi DM. Prevalence of suicidal ideation among boys and men assessed annually from ages 9 to 29 years. *Suicide Life Threat Behav* 2008; 38(4): 390–402.
4. Dieserud G, Røysamb E, Ekeberg O, Kraft P. Toward an integrative model of suicide attempt: a cognitive psychological approach. *Suicide Life Threat Behav* 2001; 31(2): 153–68.

5. *Ehlers A, Clark DM.* Post-traumatic stress disorder: the development of effective psychological treatments. *Nord J Psychiatry* 2008; 62 (Suppl 47): 11–8.
6. *Ehlers A, Clark DM.* Early psychological interventions for adult survivors of trauma: a review. *Biol Psychiatry* 2003; 53(9): 817–26.
7. *Sudak H, Maxim K, Carpenter M.* Suicide and stigma: a review of the literature and personal reflections. *Acad Psychiatry* 2008; 32(2): 136–42.
8. *Gabbard G.* Psychodynamic psychiatry in clinical Practice. England, London: American Psychiatric Press; 1994.
9. *Rudd MD, Joiner TE.* An integrative conceptual framework for assessing and treating suicidal behavior in adolescents. *J Adolesc* 1998; 21(4): 489–98.
10. *Suominen K, Lönnqvist J.* Determinants of psychiatric hospitalization after attempted suicide. *Gen Hosp Psychiatry* 2006; 28(5): 424–30.
11. *World Health Organization.* The ICD-10 classification of mental and behavioral diagnostic criteria for research. Switzerland: Geneva; 1992.
12. *Hamilton M.* A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56–62.
13. *Radloff LS.* The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Applied Psychological Measurement* 1977; 1: 385–401.
14. *Vaillant GE, Bond M, Vaillant CO.* An empirically validated hierarchy of defense mechanisms. *Archives of General Psychiatry* 1986; 43: 786–94.
15. *Paykel ES, Prusoff BA, Uhlenhuth EH.* Scaling of life events. *Arch Gen Psychiatr* 1971; 25(4): 340–7.
16. *Pierce DW.* Pierce suicide intent scale – to be completed after suicide attempt. *British Journal of Psychiatry* 1977; 130: 377–85.
17. *Stevenson-Hinde J.* Attachment theory and John Bowlby: some reflections. *Attach Hum Dev* 2007; 9(4): 337–429.
18. *Byrne S, Morgan S, Fitzpatrick C, Boylan C, Crowley S, Gahan H, et al.* Deliberate self-harm in children and adolescents: a qualitative study exploring the needs of parents and careers. *Clin Child Psychol Psychiatr* 2008; 13(4): 493–504.
19. *Diamond D, Yeomans F.* The patient therapist relationship: implications of attachment theory, reflective functioning and research. *Sante Ment Que* 2008; 33(1): 61–87.
20. *Schnell M.* Suicidal crises in children and adolescents. *Prax Kinderpsych Kinderpsychiatr* 2005; 54(6): 457–72. (German)
21. *Apter A, Gotbelf D, Offer R, Ratzoni G, Orbach I, Tyano S, et al.* Suicidal adolescents and ego defense mechanisms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997; 36(11): 1520–7.
22. *Cheung YB, Liu KY, Yip PS.* Performance of the CES-D and its short forms in screening suicidality and hopelessness in the community. *Suicide Life Threat Behav* 2007; 37(1): 79–88.
23. *Freedenthal S.* Assessing the wish to die: a 30-year review of the suicide intent scale. *Arch Suicide Res* 2008; 12(4): 277–98.

The paper received on February 17, 2009.

Accepted on June 11, 2009.



## Upporedna analiza patohistoloških i kliničkih karakteristika pterigijuma

### Comparative analysis of histopathological and clinical characteristics of pterygium

**Boban Džunić\*, Predrag Jovanović\*, Gordana Zlatanović\*,  
Dragan Veselinović\*, Aleksandar Petrović†, Ivan Stefanović‡**

\*Klinički centar Niš, Klinika za očne bolesti, Niš, Srbija; †Medicinski fakultet  
Univerziteta u Nišu, Institut za histologiju i embriologiju, Niš, Srbija;  
‡Klinički centar Srbije, Institut za očne bolesti, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** *Pterygium internum* (spoljašnja skrampa oka), predstavlja značajan epidemiološki problem, još uvek nerazjašnjene etiopatogeneze. Nakon hirurškog uklanjanja pokazuje veliku sklonost ka recidivima. Cilj rada bio je da istraži povezanost patohistoloških karakteristika pterigijuma (prisustvo zapaljenja, stepen vaskularizacije i fibrinoidne promene) i njegovih kliničkih odlika (dužine trajanja, veličine, gradusa pterigijuma, prisustvo Fuksovih mrlja i recidiva) i na osnovu njihove analize ukaže na mogućnost predviđanja pojave recidiva. **Metode.** Analizirali smo materijal uzet od 55 bolesnika operisanih metodom prema Arltu. Uzorci su obojeni klasičnim histohemijskim metodama: hematoksin-eozin (HE), trihromsko bojenje prema Masonu; retikulin prema Gomori i PAS tehnikom. **Rezultati.** Pterigijum je najvećim delom pokriven epitelom sličnim konjunktivalnom, dok u predelu kape pokazuje morfologiju modifikovanog pločastoslojevitog epitela rožnjače. Strukturna podloga epitela sačinjena je od kontinualne bazalne lamine i kontinualnih vezivnih vlakana pod njom. Ova vezivna osnova pokazuje fibrinoidne promene u formi ovalnih ostrvaca različite veličine, paralelnih konveksitetu pterigijuma ili je u formi jedinstvenog fokusa. Broj, kalibar i tip krvnih sudova pokazao je izrazitu varijabilnost. Dužina trajanja pterigijuma i njegova veličina su u negativnoj korelaciji sa intenzitetom zapaljenja, bez statističke značajnosti. Pterigijumi sa dužim razvojnim periodom imali su negativnu korelaciju sa stepenom vaskularizacije ( $p > 0,05$ ). Prisustvo Fuksovih mrlja ima statistički značajnu pozitivnu korelaciju sa stepenom vaskularizacije ( $p < 0,05$ ). Intenzitet fibrinoidne promene bio je neznatno veći kod pterigijuma sa Fuksovih mrljama i onih koji su recidivirali ( $p > 0,05$ ). **Zaključak.** Patohistološka analiza morfoloških odlika pterigijuma je dobra osnova za predviđanje pojave recidiva koji predstavljaju najveći problem u lečenju ovog rasprostranjenog oboljenja.

**Cljučne reči:**  
pterigijum; histologija, komparativna; prognoza.

#### Abstract

**Background/Aim.** *Pterygium internum* presents a significant epidemiological problem. Its etiopathogenesis is still unclear. After surgical removal it shows great tendency to recidives. The aim of this paper was to investigate connection between histopathological characteristics (inflammation presence, vascularization degree and fibrinoid changes) of pterygium and its clinical characteristics (duration, size, pterygium grade, presence of Fuchs' spots and recidives) and determine indicators for recidives prediction. **Methods.** We analyzed the material taken from 55 patients operated by Arlth's method. The samples were colored by using standard histochemical methods: hematoxylin-eosin (HE), trichrome Masson painting, Gomora reticulin and PAS technique. **Results.** Pterygium was mostly covered by epithelium resembling conjunctival, while in the frontal cap region it showed the morphology of plate-layer cornea epithelium. The structural basis of the epithelium was composed of continuous basal lamina and continuous adhesive fibres underneath. This adhesive basis showed fibrinoid changes in the form of oval islands of various size, parallel to convexity of pterygium, or in the form of unified focus. The number, caliber and type of blood vessels showed a pronounced variability. Duration of pterygium and its size were in negative correlation with intensity of inflammation, without statistical significance. Pterygium with a longer period of development had negative correlation with the degree of vascularization ( $p > 0.05$ ). The presence of Fuchs' spots showed a statistically significant positive correlation with the degree of vascularization ( $p < 0.05$ ). The intensity of fibrinoid changes was higher in pterygium with Fuchs' spots and in those which recurred ( $p > 0.05$ ). **Conclusion.** Histopathological analysis of pterygium morphological shapes is a good basis for the prediction of recidives, which present the greatest problem in the treatment of this widely spread disease.

**Key words:**  
pterigium; histology, comparative; prognosis.

## Uvod

*Pterygium internum* (spoljašnja skrama oka) danas predstavlja jedan od najrasprostranjenijih oftalmoloških poremećaja sa epidemijskim dimenzijama u nekim delovima sveta. Na Karibima (Aruba), ova patologija javlja se kod skoro 28% ukupne populacije<sup>1</sup>. Etiopatogeneza spoljašnje skrame oka još uvek nije razjašnjena. Mogući etiološki faktori su ultraljubičasto (UV) zračenje, hronična inflamacija oka, toksično dejstvo hemijskih supstanci, iritativno dejstvo vetra, prašine, dima i zagađenog vazduha<sup>1-4</sup>. U novije vreme pominju se virusi kao mogući etiološki faktor. Pterigijum se postmatra i kao neoplastična promena<sup>2,5-7</sup>.

Destruktivno dejstvo UV zračenja dovodi do smanjenja broja stem ćelija limbusa rožnjače, odnosno limbalne insuficijencije. Ona aktivira tkivne faktore rasta koji aktiviraju angiogenezu i ćelijsku proliferaciju<sup>8-10</sup>.

Mikroskopski, pterigijum je sačinjen od fibrovaskularnog tkiva, čija kolagena vlakna često pokazuju elastožu. Izuzet u svom vrhu, pterigijum je pokriven epitelom vežnjače. Na vrhu pterigijuma mikroskopom se mogu videti klinasti produžeci fibroznog tkiva kojim glava pterigijuma utire svoj put u rožnjaču i, pri tome, razara Boumanovu membranu, istanjuje je i fragmentiše. Tako nastali otvori u noj popunjavaju se fibroznim vezivnim tkivom<sup>11</sup>.

Patohistološki pterigijum poseduje mnogobrojne znake hronične inflamacije. To su izražena infiltracija limfocita sa dominacijom T-limfocita, zatim plazma ćelija i mastocita. Mastociti igraju važnu ulogu u stanjima hronične inflamacije sa pretećom angiogenezom i fibrozom. Porast broja novoformiranih krvnih sudova, broja fibroblasta, nakupljanje degenerativno izmenjenih kolagenih vlakana i prisustvo abnormalnih elastičnih vlakana, takođe, potvrđuje prisustvo hronične inflamacije<sup>12-14</sup>.

Klinička slika spoljašnje skrame oka bila je poznata još u najstarija vremena Hipokratu, Galenu i Celzusu. Danas, to je trouglasta duplikatura patološki izmenjenog tkiva bulbarne konjunktive koja, sa nazalne strane, prerasta unutrašnju ivicu rožnjače, razara Boumanovu membranu i prodire u dubinu rožnjače. Delovi pterigijuma su glava (deo pterigijuma koji zahvata rožnjaču), vrat (nejasno definisanih granica, leži na limbusu rožnjače, između glave i tela) i tela (široki deo u predelu beonjače). Svojim izgledom podseća na krilce pterogoidinih insekata pa otuda potiče i sam naziv, koji je grčkog porekla (*pterygos*-krilo)<sup>15,16</sup>.

Postoje izvesne poteškoće u preciznom kvantifikovanju kliničkog izgleda pterigijuma. Najjednostavnija je metoda merenje dužine fibrovaskularne potke pterigijuma koja nadkriljuje rožnjaču<sup>17</sup>.

Tan i sar.<sup>18</sup> dali su morfološku klasifikaciju pterigijuma na osnovu njegove relativne providnosti pod biomikroskopom. Opisali su tri grupe pterigijuma. Prvu grupu (gradus I) čine atrofični pterigijumi, kod kojih se episkleralni krvni sudovi koji leže ispod tela pterigijuma, mogu jasno videti. Drugu grupu (gradus II) čini intermedijarni tip pterigijuma, koji se nalazi na prelazu između atrofičnog i mesnatog pterigijuma. Treću grupu (gradus III) čine mesnati pterigijumi kod kojih se episkleralni krvni sudovi ne mogu jasno videti.

Cilj rada bio je da istraži povezanost patohistoloških karakteristika pterigijuma i njegovih kliničkih odlika i na osnovu njihove analize ukaže na mogućnost predviđanja pojave recidiva.

## Metode

Ispitivano je 55 bolesnika obolelih od pterigijuma operisanih metodom prema Arltu, sa prethodno uzetim anamnestičkim podacima i kompletnim oftalmološkim pregledom. U okviru kliničkog pregleda, merenje veličine spoljašnje skrame oka izvršeno je milimetarskom skalom ručnog lenjira, a gradus je verifikovan metodom prema Tanu i sar.<sup>18</sup>. U cilju sagledavanja komplikacija i recidiva bolesti kod svih bolesnika obavljeno je praćenje postoperativnog toka bolesti u trajanju od jedne godine.

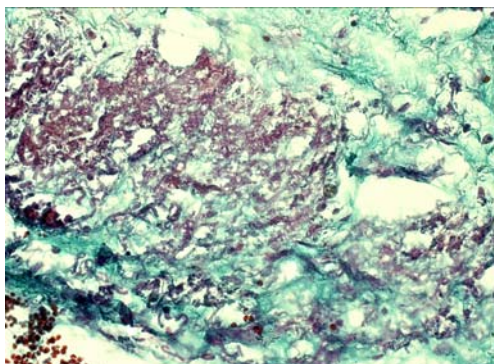
Od svakog operisanog uzeto je tkivo ekscidiranog pterigijuma koje je fiksirano u 10% pufersanom formalinu i rutinski obrađeno do formiranja parafinskih kalupa. U cilju sagledavanja opšte građe i topohistoloških karakteristika pterigijuma, uzorci debljine 3–5 mikrona obojeni su klasičnim histohemijским metodama: hematoksin-eozin (HE), trihromsko bojenje prema Masonu, retikulini prema Gomori i PAS tehnikom. Patohistološke promene su semikvantitativno podeljene u pet grupa (intenzitet zapaljenja: 0 – bez prisustva zapaljenjskog infiltrata; 1 – sporadično, perivaskularno prisustvo limfocita; 2 – multifokalni hronični zapaljenjski infiltrat (pretežno limfociti); 3 – multifokalni hronični zapaljenjski infiltrat (dominacija plazmocita); 4 – difuzni hronični zapaljenjski infiltrat; stepen vaskularizacije: 0 – vaskularizacija pterigijuma nalikuje normalnoj konjunktivi; 1 – prisustvo arteriola krvnih sudova je dominantno u predelu peteljke; 2 – prisustvo arteriolarnih krvnih sudova u središtu pterigijuma; 3 – naglašenije prisustvo kapilarnih krvnih sudova subepitelno i u napredujućem regionu; 4 – naglašenije prisustvo arteriolarnih krvnih sudova subepitelno i u napredujućem regionu; fibrinoidna promena: 0 – bez prisustva; 1 – retke fokalne, perivaskularne fibrinoidne promene; 2 – veći broj fokalnih perivaskularnih; 3 – veći broj fokalnih i sporadično subepitelno; 4 – veći broj fokalnih i difuzno subepitelno i/ili masivna promena u napredujućem delu.

Dobijeni rezultati statistički su analizirani primenom statističkog programskog paketa – *Statistical Package for Social Science* (SPSS) softverom, verzija 11. U zavisnosti od testiranih obeležja, korišćene su metode deskriptivne statistike: prosečna vrednost ( $\bar{x}$ ); parametrijski: Studentov *t*-test, i neparametrijski testovi:  $\chi^2$  test i Mann-Whitney (M-W) test; 95% interval poverenja; Pirsonov test bivarijantne korelacije i multivarijantna regresiona analiza.

## Rezultati

Strukturalna podloga epitela sačinjena je od kontinualne bazalne lamine i u većem broju slučajeva, kontinualnih vezivnih vlakana pod njom. Ova vezivna osnova pokazuje fibrinoidne promene u formi ovalnih ostrvaca, različite veličine, paralelno konveksitetu epitela pterigijuma ili je fibrinoidna promena u formi jedinstvenog fokusa. Fibrinoidna promena mani-

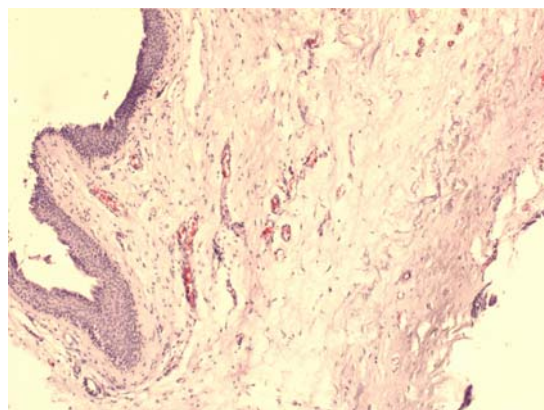
festuje se zrnastom proteinskom masom u kojoj se na periferiji vide fragmentisana kolagena vlakna različite debljine. Dezaranzman kolagenih vlakana upadljiviji je kod pterigijuma duže evolucije. Uočena je fibrinoidna promena visokog segmenta lamine proprije na korneokonjunktivalnoj spojnici (slika 1).



**Sl. 1 – Poremećaj organizacije kolagenih vezivnih vlakana, kao i njihova fibrinoidna transformacija izgleda zrnaste proteinske mase lamine proprije na korneokonjunktivalnoj spojnici**

Stepen vaskularizacije tkiva pterigijuma (broj, kalibar i tip krvnih sudova) pokazao je izrazitu varijabilnost. Nežna kapilarna mreža multiplih krvnih sudova u edematoznoj stromi pterigijuma sa diskretno izraženom fibrinoidnom promenom uočava se u evolutivno kraćim formama, dok su kompleksi bogatog grananja razvijenijih kapilara većih lumena odlika dugih evolutivnih formi (slika 2).

Rezultati analize povezanosti intenziteta zapaljenskog procesa ekscidiranog tkiva pterigijuma sa njegovim kliničkim karakteristikama (trajanje, veličina gradusa, prisustvo zone progresije, tzv. Fuksovih mrlja i pojava recidiva) prikazani su u tabeli 1.



**Sl. 2 – Edematozna stroma pterigijuma sa delikatnom kapilarnom mrežom i slabo izraženom fibrinoidnom promenom kod evolutivno kraće forme**

Dužina trajanja pterigijuma i intenzitet zapaljenja prisutan u tkivu pterigijuma, prema Pirsonovom testu bivarijantne korelacije, u negativnoj su korelaciji ( $R = -0,027$ ), tj. što je bolest duže trajala intenzitet zapaljenja je bio manji. Ova korelacija ne pokazuje statističku značajnost ( $p > 0,05$ ).

Kod operisanih bolesnika koji su imali veći pterigijum intenzitet zapaljenja je bio manji, ali uočena negativna korelacija nije statistički značajna, što je potvrđeno Pirsonovim testom bivarijantne korelacije ( $R = -0,015$ ;  $p > 0,05$ ).

Kod bolesnika sa gradusom I pterigijuma prosečna vrednost intenziteta zapaljenja iznosila je 0,87, kod bolesnika sa gradusom II ona je bila 0,6, a kod bolesnika sa gradusom III iznosila je 0,88. Uočena razlika nije statistički značajna, što je potvrđeno  $t$  testom ( $t_{I-II} = 0,905$ ;  $p_{I-II} > 0,05$ ;  $t_{I-III} = 0,18$ ;  $p_{I-III} > 0,05$ ;  $t_{II-III} = -1,272$ ;  $p_{II-III} > 0,05$ ).

