

NAUČNI I STRUČNI ČASOPIS MEDICINSKOG FAKULTETA PRIŠTINA
I DRUŠTVA LEKARA KOSOVA I METOHİJE SLD



THE SCIENTIFIC JOURNAL OF FACULTY OF MEDICINE AND DOCTORS SOCIETY OF KOSOVO AND METOHIA OF THE SMS

PRAXIS MEDICA

VOLUME 52
NUMBER 1
YEAR 2023

YUISSN
0350-8773
UDC 61



GLAVNI ODGOVORNI UREDNIK/EDITOR IN CHIEF

prof. dr Bojana Kisić

ZAMENIK GLAVNOG UREDNIKA/DEPUTY EDITOR

prof. dr Tatjana Novaković

POMOĆNIK GLAVNOG UREDNIKA/ASSISTANT EDITOR

prof. dr Milica Mijović, prof. dr Nenad Milošević, doc. dr Dragoslav Lazić, doc. dr Zlatan Elek

SEKRETAR/EDITORIAL SECRETARY:

doc. dr Aleksandra Ilić

UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD:

akademik, Radoje Čolović (Srpsko lekarsko društvo), akademik Nebojša Lalić (Medicinski fakultet u Beogradu), prof. dr Aleksandar Pavlović, prof. dr Aleksandar Jovanović, prof. dr Dijana Mirić, prof. dr Gordana Teofilovski Parapid (Srpsko lekarsko društvo), prof. dr Nataša Katanić, prof. dr Bratislav Lazić, prof. dr Svetlana Simić (Medicinski fakultet u Novom Sadu), prof. dr Milan Filipović, doc. dr Mirko Grajić (Medicinski fakultet u Beogradu), prof. dr Vladimir Jakovljević (Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu) prof. dr Vojkan Nestorović, prof. dr Dobrila Stanković - Đorđević (Medicinski fakultet u Nišu), prof. dr Snežana Janičijević Hudomal, prof. dr Radivoj Kocić (Medicinski fakultet u Nišu), prof. dr Snežana Marković - Jovanović, prof. dr Dejan Bokonjić (Medicinski fakultet u Foči), doc. dr Danijela Ilić, prof. dr Siniša Ristić (Medicinski fakultet u Foči), prof. dr Ljubica Đukanović (Srpsko lekarsko društvo), prof. dr Nedeljko Radlović (Srpsko lekarsko društvo), prof. dr Snežana Brkić (Medicinski fakultet u Novom Sadu), prof. dr Milan Kulić (Univerzitet u Istočnom Sarajevu), prof. dr Slobodanka Mitrović (Fakultet medicinskih nauka u Kragujevcu), prof. dr Simon Nikolić, prof. dr Branko Mihailović, prof. dr Jasmina Stevanović, doc. dr Aleksandra Arsović, doc. dr Momir Dunjić, prof. dr Nenad Šulović, prof. dr Julijana Rašić, prof. dr Rade Grbić, prof. dr Nebojša B. Mitić, prof. dr Aleksandar Čorac, prof. dr Vladan Perić, doc. dr Mirjana Stojanović - Tasić, prof. dr Jelena Todić, prof. dr Milan Milisavljević (Medicinski fakultet u Beogradu), prof. dr Momčilo Mirković, prof. dr Sladana Savić, prof. dr Saša Tabaković, doc. dr Ivan Radić, prof. dr Radoslav Gajanin (Univerzitet u Banjoj Luci), prof. dr Srbslava Milinić, prof. dr Aleksa Marković (Stomatološki fakultet u Beogradu), prof. dr Vojkan Lazić (Stomatološki fakultet u Beogradu), prof. dr Suzana Matejić, prof. dr Goran Videnović, prof. dr Zoran Vlahović, prof. dr Meliha Šehalić, prof. dr Brankica Martinović, prof. dr Sonja Smiljić, prof. dr Zorica Stanojević - Ristić, prof. dr Petar Jovanović, prof. dr Zorica Sojević - Timotijević, doc. dr Jugoslav Gašić.