**Tabela 1**

**Povezanost inteziteta zapaljenja pterigijuma sa njegovim trajanjem, veličinom, gradusom, prisustvom Fuksovih mrlja i pojavom recidiva**

Karakteristike pterigijuma	Bolesnici [n (%)]					Ukupno (n = 55)
	Intenzitet zapaljenja*					
	0 (n = 10)	1 (n = 21)	2 (n = 14)	3 (n = 9)	4 (n = 21)	
Trajanje (god)						
1–5	6 (19,4)	12 (38,7)	8 (25,8)	5 (16,1)	0 (0)	31 (100,0)
6–10	0 (0)	5 (38,5)	4 (30,8)	3 (23,1)	1 (7,6)	13 (100,0)
> 10	4 (36,4)	4 (36,4)	2 (18,1)	1 (9,1)	0 (0)	11 (100,0)
Veličina (mm)						
1–2	6 (28,6)	6 (28,6)	6 (28,6)	3 (14,2)	0 (0)	21 (100,0)
3–4	2 (9,5)	8 (38,1)	5 (23,8)	5 (23,8)	1 (4,8)	21 (100,0)
5–6	2 (15,3)	7 (53,9)	3 (23,1)	1 (7,7)	0 (0)	13 (100,0)
Gradus						
I	5 (31,3)	4 (15,0)	3 (18,7)	3 (18,7)	1 (6,3)	16 (100,0)
II	1 (10,0)	6 (60,0)	3 (30,0)	0 (0)	0 (0)	10 (100,0)
III	4 (13,8)	11 (37,9)	8 (27,6)	6 (20,7)	0 (0)	29 (100,0)
Fuksove mrlje						
da	2 (10,5)	8 (42,1)	5 (26,3)	4 (21,1)	5 (13,9)	24 (100,0)
ne	8 (22,2)	13 (36,1)	9 (25,0)	0 (0)	1 (2,8)	31 (100,0)
Recidiv						
da	1 (12,5)	3 (37,5)	1 (12,5)	5 (37,5)	0 (0)	8 (100,0)
ne	9 (19,1)	18 (38,3)	13 (27,7)	6 (12,8)	1 (2,1)	47 (100,0)

\*Za stepenovanje intenziteta pogledati u metode rada



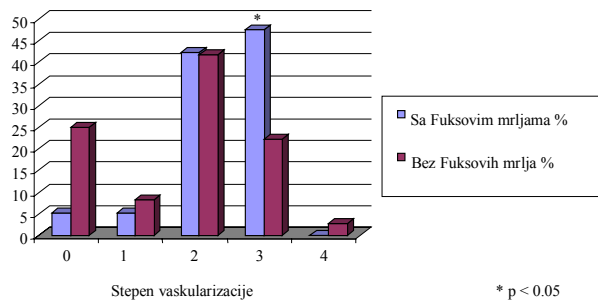
Kod bolesnika sa Fuksovima mrljama zapaljenje je intenzivnije, ali ova razlika nije statistički značajna, što je potvrđeno i Mann-Whitney testom ( $M-W = 302,5; p > 0,05$ ).

Prosečna vrednost intenziteta zapaljenja kod bolesnika sa recidivom iznosila je 1,06, a kod bolesnika bez recidiva 0,78. Uočena razlika nije statistički značajna, što je potvrđeno  $t$  testom ( $t = 1,026; DF = 53; p > 0,05$ ).

Rezultati analize povezanosti stepena vaskularizacije pterigijuma sa njegovim kliničkim karakteristikama prikazani su u tabeli 2.

Dužina trajanja pterigijuma i stepena vaskularizacije su u negativnoj korelaciji ( $R = -0,240$ ), tj. što je bolest duže trajala stepen vaskularizacije je bio manji. Ova korelacija, prema Pirsonovom testu bivarijantne korelacije, ne pokazuje statističku značajnost ( $p > 0,05$ ).

Veličina pterigijuma proporcionalna je intenzitetu vaskularizacije, mada ova pozitivna korelacija nije statistički značajna, što je potvrđeno Pirsonovim testom bivarijantne korelacije ( $R = 0,125; p > 0,05$ ).



Sl. 3 – Prisustvo Fuksovih mrlja i stepen vaskularizacije tkiva pterigijuma

Rezultati analize recidiva i stepena vaskularizacije operisanog pterigijuma prikazani su u tabeli 2. Kod bolesnika sa recidivom uočena je intenzivnija vaskularizacija ( $\bar{x} = 1,37$ ) nego kod bolesnika bez recidiva ( $\bar{x} = 1,08$ ). Međutim, nađena razlika nije statistički značajna, što je potvrđeno  $t$  testom ( $t = 0,99; DF = 53; p > 0,05$ ).

Tabela 2

Povezanost stepena vaskularizacije pterigijuma sa njegovim trajanjem, veličinom, gradusom i pojavom recidiva

Karakteristike pterigijuma	Bolesnici [n (%)]					Ukupno (n = 55)
	Stepen vaskularizacije*					
	0 (n = 10)	1 (n = 4)	2 (n = 23)	3 (n = 17)	4 (n = 1)	
<b>Trajanje (god)</b>						
1–5	6 (19,4)	2 (6,5)	13 (41,9)	9 (29,0)	1 (3,2)	31 (100,0)
6–10	2 (15,4)	0 (0)	7 (53,8)	4 (30,8)	0 (0)	13 (100,0)
> 10	2 (18,1)	2 (18,1)	3 (27,4)	4 (36,4)	0 (0)	11 (100,0)
<b>Veličina (mm)</b>						
1–2	5 (23,8)	2 (9,5)	9 (42,9)	4 (19,0)	1 (4,8)	21 (100,0)
3–4	4 (19,0)	1 (4,8)	9 (42,9)	7 (33,3)	0 (0)	21 (100,0)
5–6	1 (7,7)	1 (7,7)	5 (38,5)	6 (46,1)	0 (0)	13 (100,0)
<b>Gradus</b>						
I	3 (18,5)	2 (12,5)	9 (56,4)	1 (6,3)	1 (6,3)	16 (100,0)
II	3 (30,0)	0 (0)	3 (30,0)	4 (40,0)	0 (0)	10 (100,0)
III	4 (13,8)	2 (6,9)	11 (37,9)	11 (37,9)	0 (0)	29 (100,0)
<b>Fuksove mrlje</b>						
da	2 (10,5)	8 (42,1)	5 (26,3)	4 (21,1)	5 (13,9)	24 (100,0)
ne	8 (22,2)	13 (36,1)	9 (25,0)	0 (0)	1 (2,8)	31 (100,0)
<b>Recidiv</b>						
da	0 (0)	0 (0)	5 (62,5)	3 (37,5)	0 (0)	8 (100,0)
ne	10 (21,3)	4 (8,5)	18 (38,3)	14 (29,8)	1 (2,1)	47 (100,0)

\*Za stepenovanje vaskularizacije pogledati u metode rada

Rezultati analize gradusa i stepena vaskularizacije tkiva pterigijuma, prikazani u tabeli 2, pokazuju da je kod bolesnika sa gradusom I prosečna vrednost vaskularizacije iznosila 0,94, kod bolesnika sa gradusom II 1,1, a kod bolesnika sa gradusom III 1,24. Mada uočena razlika, na osnovu  $t$ -testa, nije statistički značajna ( $t_{I-II} = -0,504; p_{I-II} > 0,05; t_{I-III} = -1,327; p_{I-III} > 0,05; t_{II-III} = -0,503; p_{II-III} > 0,05$ ), uočava se da je stepen vaskularizacije direktno proporcionalan gradusu pterigijuma, odnosno, što je veći gradus i vaskularizacija je izraženija.

Rezultati analize prisustva Fuksovih mrlja i stepena vaskularizacije tkiva pterigijuma prikazani su na slici 3. Kod bolesnika sa Fuksovima mrljama vaskularizacija je bila intenzivnija u odnosu na bolesnike bez njih. Uočena razlika je i statistički značajna što je potvrđeno Mann-Whitney testom ( $M-W = 234; p < 0,05$ ).

Rezultati analize povezanosti fibrinoidne promene u tkivu pterigijuma sa njegovim kliničkim karakteristikama prikazani su u tabeli 3.

Dužina trajanja pterigijuma i intenzitet fibrinoidnih promena su, prema Pirsonovom testu bivarijantne korelacije, u pozitivnoj korelaciji ( $R = 0,082$ ), tj. što je bolest duže trajala intenzitet fibrinoidne promene je bio veći. Ova korelacija ne pokazuje statističku značajnost ( $p > 0,05$ ).

Veličina pterigijuma proporcionalna je intenzitetu fibrinoidnih promena, mada ova pozitivna korelacija nije statistički značajna što je potvrđeno Pirsonovim testom bivarijantne korelacije ( $R = 0,142; p > 0,05$ ).

Kod bolesnika sa gradusom I prosečna vrednost intenziteta fibrinoidne promene iznosila je 1,46, kod bolesnika sa gradusom II ona je bila 1,4, a kod bolesnika sa gradusom III 1,31. Mada uočena razlika na osnovu  $t$ -testa nije statistički

Tabela 3

**Povezanost fibrinoidnih promena pterigijuma sa njegovim trajanjem, veličinom, gradusom, prisustvom Fuksovih mrlja i pojavom recidiva**

Karakteristike pterigijuma	Broj bolesnika [n (%)]					Ukupno (n = 55)
	Fibrinoidne promene*					
	0 (n = 5)	1 (n = 9)	2 (n = 17)	3 (n = 18)	4 (n = 6)	
Trajanje (god)						
1–5	3 (9,7)	3 (9,7)	11 (35,5)	12 (38,7)	2 (6,4)	31 (100,0)
6–10	0 (0)	5 (38,5)	3 (23,1)	3 (23,1)	2 (15,4)	13 (100,0)
> 10	2 (18,1)	1 (9,2)	3 (27,3)	2 (15,4)	2 (18,1)	11 (100,0)
Veličina (mm)						
1–2	3 (14,3)	2 (9,5)	10 (47,6)	6 (28,6)	0 (0)	21 (100,0)
3–4	1 (4,8)	3 (14,3)	4 (19,0)	9 (42,5)	4 (19,0)	21 (100,0)
5–6	1 (7,7)	4 (30,8)	3 (23,1)	3 (23,1)	2 (15,3)	13 (100,0)
Gradus						
I	1 (6,3)	3 (18,7)	4 (25,0)	6 (37,5)	2 (12,5)	16 (100,0)
II	1 (10,0)	2 (20,0)	3 (30,0)	2 (20,0)	2 (20,0)	10 (100,0)
III	3 (10,3)	4 (13,8)	10 (34,5)	10 (34,5)	2 (6,9)	29 (100,0)
Fuksove mrlje						
da	0 (0)	4 (21,1)	7 (36,8)	6 (31,6)	2 (10,5)	19 (100,0)
ne	5 (13,9)	5 (13,9)	10 (27,8)	12 (33,3)	4 (11,1)	36 (100,0)
Recidiv						
da	1 (12,5)	0 (0)	2 (25,0)	5 (62,5)	0 (0)	8 (100,0)
ne	4 (8,5)	9 (19,1)	15 (31,9)	13 (27,7)	6 (12,8)	47 (100,0)

\*Za stepenovanje fibrinoidne promene pogledati u metode rada

značajna ( $t_{I-II} = 0,178$ ;  $p_{I-II} > 0,05$ ;  $t_{I-III} = 0,595$ ;  $p_{I-III} > 0,05$ ;  $t_{II-III} = 0,276$ ;  $p_{II-III} > 0,05$ ), uočeno je da je intenzitet fibrinoidne promene u obrnutoj srazmeri sa gradusom, odnosno što je veći gradus intenzitet fibrinoidne promene je manji.

Na osnovu analize prisustva Fuksovih mrlja i fibrinoidne promene tkiva pterigijuma uočava se da je kod bolesnika sa prisustvom Fuksovih mrlja intenzitet fibrinoidne promene bio veći, ali ova razlika nije statistički značajna, što je potvrđeno i Mann-Whitney testom ( $M-W = 325$ ;  $p > 0,05$ ).

Analize recidiva i fibrinoidne promene operisanog pterigijuma pokazuje da se kod bolesnika sa recidivom uočava prisustvo fibrinoidne promene većeg intenziteta ( $\bar{x} = 1,5$ ) nego kod bolesnika bez recidiva ( $\bar{x} = 1,35$ ), mada uočena razlika nije statistički značajna (tabela 3). Ovo je potvrđeno  $t$ -testom ( $t = 0,44$ ;  $DF = 53$ ;  $p > 0,05$ ).

## Diskusija

Pterigijum je najvećim delom pokriven epitelom nalik konjunktivalnom, dok u predelu kape pokazuje morfologiju modifikovanog pločastoslojevitog epitela rožnjače, što je u skladu sa poznatim podacima iz literature<sup>19, 20</sup>. Ipak, trebalo bi naglasiti da su promene, koje su viđene u epitelu našeg materijala, donekle značajnije varijabilnosti u odnosu na podatke spomenutih autora. U epitelu ovog predela nađen je ćelijski i jedarni polimorfizam, posebno istaknut u površnom sloju epitela, gde se nalaze čak vrlo mlade ćelije krupnih jedara. Upravo lamina proprija tih segmenata pokazala je dominantnu fibrinoidnu promenu. Ovakva udružena patomorfologija mogla bi da stoji u osnovi makroskopske odlike progresije pterigijuma, Fuksovih mrlja.

Ključna osobina pterigijuma kao aktivnog i invazivnog zapaljenjskog procesa, jeste fokalna insuficijencija limbusa. Dvostepeni proces „konjunktivalizacije“ rožnjače odvija se u

tkivu koje se karakteriše izrazitim hroničnim zapaljenjem, ćelijskom proliferacijom, remodelovanjem vezivnog tkiva i angiogenezom. Prefinjene analize suznog filma i pokrovnog epitela kod bolesnika sa pterigijumom mogu da pomognu u objašnjavanju simptomatologije.

Hill i Maske<sup>21</sup> su na histološkim preparatima pterigijuma našli da su oni sadržali infiltrate limfocita, sačinjene pretežno od T-ćelija. Oni su pretpostavili da u patogenezi pterigijuma hronična iritacija (bilo kog porekla) izaziva infiltraciju ćelijama hroničnog zapaljenja sa rezultujućim zapaljenjskim edemom, pokušajem reparacije i ćelijski indukovanim angiogenezom. Ovi procesi, zajedno sa aktiničnim oštećenjem, odgovorni su za fibrovaskularnu reakciju, tako karakterističnu za rastući pterigijum.

Može se videti da su dužina trajanja pterigijuma i njegova veličina kod bolesnika naše ispitivane grupe u negativnoj korelaciji sa intenzitetom zapaljenja. Iako ne postoji značajnost u statističkom pogledu, može se reći da je kod bolesnika sa dužom evolucijom bolesti intenzitet zapaljenja bio manji. Ovo ide u prilog hipotezi da je evolucija pterigijuma pre skokovita nego linearna i eksponencijalna.

Prosečna vrednost intenziteta zapaljenja bila je najveća u grupi bolesnika sa najvećim gradusom (gradus III). Skoro identičan intenzitet zapaljenja bio je kod bolesnika sa početnim gradusom (gradus I), dok je zapaljenje bilo najmanje u grupi bolesnika sa intermedijarnim gradusom (gradus II). Na osnovu ovoga, može se pretpostaviti da je evolucija pterigijuma u svojoj početnoj fazi intenzivnija. Zatim, dolazi do perioda stagnacije, što i rezultira smanjenjem broja zapaljenjskih ćelija, da bi na kraju, kada pterigijum dostigne „kritičnu masu“, došlo do intenziviranja njegovog razvoja. Sve ovo išlo bi u prilog već pomenutoj skokovitoj evoluciji pterigijuma.

Iako ne postoji statistička značajnost, bolesnici sa prisutnim zonama progresije (Fuksove mrlje) imali su inten-

zivnije zapaljenske promene u tkivu pterigijuma, u odnosu na grupu bolesnika kod kojih nije bilo uočeno prisustvo zona progresije. Ovo je i očekivano, s obzirom na to da su Fuksove mrlje značajan, pre svega klinički, pokazatelj progresivnosti, odnosno aktivnosti tkiva pterigijuma. S obzirom na to da prisustvo Fuksovih mrlja predstavlja relativni rizik od nastanka recidiva, prostom analogijom treba očekivati da je intenzitet zapaljenja veći kod bolesnika sa recidivima nego kod bolesnika koji nisu imali recidiv. Ovo je i potvrđeno našim rezultatima, mada bez statističke značajnosti koja bi se, verovatno, iskazala na većem uzorku ispitanika.

Potpuno mimo očekivanja, pterigijumi koji su pokazali duži razvojni period imali su negativnu korelaciju sa intenzitetom vaskularizacije ekscidiranog tkiva pterigijuma. I pored toga što ova korelacija nije statistički značajna, objašnjenje naših rezultata moglo bi se potražiti u pretpostavci da je veći broj pterigijuma sa dužim trajanjem u momentu operacije imao više stacionarni tok. Samim tim, stepen vaskularizacije u njima smanjen je zbog degenerativnih procesa i redukcije fibrovaskularne potke.

Može se pretpostaviti da povećanje pterigijuma tokom vremena podrazumeva stvaranje vezivno-tkivne komponente koju krvni sudovi prate istim intenzitetom. U studiji Marcovich-a i sar.<sup>22</sup> uzorci pterigijuma imaju veći broj pozitivnih krvnih sudova na fon Wilebrand-ov faktor rasta (vWF) i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) ( $p = 0,0012$ ), zatim veći intenzitet bojenja na VEGF kod epitelnih, stromalnih i endotelnih ćelija ( $p < 0,0001$ ) i veći broj VEGF pozitivnih ćelija ( $p < 0,0001$ ) nego što je to slučaj kod normalne konjunktive. Preterana ekspresija VEGF u tkivu pterigijuma, zajedno sa obiljem vWF obojenih novih sudova, mogu da podrže ranije pretpostavke da angiogeneza igra važnu ulogu u nastanku pterigijuma.

Govoreći o krvnim sudovima, Čilova-Atanasova<sup>19</sup> nalazi obilniju vaskularizaciju tela progresivnog, u odnosu na telo stacionarnog pterigijuma.

I pored toga što ne postoji statistička značajnost, može se videti da su pterigijumi većeg gradusa vaskularizovaniji. Ukoliko uzmemo u obzir da gradus predstavlja manifestaciju izraženosti vezivno-tkivne potke pterigijuma, ovakav rezultat je i očekivan. Odsustvo statističke značajnosti moglo bi se izbeći obradom većeg broja uzoraka, odnosno mogla bi se očekivati pouzdanija statistička značajnost koja bi bacila novo svetlo na odnos gradusa pterigijuma i intenziteta njegove vaskularizacije.

Fuksove mrlje kao jedan višedecenijski i pouzdani marker progresivnosti pterigijuma, u našim rezultatima pokazale su statistički značajnu pozitivnu korelaciju prema intenzitetu vaskularizacije ekscidiranih pterigijuma. I pored toga što se ne može povući direktna morfofunkcionalna korelacija iz-

među prisustva Fuksovih mrlja i procesa vaskulogeneze sigurno je da ova korelacija prikazuje period skokovitog rasta u razvoju pterigijuma kome je za dalje napredovanje i genezu novog vezivnog tkiva neophodan i veći broj i veći kalibar krvnih sudova.

Veći stepen vaskularizacije pterigijuma bolesnika kod kojih se postoperativno javio recidiv bolesti u odnosu na drugu grupu bolesnika, i pored odsustva statističke značajnosti, očekivan je. Kao što je prethodno rečeno, za genezu novog vezivnog tkiva recidiva potreban je i veći broj krvnih sudova.

Dužina trajanja i veličina pterigijuma kod naših bolesnika bile su u pozitivnoj korelaciji sa intenzitetom fibrinoidne promene, odnosno što je bolest duže trajala i pterigijum bio veći, fibrinoidna promena bila je intenzivnija. Ovo se može objasniti periodima inercije kod pterigijumskih lezija i akumulacije degenerativnih promena.

Viši gradusi pterigijuma pokazuju izvesnu, iako statistički neznačajnu, negativnu korelaciju sa intenzitetom fibrinoidnih promena. Ovo se može objasniti većom proliferacijom fibroblasta, kao i njihovom aktivnijom sintezom komponenti ekstracelularnog matriksa. Takođe, ovo je rezultat i remodeliranja vezivnog tkiva pterigijuma, pri čemu bi se delovi fibrinoidnih promena resorbovali i zamenili novijim komponentama vezivnog tkiva. One, s druge strane, pokazuju veći stepen hidratisanosti, drugačiji način organizacije, odnosno, u krajnjoj instanci, morfološke promene koje će dovesti do smanjenja proвидноći vezivnog tkiva pterigijuma, a, samim tim, i povećanja gradusa. Ovo bi moglo da se dovede u vezu sa zapažanjem Čilove-Anastasove<sup>19</sup> da progresivniji pterigijumi (u našim rezultatima pterigijumi sa većim gradusom) pokazuju redukciju elastotične i hijaline degeneracije u korist mladog vezivnog tkiva.

Kod bolesnika kod kojih je uočeno prisustvo Fuksovih mrlja (kao zona progresije), kao i kod bolesnika kod kojih se javio recidiv bolesti, intenzitet fibrinoidne promene bio je veći. Ovo se može objasniti skokovitom evolucijom pterigijuma i akumulacijom degenerativnih promena u njegovom tkivu.

## Zaključak

Pterigijum praćen prisustvom Fuksovih mrlja progresije statistički je značajno više vaskularizovan u odnosu na onaj koji nema zone progresije u vidu Fuksovih mrlja. Patohistološka analiza morfoloških odlika pterigijuma predstavlja osnovu za predviđanje pojave recidiva i doprinosi odluci o primeni pomoćne terapije za spoljašnju skramu oka. Zato, uporedna analiza patohistoloških i kliničkih karakteristika pterigijuma danas dobija na značaju u svakodnevnoj oftalmološkoj praksi.

## L I T E R A T U R A

1. *Hilgers JHC*. Pterygium: its incidence, heredity and etiology. *Am J Ophthalmol* 1960; 50: 635–44.
2. *Coroneo MT*. Pterygium as an early indicator of ultraviolet insolation: a hypothesis. *Br J Ophthalmol* 1993; 77: 734–9.
3. *Coroneo MT, Di Girolamo N, Wakefield D*. The pathogenesis of pterygia. *Curr Opin Ophthalmol* 1999; 10: 282–8.
4. *Darrel RW, Brachrach CA*. Pterygium among veterans. *Arch Ophthalmol* 1963; 70:158–69.

5. *Detorakis ET, Sourvinos G, Spandidos DA.* Detection of herpes simplex virus and human papilloma virus in ophthalmic pterygium. *Cornea* 2001; 20(2): 164–7.
6. *Gallagher MJ, Giannoudis A, Herrington CS, Hiscott P.* Human papillomavirus in pterygium. *Br J Ophthalmol* 2001; 85(7): 782–4.
7. *Saw SM, Tan D.* Pterygium: prevalence, demography and risk factors. *Ophthalmic Epidemiology* 1999; 6: 219–28.
8. *Kruse FE, Chen JFY, Tsai RJF, Tseng SCG.* Conjunctival transdifferentiation is due to the incomplete removal of limbal basal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 1903–13.
9. *Huang AJW, Tseng SCG.* Corneal epithelial wound healing in the absence of limbal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 96–105.
10. *Chen JFY, Tseng SCG.* Corneal epithelial wound healing in partial limbal deficiency. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 31: 1301–14.
11. *Lukas RD.* Greer's ocular pathology. 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1989.
12. *Nakagami T, Watanabe I, Murakami A, Okisaka S, Ebihara N.* Expression of stem cell factor in pterygium. *Jpn J Ophthalmol* 2000; 44: 193–7.
13. *Anđelković Z, Somer LJ, Matavulj M, Lačković V, Lalošević D, Nikolić I, et al.* Cell and tissues. Niš: Bonafides; 2002. (Serbian)
14. *Čilova-Atanasova B.* The mastocyte reaction in pterygium. *Folia Med* 1971; 13: 21–5.
15. *Tai MC, Chen CH, Yieh FS, Chang CJ.* Morphology and growth kinetics of human pterygium fibroblast in primary culture. *J Med Sci* 2003; (1): 23–8.
16. *Busacca A.* Manuel de biomicroscopia oculaire. Paris: Doin; 1966.
17. *Twelker JD, Bailey IL.* Clinical evaluation of pterygium. In: *Hugh RT*, editor. Pterygium. Hague: Kugler Publications; 2000.
18. *Tan DT, Chee SP, Dear KB, Lim AS.* Effect of pterygium morphology on pterygium recurrence in a controlled trial comparing conjunctival autografting with bare sclera excision. *Arch Ophthalmol* 1997; 115(10): 1235–40.
19. *Čilova-Atanasova B.* Differences in the histomorphologic and histochemical structure of the so called "progressive" and "stationary" pterygium. *Folia Med* 1974; 16: 77–81.
20. *Seifert P, Eckert J, Spitznas M.* Topological-histological investigation of the pterygium. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239: 288–93.
21. *Hill JC, Maske R.* Pathogenesis of pterygium. *Eye* 1989; 3( Pt 2): 218–26.
22. *Marcovich AL, Morad Y, Sandbank J, Huszar M, Rosner M, Pollack A, et al.* Angiogenesis in pterygium: morphometric and immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2002; 25(1): 17–22.

Rad primljen 17. II 2009.  
Prihvaćen 8. IX 2009.



## Splenomegalija i trombocitopenija kod bolesnika sa cirozom jetre

### Splenomegaly and thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis

Jelena Djordjević, Petar Svorcan, Dušica Vrinić, Branka Dapčević

KBC Zvezdara, Centar za gastroenterologiju i hepatologiju, Beograd

#### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Splenomegalija je čest nalaz kod bolesnika sa cirozom jetre i portnom hipertenzijom i može biti uzrok hypersplenizma. Trombocitopenija kod ovih bolesnika uglavnom je posledica više mehanizama koji mogu delovati sinergistički sa spleničkom sekvencijom ili izolovano. Naime, jedan od ovih mehanizama je centralni i odnosi se na mijelosupresivno delovanje hepatotropnih virusa ili toksičnih efekata alkohola na koštano srž, dok je drugi imunološki i posledica je stvaranja autoantitela na trombocite. Broj trombocita, takođe, zavisi i od stepena insuficijencije jetre (*Child Pugh* bodovni sistem) i etiologije oštećenja jetre. Cilj ove studije bio je utvrđivanje postojanja korelacije između broja trombocita i veličine slezine i faktora koji dovode do trombocitopenije kod bolesnika sa cirozom jetre. **Metode.** Istraživanjem je obuhvaćeno 40 bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre koji su bili hospitalizovani u Centru za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Zvezdara. Težina insuficijencije jetre procenjena je *Child Pugh* bodovnim sistemom, dok je veličina slezine određivana ehosonografski. U prilog portne hipertenzije govorio je nalaz kraniokaudalnog prečnika slezine preko 11 cm. Trombocitopenija je definisana brojem trombocita ispod 150 000/mL. **Rezultati.** Nije nađena statistički značajna korelacija između hepatične disfunkcije i veličine slezine ( $p = 0,9$ ) i između težine insuficijencije jetre i trombocitopenije ( $p = 0,17$ ). Takođe, nije nađena statistički značajna korelacija između veličine slezine i broja trombocita ( $p = 0,5$ ), ali je ustanovljena statistički značajna korelacija između broja trombocita i etiologije ciroze jetre. Trombocitopenija je bila češća kod bolesnika sa cirozom jetre alkoholne etiologije, nego kod bolesnika sa cirozom jetre drugih etiologija ( $p = 0,001$ ). **Zaključak.** Ciroza jetre, portna hipertenzija, kao i snižen broj trombocita mogu biti prisutni i u odsustvu splenomegalije, što ukazuje na prisustvo drugih mehanizama koji mogu uticati na smanjenje broja trombocita

#### Ključne reči:

splenomegalija; trombocitopenija; jetra, ciroza.

#### Abstract

**Background/Aim.** Splenomegaly is a frequent finding in patients with liver cirrhosis and portal hypertension and may cause hypersplenism. The occurrence of thrombocytopenia in those patients can be considered as an event with multiple etiologies. Two mechanisms may act alone or synergistically with splenic sequestration. One is central which involves either myelosuppression because of hepatitis viruses or the toxic effects of alcohol abuse on the bone marrow. The second one involves the presence of antibodies against platelets. It also depends upon the stage and etiology of liver disease. The aim of the study was to investigate a correlation between the platelet count and spleen size and the risk factors for thrombocytopenia in patients with liver cirrhosis. **Methods.** We studied 40 patients with decompensated liver cirrhosis who were hospitalized in the Department of Gastroenterohepatology. The liver function was graded according to Child Pugh score. Spleen size was defined ultrasonographically on the basis of craniocaudal length. Suspicion of portal hypertension was present when longitudinal spleen length was more than 11 cm. Thrombocytopenia was determined by platelet count under 150 000/mL. **Results.** We did not find any significant correlation between hepatic dysfunction and spleen size ( $p = 0.9$ ), and between hepatic dysfunction and thrombocytopenia ( $p = 0.17$ ). Our study did not find any significant correlation between spleen size and peripheral platelet count ( $p = 0.5$ ), but we found a significant correlation between thrombocytopenia and etiology of cirrhosis – decreased platelet count was more common among patients with cirrhosis of alcoholic etiology than in other etiologies of cirrhosis ( $p = 0.001$ ). **Conclusion.** According to our study, liver cirrhosis, portal hypertension and thrombocytopenia could be present even in the absence of enlarged spleen suggesting the involvement of other mechanisms of decreasing platelet account.

#### Key words:

splenomegaly; thrombocytopenia; liver cirrhosis.

## Uvod

Ciroza jetre je hronična, ireverzibilna bolest čiju prognozu, uglavnom, izražavamo *Child Pugh* bodovnim sistemom koji uzima u obzir težinu ikterusa i hipoalbuminemiju, stepen encefalopatije i vrednost protrombinskog vremena. Najčešće kliničke manifestacije ciroze jetre posledica su njene insuficijencije, portne hipertenzije i hipersplenizma, dok su gastrointestinalno krvarenje i sekundarna infekcija najčešći uzroci letalnog ishoda ovih bolesnika, bilo što precipitiraju insuficijenciju hepatocita ili, pak, direktno uzrokuju letalni ishod. *Child Pugh* bodovni sistem odražava stepen disfunkcije jetre, ali ne i stanje portne hemodinamike. Zato, adekvatan *staging* bolesnika sa cirozom jetre zahteva i procenu portne hemodinamike i funkcije i veličine slezine<sup>1</sup>.

Splenomegalija je čest nalaz kod bolesnika sa cirozom jetre i može biti uzrok hipersplenizma<sup>2</sup>. Hipersplenizam je klinički sindrom koji se karakteriše splenomegalijom, destrukcijom jedne ili više ćelijskih linija krvi u slezini, normalnom ili hipercelularnom koštanom srži sa normalnim ili povećanim prisustvom one ćelijske loze koja je smanjena u cirkulaciji, uz postojanje povećanog ćelijskog prometa zahvaćene ćelijske loze, odnosno povećanim brojem retikulocita, štapićastih granulocita i megakariocita. Oko 34% bolesnika sa cirozom jetre ima hipersplenizam. Češće se javlja kod ciroze jetre nealkoholne etiologije. Nastaje zbog poremećenog protoka krvi kroz pulpne trake i sinuse slezine, kao i zbog hiperplazije retikulohistiocitnog sistema slezine i ne koreliše sa visinom portnog pritiska. Splenomegalija je uvek prisutna u hipersplenizmu, ali ne i obrnuto jer splenomegalija nije uvek praćena hipersplenizmom. Hipersplenizam predstavlja deo patofizioloških zbivanja u cirozi jetre i portnoj hipertenziji. Njegovu najčešću kliničku manifestaciju predstavlja trombocitopenija<sup>1</sup>.

Međutim, hipersplenizam nije jedini patogenetski faktor trombocitopenije kod bolesnika sa cirozom jetre<sup>3</sup>. Cilj ove studije bio je da se utvrdi da li postoji korelacija između broja trombocita u perifernoj krvi i veličine slezine i koji su drugi uzroci trombocitopenije kod bolesnika sa cirozom jetre.

## Metode

U ovu studiju bilo je uključeno 40 bolesnika sa dijagnozom dekompenzovane ciroze jetre i portnom hipertenzijom koji su u periodu od 1. 9. 2004. do 1. 10. 2005. godine bili hospitalizovani u Centru za gastroenterologiju i hepatologiju KBC Zvezdara, Beograd. Dijagnoza ciroze jetre postavljena je na osnovu standardnih kliničko-laboratorijskih parametara, ultrasonografskog i endoskopskog (ezofagogastroduodenoskopija) pregleda. Kod devet bolesnika dijagnoza je bila postavljena slepom biopsijom jetre (u kompenzovanoj fazi bolesti). Težina insuficijencije jetre procenjena je *Child Pugh* bodovnim sistemom u odnosu na visinu serumskog bilirubina, koncentraciju albumina u serumu, veličinu ascitesa, vrednost protrombinskog kompleksa i postojanje znakova hepatične encefalopatije. Broj bodova po ovom sistemu od 5 do 6 označen je kao stepen A, od 7 do 9 kao stepen B, a više od 9 kao stepen C<sup>4</sup>. Shodno težini insuficijencije jetre proce-

njene *Child Pugh* bodovnim sistemom, bolesnici su bili podeljeni u tri grupe.

Kod svih bolesnika urađeni su krvna slika, ukupni i direktni bilirubin, transaminaze, alkalna fosfataza, gama glutamiltransferaza, ukupni proteini, albumini, azotne materije, elektroliti, koagulacijski status (protrombinsko vreme, parcijalno tromboplastinsko vreme, trombinsko vreme, fibrinogen). Prečnik slezine procenjen je ehotomografski. Za splenomegaliju govorio je nalaz longitudinalnog prečnika slezine preko 11 cm. U odnosu na prečnik slezine, bolesnici su bili svrstani u dve grupe (sa splenomegalijom – prečnik preko 11 cm i bolesnici bez splenomegalije – prečnik  $\leq 11$  cm)<sup>5,6</sup>. Ove dve grupe ispitanika zatim su klasifikovane u odnosu na težinu insuficijencije jetre (*Child Pugh score*). Trombocitopenija je definisana brojem trombocita ispod 150 000/mL periferne krvi<sup>4</sup> i u odnosu na prisustvo ili odsustvo trombocitopenije, ispitanici su bili podeljeni u dve grupe.

U radu su korišćene metode deskriptivne statistike u koje spadaju mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana) i mere varijabiliteta (standardna devijacija i interval varijacije, odnosno raspon). Takođe, korišćene su i metode analitičke statistike –  $\chi^2$  test, Spearman-ov test korelacije ranga i jednofaktorska parametarska ANOVA uz statističku značajnost 0,05. Rezultati su predstavljani tabelarno i grafički.

## Rezultati

Studijom je bilo obuhvaćeno 40 bolesnika sa dekompenzovanom cirozom jetre od čega je bilo muškaraca 28 (70%), a osoba ženskog pola 12 (30%). Prosečna starost bolesnika iznosila je  $58,25 \pm 7,88$  godina. Najmlađi bolesnik imao je 45, a najstariji 73 godine. Ukupno 25 bolesnika (62,5%) imalo je cirozu jetre alkoholne etiologije, 7 bolesnika (17,5%) autoimune i 8 bolesnika (20%) cirozu jetre post-hepatitisne etiologije.

U tabeli 1 prikazana je zastupljenost bolesnika u odnosu na *Child Pugh* bodovni sistem. Ukupno 6 bolesnika (15%) imalo je *Child Pugh* skor A, 16 (40%) B i 18 bolesnika (45%) imalo je *Child Pugh* skor C.

Prosečna starost bolesnika grupe A po *Child Pugh* sistemu u iznosila je  $61,67 \pm 6,38$  godina. U grupi B prosečna starost bolesnika iznosila je  $58,88 \pm 8,01$  godine i u grupi C  $56,56 \pm 8,15$  godina. Jednofaktorskom parametarskom analizom nije nađeno postojanje statistički značajne razlike po godinama starosti između ispitivanih grupa bolesnika (tabela 1).

**Tabela 1**  
Struktura bolesnika prema *Child Pugh* bodovnom sistemu i starosti bolesnika sa cirozom jetre

<i>Child Pugh</i> bodovni sistem	n (%)	Godine starosti ( $\bar{x} \pm SD$ )
A	6 (15)	$61,67 \pm 6,38$
B	16 (40)	$58,88 \pm 8,01$
C	18 (45)	$56,56 \pm 8,15$
<b>Ukupno</b>	<b>40 (100)</b>	<b><math>58,25 \pm 7,88</math></b>



U populaciji ispitivanih bolesnika, 34/40 (85%) bolesnika imalo je prečnik slezine veći od 11 cm, dok je kod 6/40 (15%) on bio manji od 11 cm. U grupi bolesnika sa splenomegalijom, 5/34 (14,7%) imalo je *Child Pugh* skor A, 13/34 (38,2%) *Child Pugh* skor B i 16/34 (47%) *Child Pugh* skor C. Među bolesnicima bez splenomegalije, u grupi A bio je 1/6 (16,7%) bolesnik, u grupi B 3/6 (50%) i u grupi C 2/6 (33,3%) bolesnika (tabela 2). Nije uočena statistički značajna korelacija između prečnika slezine i težine insuficijencije jetre procenjene *Child Pugh* klasifikacijom ( $\chi^2 = 0,4, p = 0,9$ ).

Spearman-ovim testom naparametarske korelacije nije nađeno postojanje statistički značajne korelacije između veličine slezine i broja trombocita ( $R_0 = 0,109; p = 0,5$ )

### Diskusija

Našim ispitivanjem nismo našli statistički značajnu korelaciju između prečnika slezine i broja trombocita. Naime, u našoj studiji od ukupno 34 bolesnika sa splenomegalijom, trombocitopeniju je imalo 27 (79,4%) bolesnika, dok je kod

**Tabela 2**  
**Povezanost *Child Pugh* bodovnog sistema i prečnika slezine kod bolesnika sa cirozom jetre**

<i>Child Pugh</i> bodovni sistem	Prečnik slezine (cm)				Ukupno	
	> 11		< 11		n	%
A	5	14,7	1	16,7	6	15
B	13	38,2	3	50,0	16	40
C	16	47,1	2	33,3	18	45
Ukupno	34	100,0	6	100,0	40	100,0

Trombocitopeniju je imao 31/40 (77,5%) bolesnik, dok je broj trombocita bio normalan kod 9/40 (22,5%) bolesnika.

Među bolesnicima sa *Child Pugh* skorom A (n = 6/40), trombocitopeniju je imalo 5/6 (83,3%) bolesnika, dok je normalan broj trombocita bio prisutan kod 1/6 (16,7%) bolesnika. U grupi bolesnika sa *Child Pugh* skorom B (n = 16/40), 10/16 (62,5%) bolesnika imalo je trombocitopeniju, dok je kod 6/16 (37,5%) bolesnika broj trombocita bio u referentnim vrednostima. U grupi sa *Child Pugh* skorom C (n = 18/40) trombocitopenija je bila prisutna kod 16/18 (88,8%) bolesnika, a kod 2/18 (12,2%) bolesnika broj trombocita bio je normalan (tabela 3).  $\chi^2$  testom nije utvrđeno postojanje statistički značajne povezanosti između *Child Pugh* skora i broja trombocita ( $\chi^2 = 3,52, p = 0,17$ ).

bolesnika bez splenomegalije trombocitopenija bila prisutna kod 4 (66,7%) bolesnika. Ovi rezultati ukazuju na to da broj trombocita nije u vezi sa prečnikom slezine, odnosno, da kod bolesnika sa cirozom jetre trombocitopenija može postojati i u odsustvu splenomegalije. U jednoj studiji koja je obuhvatila 20 bolesnika sa portnom hipertenzijom, korelisan je splenični indeks (težina slezine/telesna težina) i broj trombocita i dobijena je statistički visokoznačajna negativna povezanost između veličine slezine i broja trombocita, odnosno, što je splenomegalija bila izraženija, to je broj trombocita bio manji<sup>4</sup>. U studiji kineskih autora nađena je statistički visokoznačajna, pozitivna korelacija između volumena slezine i broja trombocita<sup>1</sup>. Više autora slaže se da prečnik slezine procenjen ehotomografski nije dobar pokazatelj postojanja hipersplenizma, te da je za

**Tabela 3**  
**Povezanost *Child Pugh* bodovnog sistema i broja trombocita kod bolesnika sa cirozom jetre**

<i>Child Pugh</i> bodovni sistem	Broj trombocita/mL				Ukupno	
	> 150 000		< 150 000		n	%
A	1	16,7	5	83,3	6	15
B	6	37,5	10	62,5	16	40
C	2	12,2	16	88,8	18	45
Ukupno	9	22,5	31	77,5	40	100,0

Među bolesnicima sa splenomegalijom, trombocitopenija je bila prisutna kod 27/34 (79,4%) bolesnika (tabela 4).

adekvatnu procenu funkcije slezine potrebno odrediti njen volumen<sup>1,2,4</sup>.