TEHNIČKA OBRADA/TECHNICAL EDITOR

Vladan Stojanović

LEKTOR ZA ENGLJSKI JEZIK / LECTOR FOR ENGLISH

Ivan Lempić

IZDAJE / EDITED BY

Medicinski fakultet Priština,

Društvo lekara Kosova i Metohije Srpskog lekarskog društva

GODIŠNJA PRETPLATA / SUBSCRIPTION

Za inostranstvo 50 €

Za ustanove 5000 RSD

Za fizička lica 2000 RSD

ČASOPIS IZLAZI ČETIRI PUTA GODIŠNJE,

TIRAŽ: 500

ŽIRO RAČUN 41900-603-1-2799 sa naznakom: Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica, pretplata za časopis.

ORIGINALNI RADOVI / ORIGINAL ARTICLES

SYNCOPE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS - OUR EXPERIENCE

Ljiljana Šulović, Filipović-Danić, Vladimir Šulović, Zorica Živković, Milica Popović..... 4-7
DOI: 10.70949/pramed202301435S

JEDNODNEVNA HIRURGIJA ŠTITASTE ŽLEZDE - MOGUĆNOSTI I OGRANIČENJA

Stefan Mitić, Rastko Živić, Nikola Miljković, Mladen Kasalović, Aleksandra Balović, Jovo Paskaš 8-12
DOI: PM-2024-000437-1

STRUČNI RADOVI / PROFESSIONAL ARTICLES

DEMOGRAFSKE I KLINIČKE VARIJACIJE U NASTANKU PEPTIČKOG ULKUSA - TRENDVI DESETOGODIŠNJEG PERIODA

Vojinović Aleksandra, Milosavljević Tomica , Miličić Biljana 13-16
DOI: 10.70949/pramed202301434V

KAVASAKIJEVA BOLEST

Sladana Anđelić..... 17-22
DOI: 10.70949/pramed202301436A

PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORTS

PARANEOPLASTIČNI PEMFIGUS POVEZAN SA NON-HODGKINOVIM LIMFOMOM: PRIKAZ SLUČAJA

Tamara Jovanović, Srđan Tanasilović, Milijana Relić, Zorica Sojević, Dubravka Živanović..... 24-28
DOI: 10.70949/pramed202301438J

SYNCOPE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS
OUR EXPERIENCE

CORESPONDENT

Ljiljana Šulović
E-mail: ljiljanasulovic64@gmail.com

AUTHORS

Ljiljana Šulović 1, Filipović-Danić 1, Vladimir Šulović 2, Zorica Živković 1, Milica Popović 3
1Medicinski fakultet, Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici
2KBC Zemun, Beograd
3KBC Priština, Gračanica

SUMMARY

Introduction: Syncope is a sudden, short-lived, transient loss of consciousness associated with the inability to maintain postural tone. The aim of this paper is: to determine the frequency of syncope in children and adolescents in our conditions, to analyze the characteristics of syncopal episodes and clinical presentation in order to identify the etiology of seizures, and to provide diagnostic protocols, i.e. guidelines for streamlining clinical trials.

Methodology: The diagnosis of the disease was made clinically on the basis of well-taken anamnestic data and a detailed description of the quality of the attack, physical examination and routine laboratory analyzes: (CBC, glycemia, standard ECG). Additional tests were selectively performed: Holter ECG, ergometry, Tilt table test, Echocardiogram, NMR, EEG.

Results: Out of the total number of examined children in the outpatient Children's Hospital, Department of Pediatric Cardiology, 139 patients (0.6%) reported due to short-term loss of consciousness. The largest number of children was between 15 and 18 years old. Ninety-two (66%) of those 139 were girls, and 47 (34%) were boys ($p < 0.05$). Regarding the cause of syncope, it was found in 117 (84%) patients, and in 22 (16%) children the cause of syncope was unknown ($p < 0.05$). Etiologically speaking, syncope was divided into 3 groups: autonomic (vasovagal, situational, orthostatic, increased vagus tone in athletes) was the most common, in 88 patients (75%), cardiogenic in 5 (4%) and non-cardiogenic in 24 patients (21%). There was also a recurrence of the attack. In two children, the syncopal attack was repeated 4 times.