**Tabela 4**  
**Odnos prečnika slezine i broja trombocita kod bolesnika sa cirozom jetre**

Prečnik slezine (cm)	Broj trombocita/mL				Ukupno	
	< 150 000		> 150 000		n	%
< 11	4	66,7	2	33,3	6	100,0
> 11	27	79,4	7	20,6	34	100,0
Ukupno	31	77,5	9	22,5	40	100,0

U našoj studiji nismo našli statistički značajnu korelaciju između prečnika slezina i težine insuficijencije jetre procenjene *Child Pugh* klasifikacijom, slično nalazima drugih autora<sup>7-9</sup>. S druge strane, japanski autori su pokazali da postoji statistički značajna razlika između ispitivanih grupa i prečnika slezine<sup>1</sup>. Ovo neslaganje u rezultatima može biti posledica različite etiologije ciroze jetre, ali i malog broja bolesnika bez splenomegalije koji je bio obuhvaćen našim ispitivanjem. Naime, kod ciroze jetre alkoholne etiologije, koja je u našem radu bila najzastupljenija, prečnik slezine bio je manji nego kod bolesnika sa nealkoholnom cirozom jetre<sup>10,11</sup>. Kod bolesnika sa cirozom jetre, snižen broj trombocita može biti posledica njihove povećane sekvencije u slezini i povećane fagocitne aktivnosti spleničkih makrofaga – hipersplenizma, čime se objašnjava porast broja trombocita kod većine bolesnika nakon uspešno izvedenih dekompresivih šantova (hirurških i nehirurških). Međutim, u određenom procentu slučajeva i pored značajne redukcije portnosistemske gradijenta pritiska, trombocitopenija se održava. U studiji Karasua i sar.<sup>12</sup> transjugularni portnosistemički šant, iako je redukovao portnosistemički gradijent pritiska, nije korigovao postojeću trombocitopeniju. Ovo se može objasniti delovanjem drugih mehanizama kao što su imunološki, uzrokovani antige-

nom stimulacijom slezine antigenima iz crevnog trakta zbog postojećih portnosistemske kolaterale sa posledičnim stvaranjem antitrombocitnih antitela, kao i centralnim mehanizmima - toksičnim delovanjem alkohola i virusa na koštano srž – mijelosupresijom<sup>13-19</sup>. Takođe, trombocitopenija kod obolelih sa cirozom jetre može biti rezultat smanjene sintetske funkcije jetre. Svi ovi mehanizmi mogu da deluju izolovano, ali i sinergistički<sup>5-9</sup>. Kod osoba sa insuficijencijom jetre nađene su snižene vrednosti serumskog trombopoetina. Radi se o glikoproteinu kojeg sintetiše jetra, a koji je neophodan stimulus za sve faze megakariocitopoeze. Njegova koncentracija u krvi bolesnika sa cirozom jetre je snižena i u obrnutoj je korelaciji sa stepenom disfunkcije hepatocita<sup>20-24</sup>.

### Zaključak

Kod bolesnika sa cirozom jetre prečnik slezine nije u korelaciji sa težinom insuficijencije jetre. Broj trombocita ne zavisi od veličine slezine i težine insuficijencije jetre. Trombocitopenija može biti prisutna i u odsustvu splenomegalije i biti doprinoseći faktor rizika od nastanka krvarenja kod ovih bolesnika.

### L I T E R A T U R A

1. Bao-Min Shi, Xiu-Yan Wang, Qing-Ling Mu, Tai-Huang Wu, Jian Xu. Value of portal hemodynamics and hypersplenism in cirrhosis staging. *World J Gastroenterol* 2005; 11(5): 708–11.
2. McCormick PA, Murphy KM. Splenomegaly, hypersplenism and coagulation abnormalities in liver disease. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterol* 2000; 14: 1009–31.
3. Elezović I. Hypersplenism in portal hypertension. In: Radević B, Perišić V, Sagić D, editors. *Portal hypertension*. Belgrade: Zavet; 1999. p. 149–60. (Serbian)
4. Scherlock S, Dooley J. Hepatic cirrhosis. In: Scherlock S, Dooley J, editors. *Disease of the liver and biliary system*. 10<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 371–82.
5. Hadnadjev D. Sonography of the spleen. Belgrade: Medicinski fakultet; 2005. (Serbian)
6. Cottone M, D'Amico G, Maringhini A, Amuso M, Sciarrino E, Traina M, et al. Predictive value of ultrasonography in the screening of non-ascitic cirrhotic patients with large varices. *J Ultrasound Med* 1986; 5: 189–92.
7. Yongxiang W, Zongfang L, Guowei L, Zongzheng J, Xi C, Tao W. Effects of splenomegaly and splenic macrophage activity in hypersplenism due to cirrhosis. *Am J Med* 2002; 113: 428–31.
8. Ballard HS. Hematological complications of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res* 1989; 13: 706–20.
9. Bordin G, Ballare M, Zigrossi P, Bertoncelli MC, Pacagnini L, Barali A, et al. A laboratory and thrombokinetic study of HCV-associated thrombocytopenia: a direct role of HCV in bone marrow exhaustion? *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13(Suppl 13): S39–43.
10. Bismuth H, Aldridge MC, Kurstlinger F. Macroscopic anatomy of the liver. In: McIntyre N, Benhamou JP, Bircher J, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. Oxford: Oxford University Press; 1992. p. 3–11.
11. Amarapurkar DN, Parikh SS, Shankaran K, Chopra K, Dhanan P, Kalro RH, et al. Correlation of splenomegaly with esophageal varices in patients of liver cirrhosis. *Endoscopy* 1994; 26: 563.
12. Dilawari JB, Ganguly S, Chawla Y. Non-cirrhotic portal fibrosis. *Indian J Gastroenterol* 1992; 11: 31–6.
13. Nagamine T, Ohtuka T, Takehara K, Takagi H, Mori M. Thrombocytopenia associated with hepatitis C viral infection. *J Hepatol* 1996; 24: pp. 135–40.
14. Pockros PJ, Duchini A, McMillan R, Nyberg LM, McHutchison J, Viermes E. Immune thrombocytopenic purpura in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Am J Gastroenterol*. 2002; 97(8): 2040–5.
15. Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1055–56.
16. Gibson PR, Gibson RN, Ditchfield MR, Donalan JD. Splenomegaly an insensitive sign of portal hypertension. *Aust NZ J Med* 1990; 20: 771–4.
17. Scherlock S, Dooley J. The portal vein system and portal hypertension. In: Scherlock S, Dooley J, editors. *Disease of the liver and biliary system*. 10<sup>th</sup> ed. Oxford: Blackwell Science; 1997. p. 135–78.
18. Karasu Z, Gurakar A, Kervin B, Hulagu S, Jazgar A, McFadden, et al. Effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) on thrombocytopenia associated with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1971–6.
19. Nishol JL. Endogenous TPO (eTPO) level in health and disease: possible clues for therapeutic interventions. *Stem Cells* 1998; 16 (Suppl 2): 165–75.
20. Qian S, Fu F, Li W, Chen Q, de Sauvage FJ. Primary role of the liver in thrombopoietin production shown by tissue-specific knockout. *Blood* 1998; 92: 2189–91.
21. Nomura S, Ogami K, Kawamura K. Cellular localization of thrombopoietin mRNA in the liver by in situ hybridization. *Exp Hematol* 1997; 25: 565–71.
22. Ishikawa T, Ichida T, Matsuda J. Expression of hepatic thrombopoietin mRNA in primary cultured hepatocytes and rats with acute liver injury or bone marrow suppression with or without cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 647–53.
23. Chu CW, Hwang SJ, Lu RH, Lai CR, Luo JC, Wang YJ, et al. Clinical significance of the changes of platelet counts and serum thrombopoietin levels in chronic hepatitis C patients treated with different doses of consensus interferon. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 807–10.
24. Ierardi E, Rendina M, Francavilla R, Barone M, Castellana A, Panella C, et al. Mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune HCV-associated haematological disorders showing steroid resistance or dependence. *J Viral Hepatol* 2003; 10: 390–3.

Rad primljen 19. II 2009.  
Revidiran 16. VII 2009.  
Prihvaćen 17. VII 2009.



## Dentoalveolarni terapijski efekti Herbst aparata i aktivatora kod osoba u postpubertetskom uzrastu sa malokluzijom klase II/1

Dentaoalveolar changes in young adult patients with Class II/1 malocclusion treated with the Herbst appliance and an activator

Nenad Nedeljković, Ivana Šćepan, Branislav Glišić, Evgenija Marković

Stomatološki fakultet, Klinika za ortopediju vilica, Beograd, Srbija

### Apstrakt

**Uvod/Cilj.** Funkcionalni aparati uspešno se koriste u terapiji malokluzija klase II/1. Najbolji rezultati postižu se terapijom u periodu pubertetskog skoka rasta, kada su moguća najveća skeletna i dentoalveolarna pomeranja. U poređenju sa terapijom pokretnim funkcionalnim aparatima, kao što je aktivator prema Andresen-u, terapija Herbst-ovim fiksним aparatom (Herbst aparat), uspešna je i nakon pubertetskog skoka rasta, vreme terapije je kraće, a bolesnike ne treba motivisati za saradnju jer je aparat fiksiran na zubima. Cilj istraživanja bio je da se kod bolesnika mlađeg odraslog uzrasta sa malokluzijom klase II odeljenja 1 uporede efekti fiksnog funkcionalnog Herbst aparata i pokretnog aktivatora na dentoalveolarne strukture. **Metode.** Ispitivanje je obuhvatilo 50 bolesnika sa malokluzijom klase II/1, oba pola, uzrasta 14–21 godine. Efekti primenjenih funkcionalnih aparata, aktivatora prema Andresen-u i Herbst aparata, procenjivani su na osnovu parametara merenih na profilnim telerendgenskim snimcima, nagiba gornjih i donjih sekutića, interincizalnog ugla, okluzije po Angle-u, incizalnog stepenika i incizalnog preklapa. Dobijeni rezultati obrađeni su statistički. **Rezultati.** Tokom terapije nastupile su statistički visokoznačajne promene u obe grupe: oralno naginjanje gornjih i vestibularno naginjanje donjih sekutića. Promene su bile izraženije u grupi bolesnika lečenih Herbst aparatom ( $p < 0,001$ ). Nagib gornjih sekutića promenjen je prosečno oko  $9^\circ$ , a donjih oko  $7^\circ$ . Odnos molara i incizalni razmak su u potpunosti korigovani na kraju lečenja u grupi lečenoj Herbst aparatom, dok su isti parametri u grupi sa aktivatorom bili nepotpuno korigovani. Nijedan od primenjenih aparata, na završetku lečenja, nije izazvao promene u vertikalnom preklapu sekutića. **Zaključak.** Poređenje terapijskih efekata Herbst aparata i aktivatora kod bolesnika uzrasta 14–21 godinu pokazalo je da je Herbst aparat efikasniji u korekciji dentoalveolarne malokluzije klase II odeljenja 1 nego aktivator.

### Cljučne reči:

ortodontski aparati, funkcionalni; malokluzija, klase II; malokluzija, klase I; mlade osobe; lečenje, ishod.

### Abstract

**Background/Aim.** Functional appliances can be used effectively in the treatment of skeletal Class II/1 malocclusions. The best treatment results are obtained during active period of facial growth when skeletal, as well as dentoalveolar, changes occur. In comparison with removable functional appliances, such as activator, that are effective only during adolescent period of growth, the Herbst fixed appliance is also successful at the end of the growth period. It also offers a shorter treatment time and a patient compliance is not necessary. The aim of this study was to analyze and compare dentoalveolar changes in the group of young adult patients with Class II/1 malocclusion treated with the Herbst appliance and an activator. **Methods.** The sample for this study consisted of 50 patients of both sexes, 14–21 years of age with Class II/1 malocclusion. For estimating the effect of functional appliances used, the following cephalometrics parameters were determined: inclination of the upper and lower incisors, interincisal angle, antero-posterior molars relationships, overjet and overbite. The results obtained were statistically tested. **Results.** The cephalometric findings after the treatment indicated retroinclination of upper incisors (average value of  $9^\circ$ ) and proclination of lower incisors (average value of  $7^\circ$ ), mostly expressed in the patients treated by Herbst appliance ( $p < 0.001$ ). Increased overjet and distocclusion were completely corrected in the group of patients treated with the Herbst appliance, while the correction of malocclusion in the activator group was only partially accomplished. No changes in the overbite were noticed at the end of the treatment in both groups. **Conclusion.** The results of this study revealed that the Herbst appliance is more effective in the treatment of Class II/1 malocclusion in young adults in comparison with the activator.

### Key words:

orthodontic appliances, functional; malocclusion, angle class II; malocclusion, angle class I; young adult; treatment outcome.

## Uvod

Skeletna klasa II predstavlja ortodontsku nepravilnost u antero-posteriornom pravcu, koja se manifestuje neusklađenom razvijenošću gornje i donje vilice. Može biti posledica prerazvijene gornje (prognatizam maksile), nerazvijene donje vilice (retrognatizam mandibule) ili nepravilnosti obe vilice. Retrognatizam mandibule je najčešći uzrok skeletnog oblika klase II. Karakteriše ga, osim nerazvijenosti donje vilice, i dentoalveolarni distalni zagrižaj koji je prisutan usled distalnijeg položaja donjih kutnjaka u odnosu na gornje<sup>1-3</sup>. Zbog smanjenog ramusa i tela donje vilice, vrlo često postoji i rotacija mandibule unazad i nadole (strma mandibularna ravan), praćena povećanim ANB uglom (sagitalni međuvilični ugao), smanjenjem zadnje visine lica (rastojanje od centra konture sele turcike do najisturenije tačke mandibularnog ugla) i povećanim incizalnim stepenikom (horizontalni razmak između sekutića)<sup>1,3</sup>. Povećanje incizalnog stepenika potencira se interponiranjem donje usne koja može dodatno protrudirati gornje i retrudirati donje incizive<sup>2</sup>. U slučajevima dentoalveolarne kompenzacije, kada se skeletna međuvilična nepravilnost ublaži međuviličnim odnosom zuba, moguće je i suprotno, oralno naginjanje (retruzija) gornjih i vestibularno naginjanje (protruzija) donjih sekutića. Kod ove malokluzije karakterističan je mekotkivni profil bolesnika: slabo izražena brada, normalan nazolabijalni ugao i česta protruzija gornjih inciziva koji daju utisak konveksnog lica<sup>4,5</sup>. Donja usna interponirana između gornjih i donjih sekutića može biti posuvraćena, tako da dolazi do izražaja mentolabijalni sulkus. Često je postavljena iza gornjih inciziva, što utiče na izostanak kontakta sa donjom usnom u mirovanju. Oblik maksilarnog luka retko je normalan (oblik slova „U“) i često ima oblik izduženog i suženog luka približavajući se obliku slova „V“<sup>3</sup>. Protruzija gornjih sekutića može biti praćena pojavom razmaka između zuba, njihovom zbijenošću, ili su sekutići pravilno poređani. Mandibularni zubni niz je najčešće kratak u celini - predeo sekutića je spljošten i teskoban. Povremeno se nalazi i protruzija donjih sekutića. U slučaju trajnog potiskivanja jezika unapred dolazi do nedovoljnog nicanja donjih sekutića, te se posledično javlja otvoreni zagrižaj i poremećaj u govoru - interdentalni sigmatizam.

Adaptacija ili, kako se još naziva modifikacija rasta, predstavlja postupak u ortodontskoj funkcionalnoj terapiji kojim se preostali (rezidualni) rast bolesnika koristi da se provocira i usmeri promena u položaju i veličini vilica radi postizanja dobrih skeletnih i dentoalveolarnih odnosa<sup>3</sup>. Ovaj vid terapije najuspešnije se sprovodi u periodu pubertetskog skoka rasta. U tom uzrastu, u terapiji koriste se pokretni funkcionalni aparati (npr. aktivator po Andresen-u). Kod adolescenata koji imaju stalnu denticiju, postadolescenata i mlađih odraslih osoba poslednjih desetak godina sve više se upotrebljavaju fiksni funkcionalni aparati kao što je Herbst aparat, jer u ovim telesnim i dentalnim fazama razvoja pokretni aparati su manje delotvorni i saradnja bolesnika je lošija<sup>6-8</sup>. Bolesnici uzrasta 8–12 godina bolje saraduju sa ortodontom u smislu nošenja pokretnog aparata u toku dana, dok stariji uglavnom nose aparat samo noću i nerado van kuće, što znatno smanjuje efikasnost terapije<sup>9</sup>. Konik i sar.<sup>10</sup> navode da su kod starijih bolesnika sa malokluzijom klase II/1, leče-

nih Herbst aparatom izraženija dentoalveolarana pomeranja (distalno pomeranje gornjih i mezijalno pomeranje donjih molara, kao i retruzija gornjih i protruzija donjih inciziva), nego kod adolescenata. Do sličnih rezultata došli su Voudouris i sar.<sup>11,12</sup> istražujući skeletne i dentoalveolarne promene na majmunima tretiranim Herbst aparatima. McNamara i sar.<sup>13</sup> navode veća pomeranja gornjih molara distalno kod bolesnika lečenih Herbst aparatom poredeći terapijske efekte Herbst aparata i Frankel-ovog pokretnog aparata.

Cilj ovog istraživanja bio je da se kod bolesnika sa malokluzijom klase II odeljenja 1, u postpubertetskom uzrastu utvrde dentoalveolarni efekti Herbst fiksnog funkcionalnog aparata i Andresen-ovog aktivatora, i uporede efekti ove dve vrste funkcionalnih aparata na dentoalveolarne strukture.

## Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 50 bolesnika Klinike za ortopediju vilica, Stomatološkog fakulteta u Beogradu, sa skeletnim distalnim zagrižajem, oba pola, uzrasta 14–21 godine. Funkcionalnom analizom isključeni su bolesnici kod kojih nepravilan položaj zuba ili oblik zubnog niza donju vilicu prinudno dovode u nešto distalniji položaj. U istraživanje su bili uključeni bolesnici koji su ispunjavali sledeće kriterijume: minimalni ANB ugao od 5,5°, minimalni incizalni stepenik od 6 mm, minimalan uzrast ispitanika 14 godina (uzorak je obuhvatao postpubertetski uzrast i mlade odrasle osobe što je potvrđeno određivanjem skeletne starosti, pa nije vršena distribucija prema polu).

Bolesnici su bili podeljeni na dve grupe: grupa Herbst (25 bolesnika lečenih Herbst aparatom) i grupa aktivator (25 bolesnika lečenih aktivatorom). Grupu Herbst činilo je 11 muških i 14 ženskih bolesnika, starosti 14–21 godine. Grupu aktivator činilo je 13 muških i 12 ženskih bolesnika, starosti 14–17 godina. Za svakog bolesnika načinjeni su studijski modeli, ortopan i profilni telerendgenski snimak glave, kao i fotografije pre i posle terapije. U grupu aktivator uvršćeni su bolesnici koji su odbili lečenje pomoću Herbst aparata, kao i alternativnu kamuflažnu terapiju ili korekciju anomalije ortognatom hirurģijom. Ovi bolesnici prihvatili su samo terapiju aktivatorom (slika 1), iako im je prethodno detaljno objašnjeno da su očekivani terapijski efekti slabi zbog njihovog uzrasta.