CONCLUSION: Syncope most often occurs in teenagers and is mostly benign. To assess syncope, it is necessary to gather a detailed history of the attack, to conduct a detailed physical examination and routine laboratory analyzes: CBC, glycemia and standard ECG. Supplementary diagnostics should be performed exclusively in patients where there is a reasonable suspicion of heart disease or neurological diseases.

Keywords: Syncope; Children; Adolescents; diagnosis; management

SRPSKI

SINKOPA KOD DECE I ADOLESCENATA - NAŠA ISKUSTVA

Ljiljana Šulović 1, Snežana Filipović-Danić 1, Vladimir Šulović 2, Zorica Živković 1, Milica Popović 3
1 Medical Faculty, University of Pristina, Kosovska Mitrovica; 2 Clinical Center, Zemun, Beograd; 3 Clinical Center, Gračanica

SAŽETAK

Uvod: Sinkopa predstavlja iznenadni, kratkotrajni, prolazni gubitak svesti udružen sa gubitkom tonusa.

Cilj rada je: da se utvrdi učestalost sinkope kod dece i adolescenata u našim uslovima, da se analiziraju karakteristike sinkopalnih epizoda i klinička prezentacija u cilju identifikacije etiologija napada i da se daju dijagnostički protokoli tj. smernice za racionalizaciju kliničkih ispitivanja.

Metodologija rada: Dijagnoza bolesti klinički je postavljena na osnovu dobro uzetih anamnestičkih podataka i detaljnog opisa kvaliteta napada, fizikalnog pregleda i rutinskih laboratorijskih analize: (KKS, glikemija, standardni EKG). Dopunska ispitivanja su selektivno rađena: Holter EKG/a, Test opterećenja, Tilt table test, Echocardiogram, NMR, EEG.

Rezultati rada: Od ukupnog broja pregledane dece u ambulani Pedijatrijske bolnice KBC Gračanica, 139 pacijenata (0,6%) se javilo zbog kratkotrajnog gubitka svesti. Najveći broj dece bio je u uzrastu od 15 do 18 godina. Od tog broja 92-je ili 66% su bile devojčice, a 47 ili 34% su bili dečaci ($p < 0,05$). Što se tiče uzroka kod 117 (84%) pacijenata najđen je uzrok sinkope, kod 22(16%) deteta uzrok sinkope je bio nepoznat ($p < 0,05$). Etiološki sinkope smo podelili u 3 grupe: autonomne (vasovagalne, situacione, ortostatske, pojačan tonus vagusa kod sportista) su bile najčešće, kod 88-oro pacijenata (75%), kardiogene kod 5-toro (4%) i nekardiogene 24-tvoro dece (21%). Takođe je bilo recidiva napada. U dvoje dece sinkopalni napad se ponavljao 4 puta.

ZAKLJUČAK: Sankofa se najčešće javlja kod tinejdžera i najvećem broju je benigne prirode. Za procenu sinkope neophodna je detaljna anamneza napada, detaljan fizikalni pregled i rutinske laboratorijske analize: KKS, glikemija i standardni EKG. Dopunsku dijagnostiku raditi isključivo kod pacijenata gde postoji osnovana sumnja na bolesti srca ili neurološka oboljenja.

Gljučne reči: sinkopa, deca, adolescenti, dijagnoza, tretman

INTRODUCTION

Syncope is a “transient loss of consciousness (LOC) due to transient global cerebral hypoperfusion characterized by rapid onset, short duration, and spontaneous complete recovery.” (1). Transient loss of consciousness (TLOC) in syncope is a consequence of hypoxia caused by the interruption or reduction of cerebral perfusion induced by acute hypotension or low oxygen levels in blood (anemia, pulmonary diseases, cardiovascular disease and/or defect) or a combination of both disorders (2,3). Time period of the complete loss of consciousness in a typical syncope is very short, more than 8 seconds and less than a minute (3). Recovery from syncope is characterized by immediate restoration in orientation, normal behavior and mental abilities.