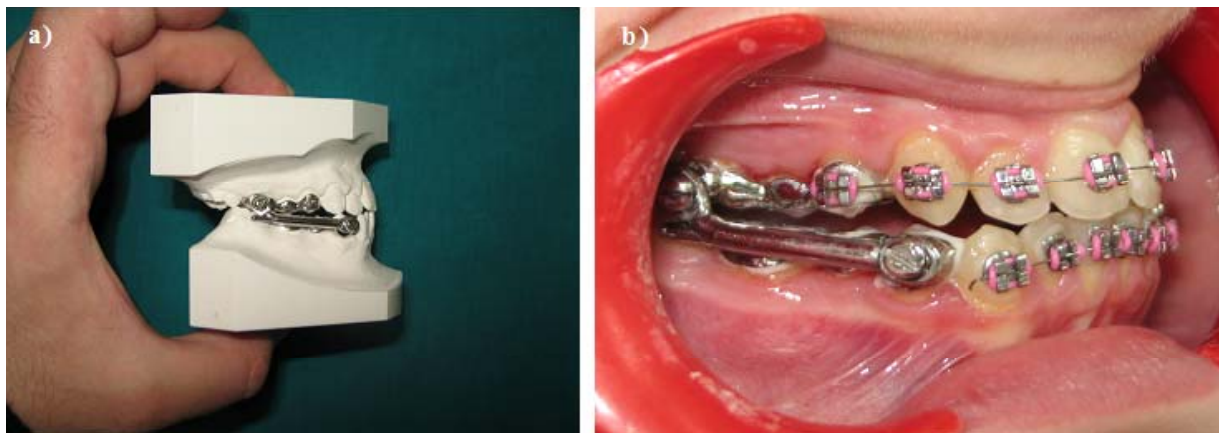
Sl. 1 – Pokretni funkcionalni aparat - aktivator prema Andresen-u



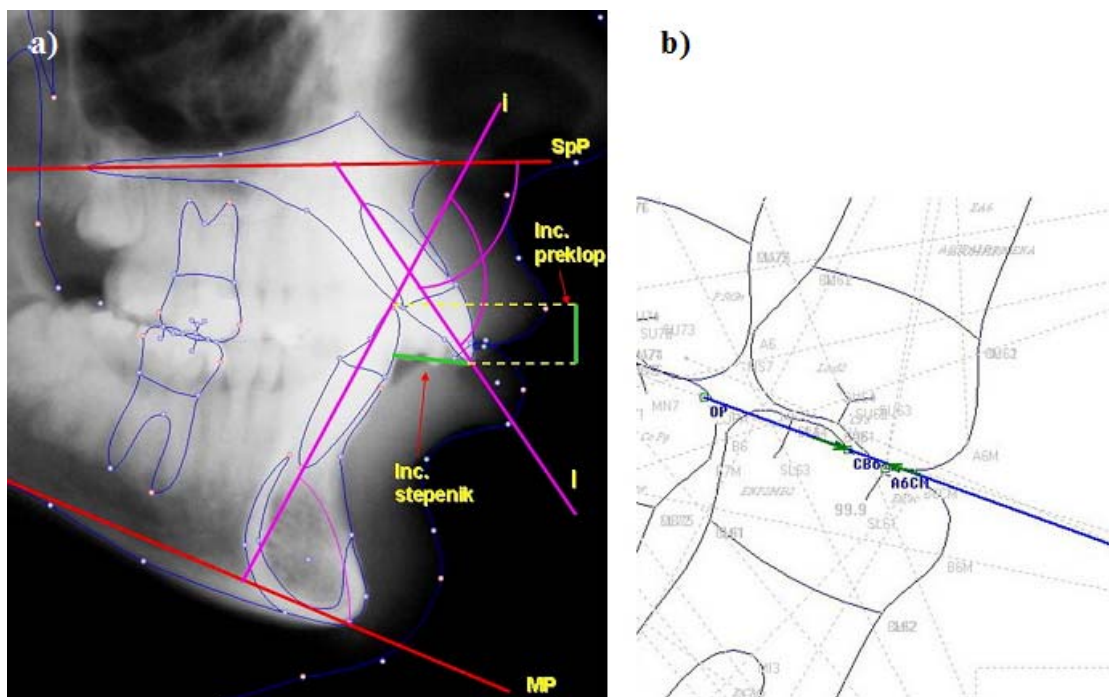
Kod bolesnika lečenih Herbst aparatom, korišćen je standardni Herbst 1 parni teleskop sistem (sastoji se od čelične tube kroz koju prolazi klip i elemenata za fiksiranje na liveni nosač) u kombinaciji sa segmentnim fiksnim aparatom u predelu frontalnih zuba (slika 2). Herbst aparat je uklanjan nakon 6–8 meseci terapije, nakon čega je dodavan fiksni aparat u bočnim regijama na mestima nosača Herbst aparata. Te-

Analiza profilnih telerendgen snimaka (slika 3) vršena je kompjuterskim programom Visiodent Nemotec Dental Studio NX 2005.

Na profilnim telerendgenskim snimcima bolesnika mereni su sledeći parametri (slika 3): I/SpP (ugao inklinacije gornjih sekutića prema maksilarnoj ravni); i/MP (ugao inklinacije donjih sekutića prema mandibularnoj ravni); I/i (inte-



Sl. 2 – Fiksni funkcionalni Herbst aparat: a) pripremljen na studijskom modelu; b) cementiran na zubima bolesnika uz segmentni gornji i donji fiksni aparat



Sl. 3 – Parametri položaja zuba: a)  $\angle$  I/SpP,  $\angle$  i/MP,  $\angle$  I/i, incizalni stepenik i incizalni preklap; b) odnos molara 46–16 (okluzija prema Angle-u)

I/SpP – ugao inklinacije gornjih sekutića prema maksilarnoj ravni; i/MP – ugao inklinacije donjih sekutića prema mandibularnoj ravni; I/i – interincizalni ugao

rapija je prosečno trajala 15,5 meseci u grupi Herbst, a oko 20 meseci u grupi aktivator.

Etički komitet Stomatološkog fakulteta u Beogradu dao je saglasnost za ovo istraživanje 2005. godine.

rincizalni ugao); odnos molara 46–16 (rastojanje između vrha meziobukalne kvržice gornjeg i bukalne brazde donjeg prvog stalnog molara u sagitalnoj ravni na okluzalnoj liniji – određuje okluziju po Angle-u); incizalni stepenik (rastojanje

od incizalne ivice gornjeg sekutića do vestibularne površine donjeg), i incizalni preklop (interincizalno rastojanje u vertikalnom pravcu).

Dobijeni rezultati statistički su obrađeni primenom kompjuterskog programa Excel. Za sve parametre izračunate su prosečne vrednosti ( $\bar{x}$ ) i standardne devijacije (SD). Student-ovim *t*-testom određivano je da li postoje statistički značajne razlike u vrednostima merenih parametara na početku i kraju terapije u obe ispitivane grupe. Značajnost dobijenih promena ( $\Delta$ ) između dve grupe na početku i kraju terapije testirana je primenom Wilcoxon-ovog testa.

## Rezultati

Rezultati statističke analize prikazani su u tabeli 1. Tokom terapije nastupile su statistički visokoznačajne promene u inklinaciji gornjih i donjih sekutića (retroinklinacija gornjih i proklinacija donjih inciziva). U grupi bolesnika lečenih Herbst aparatom, nagib gornjih sekutića promenjen je za prosečno 9°, a donjih sekutića oko 7°. U grupi bolesnika lečenih aktivatorom inklinacija sekutića, takođe, značajno se promenila, ali u manjem iznosu. Wilcoxon-ovom analizom ustanovljeno je da su ove promene statistički izraženije ( $p < 0,001$ ) u grupi bolesnika lečenih Herbst aparatom.

vrste funkcionalnih aparata: jednog fiksiranog za zube (Herbst aparat), i drugog pokretnog (aktivator prema Andresen-u). Smatra se da su fiksni ortodontski aparati generalno efikasniji u terapiji malokluzija<sup>7,8</sup>, jer za njihovo redovno nošenje nije potrebno motivisati bolesnika budući da je aparat fiksiran na zubima i deluje 24 časa, što nije slučaj sa pokretnim aparatima. Bitan faktor za uspeh lečenja malokluzije klase II odeljenja I modifikacijom rasta je i izbor vremena za otpočinjanje terapije<sup>6,9</sup>. Najpovoljniji period za korekciju anomalije je u toku pubertetskog skoka rasta kada se pored dentoalveolarnih očekuju i skeletne promene, dok su u postpubertetskom periodu rezultati lečenja mnogo neizvesniji, naročito kod jače izraženih nepravilnosti (ugao ANB veći od 9°). Zbog toga, kod odraslih osoba, terapija malokluzije klase II/1 često se sprovodi ortodontskom kamuflažom same anomalije, najčešće uz ekstakcije prvih premolara u gornjoj i drugih premolara u donjoj vilici<sup>5</sup>. Na ovaj način, postižu se samo bolji okluzalni odnosi u smislu korekcije incizalnog stepenika, ali bez skeletnih promena. Kod bolesnika sa jako izraženom anomalijom pribegava se ortognatskoj hirurgiji koja jedina obezbeđuje dobar, kako okluzalni, tako i estetski rezultat.

U ovo istraživanje bilo je uključeno 50 bolesnika u mladem odraslom dobu, kod kojih anomalija nije korigovana

**Tabela 1**  
**Usporedna analiza efikasnosti Herbst aparata i aktivatora u lečenju malokluzije klase II/1 kod osoba u postpubertetskom uzrastu**

Parametar	Herbst aparat ( $\bar{x} \pm SD$ )		Aktivator ( $\bar{x} \pm SD$ )	
	Pre terapije	Posle terapije	Pre terapije	Posle terapije
I/SpP (°)	58,50 ± 7,01	67,56 ± 4,94***	60,56 ± 5,12	64,81 ± 4,75***, †
i/MP (°)	95,29 ± 5,30	102,10 ± 7,97***	96,98 ± 5,94	98,35 ± 5,48*, †
I/i (°)	120,37 ± 7,99	123,32 ± 9,84	119,42 ± 8,02	122,29 ± 6,70***
Odnos molara 46-16 (mm)	4,04 ± 1,17	0,67 ± 0,44***	3,82 ± 1,03	2,96 ± 1,05**, †
Inc. stepenik (mm)	11,16 ± 2,47	3,81 ± 0,76***	9,34 ± 2,23	6,76 ± 2,06***, †
Inc. preklop (mm)	3,61 ± 2,60	2,83 ± 0,87	4,00 ± 2,02	4,06 ± 1,75

I/SpP – ugao inklinacije gornjih sekutića prema maksilarnoj ravni; i/MP – ugao inklinacije donjih sekutića prema mandibularnoj ravni; I/i – interincizalni ugao

\*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$  u odnosu na vrednosti pre terapije (*t*-test)

†  $p < 0,001$  u odnosu na vrednosti dobijene Herbst aparatom (Wilcoxon-ov test)

Interincizalni ugao statistički se značajno promenio u grupi bolesnika lečenih aktivatorom ( $p < 0,001$ ) na kraju terapije. Međutim, do slične promene ovog parametra došlo je i u grupi Herbst, pa Wilcoxon-ovim testom nije ustanovljeno postojanje statistički značajnih razlika vezanih za dejstvo primenjenog aparata.

Odnos molara i incizalni razmak u potpunosti su korigovani na kraju lečenja u grupi koja je lečena Herbst aparatom. U grupi aktivator, iako statistički značajno različiti u odnosu na početak lečenja, ovi parametri su samo delimično korigovani na kraju lečenja.

Prema dobijenim rezultatima, nijedan od primenjenih aparata nije izazvao promene u vertikalnom preklopu sekutića na završetku lečenja.

## Diskusija

Ovo istraživanje sprovedeno je sa ciljem da se ispita efikasnost dejstva na dentoalveolarne strukture dve različite

u periodu pubertetskog skoka rasta. S obzirom na izraženost anomalije (blago do umereno izražena klasa II/1 – ugao ANB od 5° do 9°) svim bolesnicima je bila predložena terapija Herbst aparatom, ali je polovina odbila ovu vrstu lečenja iz različitih razloga (finansijski, nekomfornost aparata, strah od reakcije okoline i dr). Zbog toga, u ovoj grupi bolesnika pristupilo se terapiji pomoću najčešće korišćenog aktivatora po Andresen-u uz detaljno objašnjenje samog toka i mogućeg slabog terapijskog efekta aparata.

U grupi Herbst ispitivani parametri I/SpP i i/MP pokazali su visoku statističku značajnost ( $p < 0,001$ ), između prosečnih vrednosti rezultata pre i posle terapije. Korekcija protruzije gornjih sekutića od prosečno 9° govori u prilog efikasnosti kombinacije Herbst i fiksno aparata. *Headgear* efekat Herbst aparata na maksilu podrazumeva dentoalveolarni efekat na gornje zube, što se ogleda u distalizaciji gornjih molara i retruziji gornjih sekutića. Sile aktivacije na donju vilicu i uporište koje obuhvata i donje prve molare dovodi do ravnogernog mezijalnog pomeranja krunice i



korena ovih zuba. Rezultat je protruzija donjih frontalnih zuba, što je poželjno kod slučajeva kod kojih su oni bili retrudirani. *Headgear* efekat i velika terapijska retruzivna moć fiksnog aparata, uz dobru kontrolu vertikalnog položaja i torca sekutića, sigurno dovode do zadovoljavajućeg rezultata u inklinaciji gornjih inciziva. Povećanje protruzije donjih sekutića ukazuje na gubitak uporišta u mandibuli, usled mezijalnih sila primenjenih na zube donje vilice. Promena u vrednosti parametra odnos molara 46–16 i incizalni stepenik, pre i posle terapije pokazuju visoku statističku značajnost ( $p < 0,001$ ). Pre terapije, kod bolesnika je ustanovljen dentoalveolarni odnos molara klase II prema Angle-u sa prosečnom vrednošću 4,04 mm. Posle terapije ovaj parametar bio je u granicama normalnih vrednosti (0,67 mm), što odgovara okluziji klase I prema Angle-u. Korekcija odnosa molara nije posledica samo dentoalveolarnog pomeranja, već i skeletnih promena nastalih usled mezijalnog pomeranja donje vilice. Parametar incizalni stepenik pre terapije bio je izrazito povećan u grupi bolesnika lečenih Herbst aparatom (11,16 mm), a posle terapije bio je 3,81 mm, što je vrlo blizu normalne vrednosti (2–3 mm). Korekcija incizalnog stepenika od prosečno 7,35 mm govori u prilog efikasnosti kombinacije Herbst i fiksnog aparata. Parametar incizalni preklap nije pokazao statističku značajnost poređenjem prosečnih vrednosti pre i posle terapije, mada je pokazao tendenciju smanjenja od 3,61 mm do 2,83 mm posle terapije, što predstavlja normalnu vrednost.

U grupi aktivator ispitivani parametri I/SpP, i/MP i I/i pokazali su značajnu promenu poredeći prosečne vrednosti rezultata pre i posle terapije. Iako je smanjenje protruzije gornjih sekutića bilo statistički značajno, retruziona moć labijalnog luka aktivatora nije dala maksimalan rezultat. Naravno, i slab *headger* efekat aktivatora na gornju vilicu doprinosi ovakvom rezultatu. Povećanje protruzije donjih sekutića od svega  $1,37^\circ$  govori u prilog slabijim silama aktivatora na donji zubni niz, ali treba imati u vidu i akrilatnu zaštitu koja je prekrivala incizalnu trećinu mandibularnih sekutića sa ciljem da se izbegne labijalno naginjanje ovih zuba. Parametar I/i bio je statistički značajno povećan na kraju terapije ( $p < 0,001$ ) u ovoj grupi bolesnika, zahvaljujući promeni inklinacije gornjih i donjih sekutića.

U grupi aktivator ispitivani parametri, odnos molara 46–16 i incizalni stepenik, pokazuju statističku značajnost pre i posle terapije ( $p < 0,01$  i  $p < 0,001$ ). Parametar odnos molara 46–16 pre terapije pokazivao je dentoalveolarni odnos klase II po Angle-u sa prosečnom vrednošću 3,82 mm, a posle terapije iznosio je 2,96 mm. Ovakav nalaz pokazuje da je i po završetku lečenja zadržan dentoalveolarni odnos klase II po Angle-u. Sličan rezultat dobijen je i za vrednost incizalnog stepenika, koji je pre terapije iznosio 9,34 mm. Posle završenog lečenja prosečna vrednost ovog parametra smanjena je na 6,76 mm. Korekcija od prosečno 2,58 mm, i pored statističke značajnosti ( $p < 0,001$ ) poređenjem vrednosti pre i posle terapije, nije i klinički značajna, jer je i dalje prisutan povećan incizalni stepenik. Razlog za ovakav rezultat treba tražiti u slabijem skeletnom i dentoalveolarnom efektu terapije aktivatorom. Nepotpuna korekcija parametra I/SpP najviše ima uticaja na nedovoljnu korekciju

incizalnog stepenika. Parametar incizalni preklap se minimalno promenio nakon terapije i ta promena je bila bez statističke značajnosti.

Upoređivanjem terapijskih efekata između grupa Herbst i aktivator (Wilcoxon-ov test) utvrđeno je da su efekti terapije Herbst aparatom bili izraženiji, što ukazuje na činjenicu da je u pogledu promene inklinacije frontalnih zuba Herbst aparat bio efikasniji nego aktivator. Harvold i Vargervik<sup>14</sup> utvrdili su da aktivator, takođe, uzrokuje lingvalno naginjanje maksilarnih inciziva od 1,4 mm i labijalno naginjanje mandibularnih inciziva od 0,5 mm. Oni predlažu kompozitno ili akrilatno prekrivanje labijalnih površina donjih frontalnih zuba da bi se sprečio efekat protruzije, ali to uzrokuje problem nemogućnosti održavanja dobre higijene ove regije.

Poređenjem efekata terapije između ispitivanih grupa Herbst i aktivator za parametre odnos molara 46–16 i incizalni stepenik, utvrđena je statistički značajna razlika ( $p < 0,001$ ). Terapijski efekat Herbst aparata u korekciji okluzije prema Angle-u izražen vrednošću parametra odnos molara 46–16 bio je uspešniji od efekta terapije aktivatorom, što važi i za korekciju incizalnog stepenika. Međutim, *headgear* efekat Herbst aparata na donju vilicu često dovodi do protruzije donjih sekutića i kada ona nije potrebna<sup>7, 15–21</sup>. Protruzija je, uglavnom, rezultat gubitka uporišta u donjoj vilici, pa se ceo donji niz pomera mezijalno unutar alveolarnog dela, nezavisno od celokupnog mezijalnog pomeranja donje vilice. U ispitivanju efekata terapije aktivatorom Šćepan<sup>22</sup> navodi da su primećene promene inklinacije gornjih molara ka distalnom, dok su donji molari pretrpeli mezijalno pomeranje i navodi da je došlo do retruzije gornjih i protruzije donjih sekutića koji su zajedno usloveli smanjenje incizalnog stepenika. Slično su ustanovili i O'Brien i sar.<sup>23</sup> poredeći terapijske efekte Herbst aparata i pokretnog Twin Blok aparata za mezijalno pomeranje donje vilice. Herbst aparat bio je efikasniji u smanjenju incizalnog stepenika.

Pancherz i sar.<sup>15</sup> zaključili su da je korekcija incizalnog stepenika i sagitalnog molarnog odnosa bila kompletnija kod ispitanika tretiranih Herbst aparatom nego kod ispitanika tretiranih pokretnim Bass aparatom (modifikovani funkcionalni aparat u kombinaciji sa *headgear*-om). Razlog za ovo su veće dentalne promene u grupi Herbst (maksilarni incizivi bili su više retroklinirani, a mandibularni incizivi više proklinirani). Pancherz<sup>18</sup> je ustanovio da je više od 70% incizalnog stepenika korigovano naginjanjem inciziva. Otprilike 50% (2,5 mm) incizalnog stepenika smanjeno je lingvalnim pomeranjem maksilarnih inciziva i 22% (1,1 mm) naginjanjem mandibularnih inciziva. Bastiftici i sar.<sup>24</sup> u studiji o efektima terapije aktivatorom navode retruziju gornjih inciziva u terapijskoj grupi, poredeći je sa kontrolnom grupom. Antero-posteriorni položaj gornjih inciziva, u odnosu na referentnu NA liniju, bio je retrokliniran  $6,05 \pm 6,0^\circ$  i retrudiran  $1,81 \pm 2,04$  mm u terapijskoj grupi, dok ista merenja nisu pokazala značajne pozicione promene u kontrolnoj grupi. Položaji donjih inciziva ni u terapijskoj, ni u kontrolnoj grupi nisu pokazali statistički značajne promene. U istraživanju Voudouris i sar.<sup>11, 12</sup> na majmunima tretiranim Herbst aparatom

tima, superpozicija profilnih snimaka glave na maksilarnim implantima pokazala je da su se kod eksperimentalnih životinja gornji incizivi ekstrudirali i pomerili palatinalno. Mandibularni incizivi pomerili su se labijalno, inferiorno i nag-nuli mezijalno. Minimalno pomeranje inciziva javilo se i kod životinja u kontrolnoj netretiranoj grupi, ali je ono bilo bez statističke značajnosti.

### Zaključak

Na osnovu rezultata ovog istraživanja na uzorku postadolescenata i mladih odraslih bolesnika može se zaključiti

da se Herbst aparatom u terapiji malokluzija klase II odeljenja 1 postiže korekcija okluzije klase II prema Angle-u, korekcija incizalnog stepenika, korekcija protruzije gornjih sekutića i povećanje protruzije donjih sekutića; efekti aktivatora u terapiji malokluzija klase II odeljenja 1 su poboljšanje odnosa molara klase II prema Angle-u, ali ne i potpuna korekcija, smanjenje incizalnog stepenika i smanjenje protruzije gornjih sekutića. Poređenje terapijskih efekata Herbst aparata i aktivatora pokazalo je da je kod bolesnika u postpubertetskom periodu Herbst aparat efikasniji u korekciji dentoalveolarne malokluzije klase II odeljenja 1, nego aktivator.

### L I T E R A T U R A

1. *McNamara J.* Components of class II malocclusion in children 8 – 10 years of age. *Angle Orthod* 2002; 51: 177–202.
2. *Rakosi T, Jonas I, Graber T.* Orthodontic diagnosis. George Thieme Verlag: Stuttgart – New York; 1993.
3. *Marković M.* Orthodontics. Belgrade: Serbian Orthodontic Society; 1982. (Serbian).
4. *Bishara S, Jakobsen J, Vorhies B, Bayati P.* Changes in dentofacial structures in untreated Class II division 1 and normal subjects: a longitudinal study. *Angle Orthod* 1997; 1: 55–66.
5. *Bishara S, Cummins D, Zaber A.* Treatment and posttreatment changes in patients with Class II, division 1 malocclusion after extraction and nonextraction treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1997; 111: 18–27.
6. *Von Bremen J, Bock N, Ruf S.* Is Herbst-multibracket appliance treatment more efficient in adolescents than in adults? *Angle Orthod* 2009; 79(1): 173–7.
7. *Pancherz H, Ruf S.* The herbst appliance: research – based updated clinical possibilities. *World J Orthod* 2000; 1(1): 17–31.
8. *Bock N, Pancherz H.* Herbst treatment of Class II division 1 malocclusions in retrognathic and prognathic facial types. *Angle Orthod* 2006; 76(6): 930–41.
9. *Weiss J, Eiser H.* Psychological timing of orthodontic treatment. *Am J Orthod* 1977; 72: 198–204.
10. *Konik M, Pancherz H, Hansen K.* The mechanism of Class II correction in late Herbst treatment. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1997; 112: 87–91.
11. *Voudouris C, Woodside G, Kufinec M.* Condyle-fossa modifications and muscle interactions during Herbst treatment. Part 1. New technological methods. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2003; 123(6): 604–13.
12. *Voudouris J, Woodside D, Altuna G, Angelopoulos G, Bourque P, Lacouture C et al.* Condyle-fossa modifications and muscle interactions during Herbst treatment. Part 2. Results and conclusions. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2003; 124(1): 13–29.
13. *McNamara J.* Neuromuscular and skeletal adaptation to altered function in orofacial region. *Am J Orthod* 1973; 64: 588–606.
14. *Harvold E, Vargervik K.* Morphogenetic response to activator treatment. *Am J Orthod* 1971; 60: 478–90.
15. *Pancherz H, Malmgren O, Haag U.* Class II correction in Herbst and Bass therapy. *Eur J Orthod* 1989; 11: 17–30.
16. *Pancherz H.* The mechanism of class II correction in Herbst appliance treatment. A cephalometric investigation. *Am J Orthod* 1982; 82: 104–13.
17. *Pancherz H.* The effects, limitations, and long-term dentofacial adaptations to treatment with the Herbst appliance. *Semin Orthod* 1997; 3(4): 232–43.
18. *Pancherz H.* The Herbst appliance. Barcelona: Editorial Anguillam; 1995.
19. *Pancherz H.* The effect of continuous bite jumping on the dentofacial complex: a follow-up study after Herbst appliance treatment of Class II malocclusions. *Eur J Orthod* 1981; 3: 49–60.
20. *Pancherz H, Ruf S, Erbe C, Hansen K.* The mechanism of class II correction in surgical orthodontic treatment of adult class II. Division 1 malocclusion. *Angle Orthod* 2004; 74: 800–9.
21. *Pancherz H, Anebus-Pancherz M.* The headgear effect of the Herbst appliance: a cephalometric long-term study. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 1993; 103(6): 510–20.
22. *Šćepan I.* Treatment effects of Class II malocclusion by functional appliances [dissertation]. Belgrade: School of Dentistry, University of Belgrade; 1997. (Serbian)
23. *O'Brien K, Wright J, Conboy F, Appelbe P, Davies L, Connolly I, et al.* Effectiveness of treatment for class II malocclusion with the Herbst or twin-block appliances: a randomized, controlled trial. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2003; 124(2): 128–37.
24. *Bastiftići A, Uysal T, Büyükerkmen A, San Z.* The effects of activator treatment on the craniofacial structures of class II/1 patients. *Eur J Orthod* 2003; 25(1): 87–94.

Rad primljen 28. V 2009.

Revidiran 9. VII 2009.

Prihvaćen 12. VIII 2009.



## Sudskomedicinski aspekti operativnih povreda žučnih vodova

### Forensic aspects of operative bile ducts injuries

Radoje Čolović

Klinički centar Srbije, Institut za bolesti digestivnog trakta, Prva hirurška klinika,  
Beograd, Srbija

#### Ključne reči:

žučni putevi, intrahepatički; povrede; intraoperativne komplikacije; medicina, sudska.

#### Key words:

bile ducts, intrahepatic; wounds and injuries; intraoperative complications; forensic medicine.

#### Uvod

Operativne povrede žučnih vodova zbog vrlo čestih dugoročnih posledica, pa i fatalnih komplikacija, decenijama su smatrane najvećom katastrofom koja se tokom operacije može desiti bolesniku, ali i hirurgu. Iako to danas nije tako, operativne povrede žučnih vodova su veoma ozbiljne, teško rešive, a, ponekad, skoro nerešive greške hirurga. Zato, kad god operiše u „zoni rizika” hirurg mora biti svestan njenih potencijalno teških posledica. Operativne povrede žučnih vodova dešavaju se i najboljim hirurzima. Do njih najčešće dolazi kod operacije zbog kamena u žučnoj kesi, ali i kod drugih operacija u toj regiji, resekcija jetre, operacija ehinokokusa, zbrinjavanja povreda jetre i sl.<sup>1,2</sup>

Učestalost povređivanja žučnih vodova kod otvorene operacije iznosi od 0,125%, do 0,2%, pa čak i do 0,3% od ukupnog broja operisanih<sup>1-5</sup>. Kod laparoscopske holecistektomije povrede su 2–3 puta češće, nego kod otvorene operacije i javljaju se kod 0,3% do 1% holecistektomija<sup>6,7</sup>.

Ako se zna da se u SAD godišnje izvrši oko 600 000 holecistektomija, dobija se prava slika o veličini problema<sup>1</sup>. Tačnih podataka o broju holecistektomija kod nas nema, ali se na osnovu podataka Fonda za zdravstveno osiguranje za 2005. i 2006. godinu taj broj može proceniti na nešto više od 13 000 operacija godišnje. Procenjeno je da broj od 49 bolesnika sa laparoscopskim povredama žučnih vodova lečenih u našoj ustanovi verovatno odgovara broju od 8 do 10 000 operisanih<sup>8</sup>. Prema podacima iz Kliničkog centra u Novom Sadu, sedam ozbiljnih povreda glavnog žučnog voda dolazi na 1 740 laparoscopskih holecistektomija, što odgovara incidenciji od 0,4%<sup>9</sup>.

Dok su operativne povrede žučnih vodova u zapadnim zemljama uglavnom predmet sporova oko materijalne kompenzacije bolesnika, odnosno porodice, pri čemu neke zemlje, kao npr. Holandija, uglavnom ili odbijaju ili dodeljuju ni-

ske svote, sudovi u SAD dodeljuju prosečne svote od 214 000 dolara<sup>10,11</sup>. Danas se oko 80% tužbi za materijalnu kompenzaciju zbog greške hirurga u SAD odnosi na povrede žučnih vodova, za koje se poslednjih godina zahtevaju višemilionske dolarske sume.

U Srbiji, pitanje osiguranja lekara pa, prema tome, i hirurga od tzv. „rdave lekarske prakse” (*malpractice*), tj. grešaka u radu, potpuno je neregulisano i, za sada, nema ni ozbiljnijih inicijativa da se ono reši. Iz iskustva se zna da se bar iza nekih krivičnih prijava protiv hirurga skrivaju zahtevi za materijalnom kompenzacijom koja će uslediti nakon uspešno završenog krivičnog postupka, za sada, uglavnom, prema bolnicama u kojima se lekarska greška desila.

U zakonodavstvu Republike Srbije operativne povrede žučnih vodova tretiraju se kao krivično delo i broj krivičnih prijava i sudskih postupaka je u porastu.

U krivičnom zakoniku Republike Srbije dva člana odnose se na ovaj tip greške hirurga<sup>12-14</sup>.

Tzv. „Nesavesno pružanje lekarske pomoći” regulisano je članom 251. Krivičnog zakonika Republike Srbije u kome se kaže:

stav 1. „Lekar koji pri pružanju lekarske pomoći primeni očigledno nepodobno sredstvo ... ili uopšte očigledno nesavesno postupa i time prouzrokuje pogoršanje zdravstvenog stanja nekog lica, kazniće se zatvorom od tri meseca do tri godine.“

stav 3. „Ako je delo iz st. 1. ... ovog člana učinjeno iz nehata, učinilac će se kazniti novčanom kaznom ili zatvorom do jedne godine.“

Drugi član, 259, odnosi se na tzv. „Teška dela protiv zdravlja ljudi” u kome se kaže:

1. „Ako usled dela iz čl. 251. stava 1 ... ovog zakonika, neko lice bude teško telesno povređeno ili mu zdravlje bude teško narušeno, učinilac će se kazniti zatvorom od jedne do osam godina.“

2. „Ako je usled dela iz čl. 251. stava 1... ovog zakonika nastupila smrt jednog ili više lica, učinilac će se kazniti zatvorom od dve do dvanaest godina.“

3. „Ako usled dela iz čl. 251. stava 3... ovog zakonika neko lice bude teško telesno povređeno ili mu zdravlje bude teško narušeno, učinilac će se kazniti zatvorom do tri godine.“

4. „Ako je usled dela iz čl. 251. stava 3 ... ovog zakonika nastupila smrt, učinilac će se kazniti zatvorom od jedne do osam godina.“

Nema sumnje da se ova greška dešava iz nehata (stav 3 člana 251) (naime, ne može se ni zamisliti da bi hirurrg operativnu povredu žučnog voda mogao namerno napraviti) za koje zakon predviđa blažu kaznu. Zato, ne samo za bolesnika, već i za hirurga koji je načinio ovu povredu, od najveće važnosti je da ona ne dovede do teškog oštećenja zdravlja ili smrtnog ishoda, kada više ne može ostati u okviru člana 251, stav 3 Krivičnog zakonika, već potpada pod član 259 koji propisuje neuporedivo oštrije i to, isključivo, zatvorske kazne.

Sudski sporovi koji se odnose na lekarske, pa, prema tome, i na greške hirurga, posebno one teške, sve češće dolaze pred sudsko-medicinske odbore pri medicinskim fakultetima koje čine vodeći nastavnici i specijalisti, pa je isključena svaka mogućnost „podešavanja” mišljenja radi eventualnog umanjena odgovornosti<sup>15</sup>. S druge strane, i sudovi za sudske veštake angažuju kvalitetne lekare specijaliste.

### **Olakšavajuće okolnosti?**

Operativne povrede žučnog voda ne mogu se adekvatno braniti. Teško je naći olakšavajuće okolnosti, jer je obično u pitanju mlada, vitka osoba ili drugi bolesnik pogodan za operaciju. Patološke promene često su minimalne. Operacije na žučnim vodovima ne moraju da se rade posle radnog vremena jer se uz antibiotike, analgetike i rehidraciju, praktično, uvek mogu bezbedno odložiti za naredni dan kada su uslovi za operaciju neuporedivo bolji, pošto je cela ustanova u funkciji, lekarska i sestrińska ekipa i ekipe pomoćnog osoblja su kompletne, a dostupna je i konsultacija sa iskusnijim hirurzima, radiolozima i dr. Hirurški važne anatomske varijacije žučnih vodova mogu se blagovremeno dijagnostikovati operativnom holangiografijom koja je danas u radno vreme dostupna u većini naših bolnica. Za sva, pa i najteža, patološka stanja postoji odgovarajuće rešenje. Kod laparoscopske tehnike, hirurrg može blagovremeno izvršiti konverziju u otvorenu operaciju. Kod klasične operacije može se uraditi holecistostomija, a, u krajnjem slučaju, može se odustati od izvođenja holecistektomije i bolesnik uputiti u hiruršku ustanovu višeg ranga. Prema tome, hirurški opasne anatomske varijacije žučnih vodova i težak lokalni nalaz mogu, eventualno, poslužiti kao objašnjenje, ali ne i kao opravdanje za operativnu povredu žučnih vodova.

### **Otežavajuće okolnosti**

Osim što je hirurrg odgovoran za operativnu povredu žučnog voda, može postojati i čitav niz otežavajućih okolnosti. Tako npr, hirurrg je dodatno odgovoran kad povreda nije

dijagnostikovana tokom operacije (holangiografijom, utvrđivanjem uzroka isticanja žuči u operativno polje i operativnom eksploracijom, itd), ili bar rano posle operacije na bazi ultrasonografije (kolekcija tečnosti oko jetre i u truhu), laboratorijskih nalaza (porast bilirubina, alkalne fosfataze, gamma-GT), isticanja žuči na dren, febrilnosti nejasnog porekla, neobjašnjivo teškog oporavka bolesnika, u sumnjivim slučajevima na osnovu MRCP ili ERCP i konsultacijom sa drugim stručnjacima.

Odgovornost zbog nepreduzimanja blagovremenih mera za lečenje i umanjene posledica nastaje i zbog odlaganja adekvatnog lečenja čiji je uzrok često u neosnovanom optimizmu hirurga da će se bolesnik nekako „izvući” ili „izboriti”. Često puta hirurrg nije ni sposoban da se suoči sa nastalim problemom, zbog čega neblagovremeno traži ili čak odbija konsultativnu pomoć, a, ponekad, sopstvene interese, ugled i položaj stavlja iznad interesa bolesnika.

Otežavajuće okolnosti postoje i kad se, uz to, vrši zloupotreba medicinske dokumentacije, kad se pokušava prikrivanje povrede što, po pravilu, dovodi do daljih komplikacija, pa, čak, i do letalnog ishoda, kad isti hirurrg ponavljano čini povrede žučnih vodova i koji, radi prikrivanja uvida u učestalost povređivanja, često vrši disperziju bolesnika u više ustanova, kad ne saraduje u saniranju posledica, a posebno kad ima loš odnos prema bolesniku i porodici.

Posebno je važno ukazati na odgovornost zbog nemarnog vođenja ili zloupotrebe medicinske dokumentacije. U istorijama bolesti takvih bolesnika često nedostaju operativni nalazi ili postoji više operativnih nalaza koje su pisali operator i asistenti, a koji se međusobno dosta razlikuju. Nije retko ni prepravljavanje, niti uklanjanje već napisanih operativnih nalaza, uklanjanje iz istorije bolesti, anesteziološke, temperaturne i šok liste, postoperativnog dekurzusa i/ili njegovo „prilagodavanje”. Često ne postoje odluke o reoperacijama i pisana saglasnost bolesnika ili članova porodice. Operativni nalaz sa reoperacije često se prilagođava. Ponekad se pokušava pribaviti lažna dokumentacija o malignitetu žučne kese ili žučnog voda, a na kraju lečenja često se vrši „prilagodavanje” otpusne liste u kojoj se povreda ne pominje ili se pominju anomalije žučnih vodova tako da samo iskusan hirurrg može zaključiti da je došlo do operativne povrede žučnog voda.

Nevođenje ili neodgovarajuće vođenje propisne medicinske dokumentacije otežava nalaženje olakšavajućih okolnosti, pošto se oni od suda mogu tumačiti kao znak neodgovarajućeg i neprofesionalnog rada ili kao pokušaj prikrivanja. Tako, pozicija hirurga može se pogoršati dodatno i odbrana otežati.

Odbijanje da se povreda prizna ili pokušaj prikrivanja povrede najčešće dovode do pogoršanja stanja bolesnika a, neretko, i do fatalnih komplikacija. Hirurrg ponekad odbija da zatraži ili, čak, da prihvati pomoć od drugih kolega i rukovodilaca što, često, rezultira izvođenjem neracionalnih reoperacija, daljim pogoršanjem, a često i letalnim ishodom. Neracionalno ponašanje hirurga prestrašenog mogućim posledicama kako po zdravlje i život bolesnika, tako i po sopstvenu karijeru i položaj, mora se prekinuti. Prema tome, neposredni i viši rukovodioci, čije su obaveze obično dobro regulisane pravilni-

cima o sistematizaciji, postaju saodgovorni od momenta saznanja za operativnu povredu žučnog voda, ukoliko ne preduzmu odlučne korake da se, u što je moguće većoj meri, saniraju njene posledice, a, pre svega, da se spasi život bolesnika.

### Zaključak

Operativna povreda žučnih vodova može nastati kod svakog bolesnika i svakom hirurgu u toku holecistektomije i/ili nekih drugih operacija u toj regiji. Ukoliko se povreda blagovremeno prepozna i na odgovarajući način tretira, ona se može sa uspehom držati u okviru člana 251 stava 3. Krivičnog zakonika Republike Srbije, kao oštećenje učinjeno iz nehata. Blagovremene i ispravno preduzete mere za saniranje

posledica nisu samo od velike važnosti za bolesnika, nego i za hirurga. Propust da se povreda blagovremeno dijagnostikuje i ispravno tretira rezultira teškim posledicama po zdravlje ili dovodi do smrtnog ishoda, kada delo potpada pod član 259 Krivičnog zakonika koji predviđa isključivo višegodišnje zatvorske kazne. To je još jedan od razloga da se hirurg blagovremeno suoči sa učinjenom greškom i da maksimalno saraduje u lečenju posledica i da se ne uzdržava da traži pomoć za ostvarenje tih ciljeva.

Lekarska, pa, prema tome, i hirurška udruženja morala bi preduzeti inicijativu da se osiguranje od lekarske greške (tzv. „rđave lekarske prakse – *malpractice*”) što pre reguliše i u našoj zemlji na način na koji je to rešeno u zemljama Zapadne Evrope.

### L I T E R A T U R A

1. Čolović R. Biliary tract surgery. Belgrade: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1994. (Serbian)
2. Čolović R. Hazards of biliary tract surgery. In: Geržić Z, editor. Complications of digestive surgery. Belgrade: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2000. p. 437–79. (Serbian)
3. Bilanović D. Retrospective and prospective study on surgical reconstruction of benign stenosis and injuries of biliary ducts: risk factors and prognosis [dissertation]. Belgrade: School of Medicine; 1991. (Serbian)
4. Roslyn JJ, Pimms GS, Hughes EF. Open cholecystectomy: a contemporary analysis of 42 474 patients. *Ann Surg* 1993; 218: 129–37.
5. Strasberg SM, Hertl M, Soper NJ. An analysis of the problem of biliary injury during laparoscopic cholecystectomy. *J Am Coll Surg* 1995; 180(1): 101–25.
6. Olsen D. Bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy. *Surg Endosc* 1997; 11(2): 133–8.
7. McMahon AJ, Fullarton G, Baxter JN, O'Dwyer PJ. Bile duct injury and bile leakage in laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1995; 82(3): 307–13.
8. Matić S. Surgical injuries of biliary ducts during laparoscopic cholecystectomy [dissertation]. Belgrade: School of Medicine; 2007. (Serbian)
9. Cvijanović R. Complications of cholecystectomy. Inaugural lecture in the Academy of Medical Science, Serbian Medical Society on November 13, 2006. (Serbian)
10. Reuver P, Wind J, Cremers J, Busch O, Gulik T, Gouma D. Litigation after laparoscopic cholecystectomy: an evaluation of the dutch arbitration system for medical malpractice. *J Am Coll Surg* 2008; 206(2): 328–34.
11. Carroll B, Birth M, Philips E. Common bile duct injuries during laparoscopic cholecystectomy that result litigation. *Surg Endosc* 1997; 12: 310–14.
12. Criminal Statute. Official Gazette of the Republic of Serbia No 85/2005, 88/2005 i 107/2005. (Serbian)
13. Lazarević Lj. Comment on the Criminal Statute of the Republic of Serbia. Belgrade: Savremena administracija; 2006. pp. 661–5; 679–80. (Serbian)
14. Stojanović Z. Comment on the Criminal Statute of the Republic of Serbia. Belgrade: Savremena administracija; 2006. pp. 582–6; 597–8. (Serbian)
15. Regulations on forensic medicine. Belgrade: School of Medicine; 2000. (Serbian)

Rad primljen 09. XII 2008.  
Prihvaćen 25. XI 2009.



## Reviziona artroplastika kuka Waldemar Link *custom* totalnom endoprotezom

### Revision hip arthroplasty by Waldemar Link custom-made total hip prosthesis

Ivica Medenica, Milan Luković, Dragan Radoičić

Vojnomedicinska akademija, Klinika za ortopediju i traumatologiju, Beograd, Srbija

#### Apstrakt

**Uvod.** Broj revizionih artoplastika zgloba kuka u stalnom je porastu. Posebno kompleksan problem kod revizionih artoplastika kuka predstavlja ekstenzivni gubitak koštane mase i pelvični diskontinuitet koji zahteva rekonstrukciju. **Prikaz bolesnika.** U radu je prikazana pedesetogodišnja bolesnica kojoj je pre deset godina urađena totalna cementna artroplastika levog zgloba kuka. Godinu dana nakon primarne operacije bolesnica je otežano hodala bez oslonca na levu nogu. S vremenom, tegobe su se intenzivirale i u poslednjih pet godina zbog izraženih bolova i potpuno limitiranih pokreta u levom kuku bolesnica nije hodala. Radiografski, konstatovali smo labavost femoralne komponente, gubitak koštanog masiva proksimalnog femura, protruziju acetabuluma i posledični pelvični diskontinuitet. Klinički, registrovan je potpuno afunkcionalan levi zglob kuka (*Harris hip* skor = 7,1). Odlučili smo se za reartroplastiku *custom-made* Waldemar Link totalnom protezom kuka sa acetabularnim antiprotruzionim kavezom i nadoknadom koštanog defekta graftom iz koštane banke. Godinu dana nakon operacije konstatovali smo kliničko poboljšanje *Harris hip* skora – 87,8. Radiografski, utvrđeno je da postoji stabilnost implantiranih komponenti proteze, kao i potpuna integracija grafta i koštano premošćenje pelvičnog diskontinuiteta. **Zaključak.** Pelvični diskontinuitet i gubitak koštanog masiva proksimalnog femura izazovan je i kompleksan entitet. Standardne proteze ne mogu da obezbede adekvatnu fiksaciju i stabilnost kuka. Pristup primenom *custom-made* proteza (po meri bolesnika) i alograft nadoknadom koštanog defekta predstavlja dobar metod u revizionoj hirurgiji neuspešnih artoplastika kuka sa ekstenzivnim koštanim defektima.

#### Ključne reči:

artroplastika kuka; reoperacija; ortopedске procedure; lečenje, ishod.

#### Abstract

**Background.** The number of patients undergoing hip arthroplasty revision is constantly growing. Especially, complex problem is extensive loss of bone stock and pelvic discontinuity that requires reconstruction. **Case report.** The paper presented a 50-year old patient, who ten years ago underwent a total cement arthroplasty of the left hip. A year after the primary operation the patient had difficulties in walking without crutches. Problems intensified in the last five years, the patient had severe pain, totally limited movement in the left hip and could not walk at all. Radiographically, we found loose femoral component, massive loss of bone stock of proximal femur, acetabular protrusion and a consequent pelvic discontinuity. Clinically, a completely dysfunctional left hip joint was registered (*Harris hip* score – 7.1). We performed total rearthroplasty by a custom-made Waldemar Link total hip prosthesis with acetabular antiprotrusion cage and compensation of bone defects with a graft from the bone bank. A year after the operation, we found clinically an extreme improvement in *Harris hip* score – 87.8. Radiographically, we found stability of implanted components, a complete graft integration and bone bridging across the site of pelvic discontinuity. **Conclusion.** Pelvic discontinuity and massive loss of proximal femoral bone stock is a challenging and complex entity. Conventional prostheses cannot provide an adequate fixation and stability of the hip. Application of custom-made prosthesis (measured specifically for a patient) and additional allografting bone defects is a good method in revision surgery after unsuccessful hip arthroplasty with extensive bone defects.

#### Key words:

arthroplasty, replacement, hip; reoperation; orthopedic procedures; treatment outcome.

#### Uvod

Napredak tehnologije implantata i hirurške tehnike u poslednje dve decenije značajno je pomerio starosnu granicu,

proširio indikaciono područje za artroplastiku kuka i doveo do porasta njihovog broja. Istovremeno, značajan je i porast broja reartroplastičnih procedura. Posebno složeni i izazovni problemi u takvim postupcima su pelvični diskontinuitet i



gubitak koštane mase proksimalnog femura. Brojni faktori mogu dovesti do gubitka koštane mase. To su osteoliza, naprezanje sa adaptivnom remodelacijom kostiju, infekcije, periprotetski prelomi i prethodne revizionne intervencije<sup>1-5</sup>. Prethodni višestruki neuspeli rekonstruktivni postupci sa umetanjem i uklanjanjem implantata značajno narušavaju integritet kosti<sup>6-8</sup>. Danas dostupne mogućnosti za reartroplastiku kuka su standardne endoproteze sa revizionim drškama i acetabularne komponente, sa ili bez impakcionog alografitinga, resekcione artroplastike i endomodularne *custom-made* (po meri bolesnika) megaproteze<sup>2, 7-10</sup>. Delotvornost modularne protetske zamene (tzv. megaproteze) najviše je istraživana kod bolesnika sa koštanim defektima u regiji karlice i proksimalnog femura usled maligne bolesti<sup>11-17</sup>. Međutim, malo je radova koji obrađuju izbor megaproteza za lečenje neneoplastičkih stanja.

Zbog potencijalnog ranog neuspeha i teških komplikacija, korišćenje ovog tipa implantata obično je rezervisano za starije i sedentarne bolesnike<sup>18-26</sup>. Kod prikazane pedesetogodišnje bolesnice obim pelvičnog diskontinuiteta i proksimalnog femoralnog defekta nije pružio druge mogućnosti za restauraciju zgloba kuka, već samo ugradnja u megaprotezu.

#### Prikaz bolesnika

Kod pedesetogodišnje bolesnice pre deset godina urađena je totalna cementna artroplastika levog kuka. Godinu dana nakon primarne intervencije bolesnica je otežano hodala i nije imala oslonac na levu nogu. Vremenom su se tegobe intenzivirale, tako da u poslednjih pet godina zbog izraženih bolova i potpuno limitiranih pokreta levog kuka bolesnica nije hodala. Radiografskim pregledom nađena je labavost femoralne komponente endoproteze, gubitak koštanog masiva proksimalnog femura, protruzija acetabuluma i posledični pelvični diskontinuitet. Klinički, registrovan je afunkcionalan levi zglob kuka; po *Harris hip* skor bio je 7,1 (*Harris hip* skor vrednuje se od 0 do 100, pri čemu je rezultat < 70 označen kao jako loš). Odlučili smo se za reartroplastiku *custom-made* Waldemar Link totalnom protezom kuka sa acetabularnim antiprotruzionim kavezom i nadoknadom koštanog defekta graftom iz koštane banke.

Inicijalno, urađena je egzaktna radiografska procena protruzije acetabuluma – pelvičnog diskontinuiteta i proksimalnog femoralnog defekta. Korišćeni su klasični anteroposteriorni (AP) i lateralni radiogrami karlice levog kuka sa natkolenicom i kolenom (slika 1) i MSCT karlice sa kukovima i leve natkolenice sa kolenom (*software* DICOM). Izmerene dimenzije sa radiogramima poslate su kompaniji Waldemar Link GmbH & Co, Hamburg, radi izrade *custom-made* totalne megaproteze levog kuka, sa napomenom o izradi antiprotruzionog kaveza. Budući da smo pelvični diskontinuitet supklasifikovali u skladu sa Klasifikacijom acetabularne koštane deficijencije Američke akademije ortopedskih hirurga kao tip IV-b, bila je neophodna izrada antiprotruzionog acetabularnog kaveza sa pločicama za fiksaciju i rekonstrukciju prednjeg i zadnjeg nosača. U izradi femoralne drške osim egzaktno izrade po specifikacijama, nismo imali posebnih zahteva.



**Sl. 1 – Preoperativni lateralni radiogram levog kuka prikazane bolesnice – evidentan proksimalni femoralni defekt, znaci labavljenja femoralnog stema, protruzija acetabuluma**

Zbog neophodnosti što potpunijeg prikaza odlučili smo se za triradijantni ekstenzilni pristup. Po pristupu levom kuku urađena je preoperativna procena proksimalnog femoralnog defekta. Nađena je labavost femoralne drške prethodne endoproteze, protruzija i izraženo habanje acetabularne komponente. Nađen je defekt acetabuluma sa pelvičnim diskontinuitetom koji se pruža duž prednjeg i zadnjeg nosača acetabuluma. Odstranjeni su razlabavljeni implantati, fibrozno tkivo i ostaci cementa. Uzeti su brisevi femoralnog kanala i acetabuluma. Brisevi su bili sterilni. Nadoknada pelvičnog defekta urađena je primenom smrznutog grafta od dve femoralne glave iz koštane banke Klinike za ortopediju i traumatologiju VMA. Ugrađena su dva veća solidna grafta, nekoliko manjih grefona i morselizovan ostatak glava. Rekonstrukciju acetabuluma i učvršćenje grafta dovršili smo ugradnjom *custom-made* antiprotruzionog kaveza sa dve ploče za fiksaciju prednjeg i zadnjeg nosača. Dobijena je mehanički izuzetno stabilna konstrukcija. U rekonstrukciji nije korišćen dodatni metilmetakrilat. Smatramo da je koštano premošćenje pelvičnog diskontinuiteta, iako nosi rizik od nezarastanja, daleko čvršće i dugotrajnije rešenje od upotrebe koštanog cementa za fiksaciju proteze. Proksimalni femoralni defekt je u celini zamenjen femoralnom *custom-made* megaprotezom, koja je distalno fiksirana koštanim cementom. Po repoziciji, dobijen je stabilan zglob kuka i jednaka dužina ekstremiteta. Tokom intervencije nije bilo komplikacija, kao ni u postoperativnom periodu.

Kako bolesnica nije hodala pet godina, sa posebnom pažnjom sproveden je postoperativni rehabilitacioni postupak uz dozvoljen oslonac na levu nogu. Nakon dve nedelje hoda sa dve štace i jedne nedelje hoda sa jednom, bolesnica se u daljem toku kretala bez pomagala i bila je bez bolova. Na redovnoj kontroli tri meseca nakon operacije ponovo je

procenjen *Harris hip* skor i konstatovano je izuzetno veliko poboljšanje – 87,8 .

Devet meseci nakon reartroplastike radiografski je konstatovano definitivno zarastanje, potpuna pregradnja i integracija grafta, kao i potpuno premoštavanje pelvičnog diskontinuiteta (slika 2).



Sl. 2 – Anetro-posteriorni (AP) radiogram levog kuka sa natkolenicom šest meseci nakon intervencije

### Diskusija

Upotrebu prostih antiprotruzionih kaveza u lečenju pelvičnog diskontinuiteta prikazivali su Roson i Schatzker<sup>27</sup> i Possai i sar.<sup>28</sup> kod po jednog bolesnika. Garbus i sar.<sup>29</sup> prikazali su seriju od nekoliko bolesnika sa upotrebom masivnih pelvičnih alografta gde je kod određenog broja bolesnika konstatovan pelvični diskontinuitet. Radovi ovih autora pokazali su da je zaštita konstrukcije antiprotruzionim acetabularnim kavezom u korelaciji sa uspehom reartroplastike. Međutim, upotreba samo kaveza nije u svim slučajevima dovela i do definitivnog izlečenja. Značajno bolji rezultati dobijeni su pri upotrebi kombinacije rekonstrukcionih pločica i bescementnih acetabuluma. Mi smo upravo upotreбили kom-

binaciju dobrih osobina antiprotruzionog kaveza i anatomski dizajniranih ploča integriranih sa antiprotruzionim kavezom za rekonstrukciju prednjeg i zadnjeg nosača, kao i fiksaciju alografta. Dobili smo brzu restituciju pelvičnog diskontinuiteta i izuzetno kliničko poboljšanje.

Smatramo da su vodeći principi za lečenje pelvičnog diskontinuiteta uočavanje problema, stabilizacija ili efektivno premošćavanje diskontinuiteta, koštani grafting na mestu defekta, lečenje koštanih defekata na ostalim mestima, i postavljanje stabilnog acetabularnog implantata. Plan rekonstrukcije treba individualizovati i prilagoditi stepenu koštanog defekta egzaktno procenjenog na preoperativnim AP i lateralnim *Judet* radiogramima i snimcima kompjuterizovane tomografije. Za uspešno lečenje pelvičnog diskontinuiteta, hirurrg mora da obezbedi inicijalnu stabilnost acetabuluma, da uspostavi uslove za dugoročnu stabilnost, stabilizuje pelvični diskontinuitet i uspostavi uslove za povoljan ishod lečenja. S druge strane, u nadoknadi proksimalnog femoralnog defekta danas modularnost nove generacije megaproteza dozvoljava fleksibilnost pri intraoperativnom određivanju resekcije proksimalnog femura, a *porous-coated* proksimalna površina promovise koštanu integraciju sa eventualno primenjenim alograftom. Neophodno je uraditi preciznu preoperativnu radiografsku pripremu radi utvrđivanja valjane dužine i prečnika drške.

Moguće ozbiljne komplikacije koje prate sve ekstenzivne rekonstruktivne operacije u regiji kuka su rekurentne dislokacije, povrede *n. ischiadicus* i duboke infekcije. One se mogu uspešno izbeći poboljšanjima u hirurškoj tehnici, tehnologiji i pravom izboru implantata, kao i potpunim razumevanjem problema pelvičnog diskontinuiteta i proksimalnog femoralnog defekta. Poštovanje navedenih principa, svakako, omogućuje bolesniku uspešnu i dugotrajnu rekonstrukciju zgloba i restituciju funkcije.

### Zaključak

Pelvični diskontinuitet i gubitak koštanog masiva proksimalnog femura izazovan je i kompleksan entitet. Standardne proteze ne mogu da obezbede adekvatnu fiksaciju i stabilnost kuka. Pristup primenom *custom-made* proteza (po meri bolesnika) i alograft nadoknadom koštanog defekta predstavlja dobar metod u revizionoj hirurrgiji neuspešnih artroplastika kuka sa ekstenzivnim koštanim defektima.

### L I T E R A T U R A

1. *Parnizj J, Tarity D, Slenker N, Wade F, Trappler R, William J.* Proximal femoral replacement in patients with non-neoplastic conditions, Hozack and Franklin H. Sim. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 1036–43.
2. *Gross AE, Allan DG, Leitch KK, Hutchison CR.* Proximal femoral allografts for reconstruction of bone stock in revision arthroplasty of the hip. *Instr Course Lect* 1996; 45: 143–7.
3. *Roberson JR.* Proximal femoral bone loss after total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 1992; 232: 291–302.
4. *Rubash HE, Sinha RK, Shanbhag AS, Kim SY.* Pathogenesis of bone loss after total hip arthroplasty. *Orthop Clin North Am* 1998; 29: 173–86.
5. *Berry DJ, Chandler HP, Reilly DT.* The use of bone allografts in two-stage reconstruction after failure of hip replacements due to infection. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 1460–8.
6. *Emerson RH Jr, Malinin TI, Cuellar AD, Head WC, Peters PC.* Cortical strut allografts in the reconstruction of the femur in revision total hip arthroplasty. A basic science and clinical study. *Clin Orthop Relat Res* 1992; 285: 35–44.
7. *Chandler HP.* Reconstruction of major segmental loss of the proximal femur in revision total hip replacement. *Orthopedics* 1997; 20: 801–3.
8. *Gie GA, Linder L, Ling RS, Simon JP, Slooff TJ, Timperley AJ.* Impacted cancellous allografts and cement for revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75: 14–21.

9. *Haentjens P, De Boeck H, Opdecam P.* Proximal femoral replacement prosthesis for salvage of failed hip arthroplasty: complications in a 2-11 year follow-up study in 19 elderly patients. *Acta Orthop Scand* 1996; 67: 37-42.
10. *Malkani AL, Paise JM, Sim FH.* Proximal femoral replacement with megaprosthesis. *Instr Course Lect* 2000; 49: 141-6.
11. *Zehr RJ, Enneking WF, Scarborough MT.* Allograft-prosthesis composite versus megaprosthesis in proximal femoral reconstruction. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 322: 207-23.
12. *Morris HG, Capanna R, Del Ben M, Campanacci D.* Prosthetic reconstruction of the proximal femur after resection for bone tumors. *J Arthroplasty* 1995; 10: 293-9.
13. *Ilyas I, Pant R, Kurar A, Moreau PG, Younge DA.* Modular megaprosthesis for proximal femoral tumors. *Int Orthop* 2002; 26: 170-3.
14. *Kawai A, Backus SI, Otis JC, Inoue H, Healey JH.* Gait characteristics of patients after proximal femoral replacement for malignant bone tumour. *J Bone Joint Surg Br* 2000; 82: 666-9.
15. *Lackman RD.* Proximal femoral replacement prostheses. *Semin Arthroplasty* 1994; 5: 54-9.
16. *Ogilvie CM, Wunder JS, Ferguson PC, Griffin AM, Bell RS.* Functional outcome of endoprosthesis proximal femoral replacement. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 426: 44-8.
17. *Donati D, Zavatta M, Gozzj E, Giacomini S, Campanacci L, Mercuri M.* Modular prosthetic replacement of the proximal femur after resection of a bone tumour. A long-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 2001; 83: 1156-60.
18. *Malkani AL, Settecerri JJ, Sim FH, Chao EY, Wallrichs SL.* Long-term results of proximal femoral replacement for non-neoplastic disorders. *J Bone Joint Surg Br* 1995; 77: 351-6.
19. *Pavizi J, Sim FH.* Proximal femoral replacements with megaprotheses. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 420: 169-75.
20. *Friesencke CJ, Block PA.* Pelvic Discontinuity in Revision Total Hip Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1999; 81: 1692-702.
21. *Harris WH.* Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation. *J Bone Joint Surg Am* 1969; 51: 737-55.
22. *Marbetti P, Binazzi R, Vaccari V, Girolami M, Morici F, Impalomeni C, et al.* Long-term results with cementless Fitek (or Fitemore) cups. *J Arthroplasty* 2005; 20(6): 730-7.
23. *D'Antonio JA, Capello WN, Borden LS, Bargar WL, Bierbaum BF, Boettcher WC, et al.* Classification and management of acetabular abnormalities in total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1989; 243: 126-37.
24. *Dorr LD, Wan Z.* Ten years of experience with porous acetabular components for revision surgery. *Clin Orthop* 1995; 319: 191-200.
25. *Stiehl JB.* Extensile anterior column acetabular reconstruction in revision total hip arthroplasty. *Semin Arthroplasty* 1995; 6: 60-7.
26. *Barney L, Freeman III Canale & Beaty: Campbell's operative orthopaedics.* 11th ed. Mosby 2007; 1: 84-7.
27. *Rosson J, Schatzker J.* The use of reinforcement rings to reconstruct deficient acetabula. *J Bone Joint Surg* 1992; 74-B(5): 716-20.
28. *Possai KW, Dorr LD, McPherson EJ.* Metal ring supports for deficient acetabular bone in total hip replacement. In *Instructional Course Lectures, American Academy of Orthopaedic Surgeons.* Rosemont, Illinois: American Academy of Orthopaedic Surgeons; 1996; 45: pp. 161-9.
29. *Garbuž D, Morsi E, Gross AE.* Revision of the acetabular component of a total hip arthroplasty with a massive structural allograft. Study with a minimum five-year follow-up. *J Bone Joint Surg* 1996; 78-A: 693-7.

Rad primljen 5. II 2009.

Revizija 24. III 2009.

Prihvaćen 13. VII 2009.



## Two male patients with incontinentia pigmenti

### Dva bolesnika muškog pola sa inkontinencijom pigmenti

Snežana Minić\*, Gerd EK Novotny†, Ljiljana Medenica\*, Miljana Obradović‡, Bratislav Stefanović‡, Dušan Trpinac‡

\*Clinical Center of Serbia, Institute of Dermatology, Belgrade, Serbia; †University of Düsseldorf, Medizinische Einrichtungen, Institute of Anatomy I, Düsseldorf, Germany; ‡University of Belgrade, School of Medicine, Institute of Histology and Embryology, Belgrade, Serbia

#### Abstract

**Background.** Incontinentia pigmenti (IP) is a rare, complex, X-linked genodermatosis in which skin changes are combined with defects of other organs. It appears almost exclusively in females and is usually lethal in men. It is estimated that according to the available reported cases, there have been approximately 900–1 200 affected individuals, out of which 60 males. The aim of the study was to report two additional individual male cases with IP. **Case reports.** We discovered two male patients with IP according to standard IP diagnostic criteria. The diagnosis was made by a dermatologist and confirmed by cutaneous histopathology and ultrastructural analysis. The pedigrees, karyotype analyses and routine laboratory findings were made. Two male probands were the only ones with IP in their families, with no history of miscarriages. Both probands had normal karyotype. In one proband, acrocentric chromosomes of the group D had tendency of forming associations. Histopathological and ultrastructural skin analyses revealed findings typical for IP. **Conclusion.** The detection of each male case is very valuable because of their rarity. Application of the standard diagnostic criteria is necessary for comparison and epidemiological analysis. Monitoring such probands allows a better determination of how genetic transmission occurs, and is important because of the different degrees of severity of IP.

#### Key words:

incontinentia pigmenti; male; diagnosis.

#### Apstrakt

**Uvod.** Inkontinencija pigmenti (IP) je retka, složena, X-zavisna genodermatoza kod koje su promene na koži udružene sa poremećajima drugih organa. Javlja se gotovo isključivo kod osoba ženskog pola i obično je letalna za muške fetuse. Na osnovu objavljenih slučajeva procenjuje se da postoji približno 900–1 200 obolelih osoba, od čega su 60 muškarci. Naš cilj bio je da predstavimo još dva slučaja obolelih muškaraca sa IP. **Prikaz bolesnika.** Otkrili smo dva bolesnika muškog pola sa IP prema standardnim dijagnostičkim kriterijumima za IP. Dijagnozu IP postavio je dermatolog, a potvrđena je patohistološkim i ultrastrukturnim analizama kože. Za oba bolesnika urađeni su rodoslovi, analize kariotipa i rutinske laboratorijske analize. Dva probanda muškog pola prikazana u ovom radu u svojim porodicama jedini su imali IP. U njihovim porodicama nije bilo pobačaja. Oba probanda imala su normalan kariotip. Kod jednog probanda akrocentrični hromozomi grupe D imali su tendenciju da formiraju asocijacije. Patohistološke i ultrastrukturne analize kože pokazale su tipične nalaze za IP. **Zaključak.** Prikaz svakog bolesnika muškog pola sa IP je dragocen zbog izuzetno malog broja takvih registrovanih slučajeva. Korišćenje standardnih dijagnostičkih kriterijuma važno je zbog poređenja i epidemiološke analize. Praćenje probanada i njihovih porodica važno je zbog praćenja načina genetskog prenošenja oboljenja i zbog različitog stepena izraženosti IP.

#### Ključne reči:

inkontinencija pigmenti; muškarci; dijagnoza.

#### Introduction

Incontinentia pigmenti (IP) is a rare, X-linked genodermatosis in which a gene localized on the chromosome Xq28 is responsible for IP<sup>1</sup>. The NEMO (IKBK) signaling pathway is a multi-component pathway that regulates the expression of hundreds of genes that are involved in diverse

and key cellular processes, such as cell proliferation, cell survival, immunity, and inflammation. Its mis-regulation is involved in many diseases<sup>2,3</sup>. However, failure to identify NEMO (IKBK) mutation does not rule out the diagnosis of IP<sup>4</sup>. Affected females survive because of X-chromosome dizygosity and negative selection of cells carrying the mutant X-chromosome<sup>5</sup>.

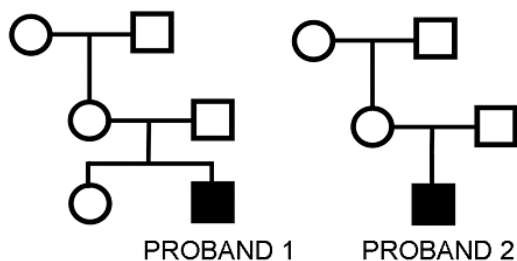


It appears almost exclusively in females and is usually lethal in men<sup>6</sup>. Survival in males is explained through the following mechanisms: 47, XXY karyotype, somatic mosaicism and/or mutations that produce a milder form of IP<sup>4</sup>.

According to the available reported cases, it is estimated that there have been approximately 900–1 200 affected individuals, out of which 60 males<sup>4</sup>. In this paper, we reported two additional single male cases with IP, hereditary X linked disease usually lethal in males.

**Case report**

From 1989 until 2005 we discovered 9 families with IP. There were only two male patients in this group. Selection of patients was carried out according to the Landy and Donnai criteria<sup>7</sup>. The study protocol was approved by the Clinical Center of Serbia (CCS) Ethics Committee. Our cases were diagnosed clinically by a dermatologist and confirmed by cutaneous histopathology and ultrastructural analyses. The pedigrees (Figure 1), karyotype analyses and routine laboratory findings were done for all examinees.



**Fig. 1 – Pedigrees of the 2 investigated families with individual male cases of incontinentia pigmenti (affected probands denoted by blackened symbols)**

The basic data on the two unrelated male patients and key clinical and laboratory findings are given in Table 1. None of the male probands' relatives had any signs or symptoms of IP. There were no miscarriages in either of the families of both male IP patients.

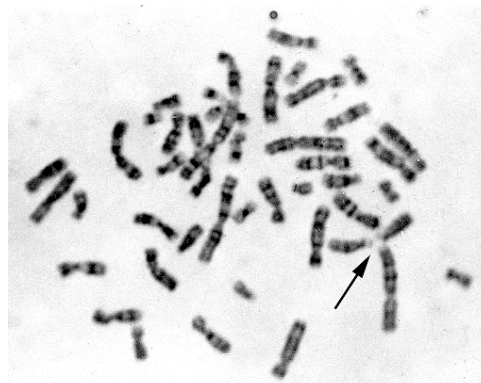
**Table 1  
Basic subjects data and key clinical and laboratory findings**

Patient's data and findings	Family-proband	
	1	2
Age when examined (years)	9	7
Skin	+	+
CNS*	-	-
Ocular	-	-
Dental and/or oral	+	+
Eosinophilia	+	-
Nails	+	-
Other findings	-	Asthma

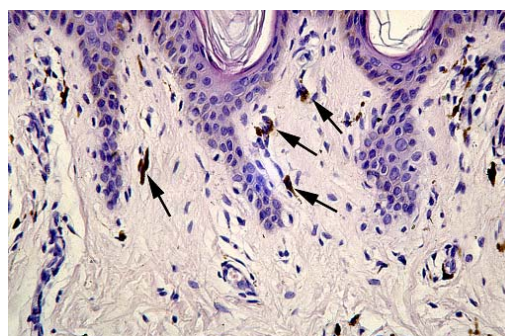
\*Central nervous system

A proband 1 was a 9-year old boy. He was examined at the Outpatient Unit of the Institute of Dermatovenerology, CCS. He was the second child from the second pregnancy. The first child was a healthy boy. First skin changes appeared when he was 3 days old as vesiculobullous lesions on the face, trunk, and upper extremities. He had lentiginosis on

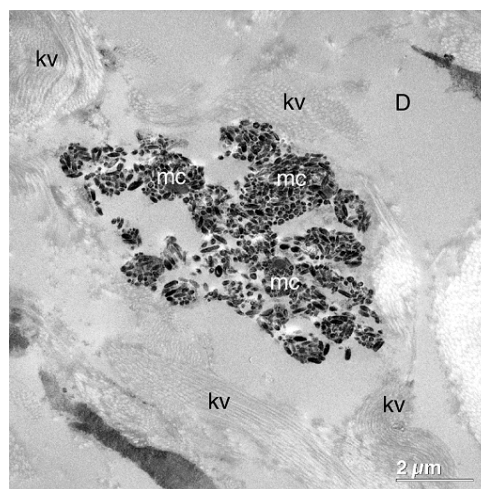
his face, lips and hands. Linear hypo- and hyperpigmentations were present on his trunk, following Blaschko lines. The skin changes on his trunk had band-like and whirl-like shapes. Discrete atrophic maculas were present on his lower legs. His skin was dry and he had diminished sweating. He had brittle nails. His karyotype was normal, 46,XY. His acrocentric chromosomes of the group D were forming associations (Figure 2). Histopathological (Figure 3) and ultrastructural skin analyses (Figure 4) revealed typical findings for IP including free melanosome clusters in the dermis.



**Fig. 2 – Proband 1 karyotype with acrocentric chromosomes forming associations (arrow)**



**Fig. 3 – Histopathological findings in proband 2. Pigment in dermal cells (arrows) (Haematoxyline & Eosine, magnification 160x)**



**Fig. 4 – Ultrastructural findings in proband 1. Free melanosome clusters (mc) in dermis (D) rich in collagen fibers (kv) (TEM, bar 2 μm)**

A proband 2 was a 7-year old boy. He was born after a normal, uneventful pregnancy. Shortly after the birth, vesiculobulous lesions, mainly on the trunk, appeared in several eruptions. These changes resolved leaving hyper- and hypopigmented maculas. When examined for the first time at our institute, he was 2.5 years old. He had hyperpigmented whirl like maculas on his trunk and the right arm and hypopigmented maculas on his right hand (Figure 5). At the age of 7, the presence of verrucoid papulas over the hyperpigmented surface, in the inguinal region were detected. Karyotype was normal, 46,XY.



Fig. 5 – Skin changes in proband 2

## Discussion

IP is more common in females. The most common mutation in IP is a genomic rearrangement resulting in the deletion of a part of the *IKBKG* gene. These genetic abnormalities are responsible for extreme susceptibility to apoptosis, thus explaining the usual embryonic death in males and the extremely skewed X-chromosome inactivation in females with IP<sup>1</sup>.

Diagnostic selection of IP patients was made according to the Landy and Donnai criteria<sup>7</sup>. These criteria are divided in major and minor. The clinical diagnosis of IP can be made in the presence of at least one of the major criteria<sup>7</sup>. Major

criteria consist of skin lesions that occur from infancy to adulthood. Skin lesions usually start with erythema followed by blisters (vesicles) anywhere on the body, except the face, typically in linear distribution. Hyperpigmented streaks and whirls that respect Blaschko lines appear mainly on the trunk and fade in adolescence. Pale, hairless, atrophic linear streaks or patches may be present from adolescence through adulthood. Minor criteria are presented with anomalies of: teeth (hypodontia, anodontia, abnormally shaped, cariotic), hair (alopecia, wooly hair), nails (ridging or pitting), retina (revascularization, etc)<sup>7</sup>. The presence of minor criteria (dental, eye, hair, and nail anomalies) supports the clinical diagnosis. A complete absence of minor criteria should raise doubt about the diagnosis. Besides major and minor criteria patients should be tested for eosinophilia in the early stages of IP.

We have revealed two male probands who were the one and only affected members in their families with no miscarriages in their family histories. Both cases had the normal karyotype. In one patient, acrocentric chromosomes of the group D had a tendency to forming associations. This may be present in unstable karyotypes<sup>8</sup>. The diagnosis of IP was confirmed by histopathological and ultrastructural analysis. We hypothesized, as our probands had the normal karyotype, that they had either somatic mosaicism or mutations that produce a milder form of IP. Incontinentia pigmenti is usually first diagnosed by a dermatologist because skin changes are the most obvious ones.

The disease severity is extremely variable: none of the methods available, however, would allow one to predict the severity of the disease in the affected fetus<sup>9</sup>. According to the reported male cases in the world literature<sup>10</sup>, it would be expected that male patients are more severely affected than female, but this was not so for the two males that we reported.

## Conclusion

The application of the same diagnostic criteria is important for the comparison and epidemiological analysis of such a rare disease. The detection of each male IP case is very valuable since the extremely small number of them has been discovered. The monitoring of these probands and their families is important in order to better determine how genetic transmission occurs. Genetic counseling should be made available to all patients and their families.

## REFERENCES

1. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, et al. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- $\kappa$ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. The International Incontinentia Pigmenti (IP) Consortium. *Nature* 2000; 405(6785): 466–72.
2. Courtois G, Gilmore TD. Mutations in the NF- $\kappa$ B signaling pathway: implications for human disease. *Oncogene* 2006; 25(51): 6831–43.
3. Orange JS, Levy O, Geba RS. Human disease resulting from gene mutations that interfere with appropriate nuclear factor- $\kappa$ B activation. *Immunol Rev* 2005; 203: 21–37.
4. Scheuerle A, Nelson D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). University of Washington; Seattle (WA): GeneReviews 2008 Feb [cited 2008 Jan 28]. 24 p. Available from: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=gene.chapter\\_i-p](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=gene.chapter_i-p)



5. *Martinez-Pomar N, Munoz-Saa I, Heine-Suner D, Martin A, Smabi A, Matamoros N.* A new mutation in exon 7 of NEMO gene: late skewed X-chromosome inactivation in an incontinentia pigmenti female patient with immunodeficiency. *Hum Genet* 2005; 118: 458–65.
6. *Berlin A, Paller AS, Chan LS.* Incontinentia pigmenti: a review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 169–87.
7. *Landy SJ, Donnai D.* Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet* 1993; 30(1): 53–9.
8. *Galperin-Lemaître H, Hens L, Sele B.* Comparison of acrocentric associations in male and female cells. Relationship to the active nucleolar organizers. *Hum Genet* 1980; 54(3): 349–53.
9. *Basarab T, Dunnill MGS, Munn SE, Russell-Jones R.* Incontinentia pigmenti: variable disease expression within an affected family. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998; 11(2): 173–6.
10. *Scheuerle AE.* Male cases of incontinentia pigmenti: case report and review. *Am J Med Genet* 1998; 77(3): 201–18.

The paper received on February 2, 2009.

Revised on July 22, 2009.

Accepted on September 15, 2009.

## UPUTSTVO AUTORIMA

Vojnosanitetski pregled (VSP) objavljuje radove koji ranije nisu nigde publikovani, niti predati za publikovanje redosledom koji određuje uređivački odbor. Uz rad, na posebnom listu, treba dostaviti: izjavu da rad do sada nije (ili je delimično) objavljen ili prihvaćen za štampu u drugom časopisu; potpise svih koautora; ime, tačnu adresu, brojeve telefona (fiksne, mobilne, faks), *e-mail* adresu, kao i kopiju dokaza o pretplati na časopis za sve autore (i koautore). Za objavljene radove VSP zadržava autorsko pravo.

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

U VSP-u se objavljuju **uvodnici, originalni članci, prethodna ili kratka saopštenja**, revijski radovi tipa **opšteg pregleda, aktuelne teme ili metaanalize, kazuistika**, članci iz **istorije medicine**, lični stavovi, naručeni komentari, pisma uredništvu, izveštaji sa naučnih i stručnih skupova, prikazi knjiga, referati iz naučne i stručne literature i drugi prilozi.

Radove tipa opšteg pregleda Uredništvo će prihvatiti samo ukoliko autori navođenjem najmanje 5 autocitata potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

Radovi se objavljuju na srpskom ili engleskom jeziku sa apstraktima na srpskom i engleskom, za radove tipa originalnih članaka, prethodnih ili kratkih saopštenja, metaanalize i kazuistike. Odabrani članci objavljuju se u celini na engleskom jeziku sa apstraktom na srpskom.

Rukopis se piše pomoću IBM-PC kompatibilnog računara, sa proredom 1,5. Štampa se na laserskom ili nekom drugom visokokvalitetnom štampaču, uredno i bez ispravki, na čistoj beloj hartiji formata A4, sa levom marginom od 4 cm. Koristiti font veličine 12, a načelno izbegavati upotrebu **bold** i *italic* slova, koja su rezervisana za podnaslove. Originalni članci, opšti pregledi i metaanalize ne smeju prelaziti 16 stranica (sa prilogima); aktuelne teme – osam, kazuistika – šest, prethodna saopštenja – pet, a pisma uredniku, izveštaji sa skupova i prikazi knjiga – dve stranice.

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

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

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

### Priprema rada

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

#### 1. Naslovna strana

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

b) Ispisuju se puna imena i prezimena autora.

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

#### 2. Apstrakt i ključne reči

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

#### 3. Tekst članka

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

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

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

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

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

### Literatura

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

### Primeri oblika referenci:

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

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

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

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

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

### Tabele

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

### Ilustracije

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

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

### Skraćenice i simboli

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

**Detaljno uputstvo može se dobiti u redakciji.**

## INSTRUCTIONS TO AUTHORS

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

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

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

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

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

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

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

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

### Preparation of manuscript

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

#### 1. Title page

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

#### 2. Abstract and key words

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

#### 3. Text

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

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

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

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

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

### References

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

Examples of references:

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

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

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

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

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

### Tables

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

### Illustrations

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

Legends for illustrations are typed on a separate page, with arabic numerals corresponding to the illustrations. Identify and explain each one clearly in the legend symbols, arrows, numbers, or letters used to identify parts of the illustrations. Explain the internal scale and identify the method of staining in photomicrographs.

### Abbreviations and symbols

Use only standard abbreviations. Avoid abbreviations in the title and abstracts. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text.



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA  
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija  
Tel/Fax: +381 11 2669689  
[vmaini1@EUnetr.rs](mailto:vmaini1@EUnetr.rs)  
[vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2010. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljane i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

### PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**  
VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA  
Crnotravska 17, 11040 Beograd, Srbija  
Tel/Fax: +381 11 2669689  
[vmaini1@EUnetr.rs](mailto:vmaini1@EUnetr.rs)  
[vmavsp@hotmail.com](mailto:vmavsp@hotmail.com)

Časopis „Vojnosanitetski pregled“ izlazi godišnje u 12 brojeva. Godišnja pretplata za 2010. godinu iznosi: 4 000 dinara za građane Srbije, 8 000 dinara za ustanove iz Srbije i 150 € za strane državljane i ustanove. Sredstva se uplaćuju na tekući račun Vojnomedicinske akademije Beograd kod Uprave za javna plaćanja u Beogradu broj: **840-941621-02 VMA (za Vojnosanitetski pregled ili za VSP), PIB 102116082**. Uplatnicu (dokaz o uplati) dostaviti lično ili poštom (pismom, faksom, *e-mail*-om). Za zaposlene u MO i Vojsci Srbije moguća je i pretplata u 12 mesečnih rata putem trajnog naloga, tj. „odbijanjem od plate“. Popunjen obrazac poslati na adresu VSP-a.

### PRIJAVA ZA PRETPLATU NA ČASOPIS „VOJNOSANITETSKI PREGLED“

Ime i prezime ili naziv ustanove	
Jedinstveni matični broj građana	
Poreski identifikacioni broj (PIB) za ustanove	
Mesto	
Ulica i broj	
Telefon / telefaks	
Pretplata na časopis „Vojnosanitetski pregled“ (zaokružiti):	
1. Lično. Dokaz o pretplati dostavljam uz ovu prijavu.	
2. Za pripadnike MO i Vojske Srbije: Dajem saglasnost da se prilikom isplate plata u Računovodstvenom centru MO iz mojih prinadležnosti obustavlja iznos mesečne rate (preplate).	
3. Virmanom po prijemu profakture.	
Datum _____	Potpis _____