Approximately 15% of children and adolescents between the ages of 8-18 have experienced at least one syncopal episode (4,5). Most syncopes have a benign course, (neurocardiogenic syncope), but it is estimated that approximately 1% to 2% of children suffering syncope have a serious cardiac or neurological disorder that can be life-threatening (6,7).

Distinguishing the cause of life-threatening syncope from benign neurally mediated syncope (NMS) is a key to streamlining testing in diagnosing and resolving problem (8, 9, 10, 11).

Regardless of the benign nature of neurocardiogenic syncope, several studies confirm that syncope has a considerable impact on quality of life, similar to other chronic diseases (diabetes, asthma, chronic kidney failure) (12).

The purpose of this paper is:

- 1) to determine the incidence of syncope in children and adolescents in our conditions.
- 2) to analyze the characteristics of these episodes and the clinical presentation in order to connect with the etiology of syncopal event/ attack.
- 3) to identify a diagnostic course ie. guidelines for streamlining clinical trials.

METHOD: The paper prospectively included infants and children aged 6 months to 18 years, who were examined and treated in the Children’s Hospital, Department of Pediatric Cardiology for a period of four years (from the beginning of 2019 to the end of 2023) due to short-lived loss of consciousness.

Cases of syncope after head trauma or in patients with a previous diagnosis of epilepsy were not included in our study.

Clinical diagnosis was made based on well-taken anamnestic data and a detailed description of the intensity attack, a thorough conducting physical exam and routine laboratory analysis: (complete blood count, glucose, the standard electrocardiogram).

Additional tests were selectively performed: Holter ECG /Cardiac stress test, Tilt table test, Echocardiogram, Nuclear magnetic resonance (NMR), electroencephalography (EEG).

Study results: During the four-year period, 24,518 children were examined in the the Paediatric Outpatients Department. During this period, 139 children or 0.6% showed symptoms of short-lived loss of consciousness (Chart 1). Patients were aged from 8 months to 18 years. The greatest number of children was aged 15 to 18 years $p < 0.05$. mean age 12.2 years (Chart 2).

Figure 1. The number of children suffering syncope

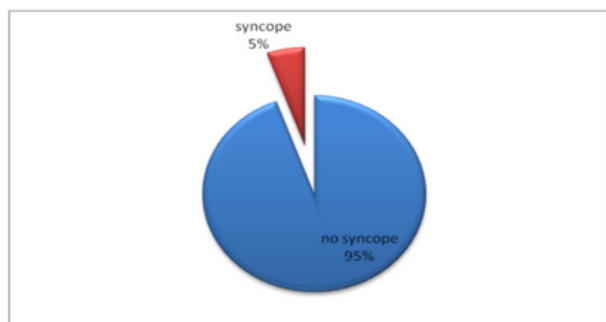


Figure 2. Distribution of syncope according to age

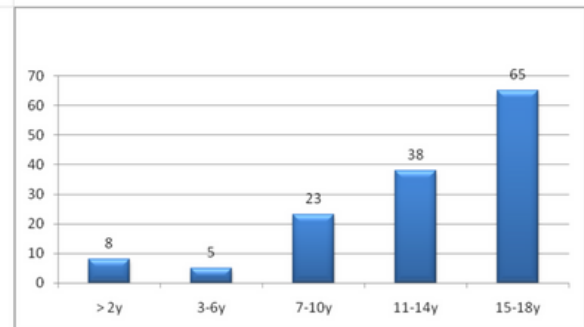
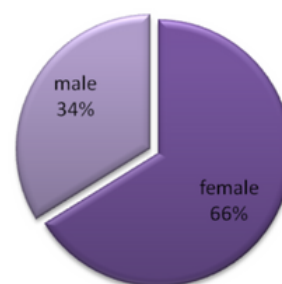


Figure 3. shows distribution of syncope according to gender. Out of the total number, 92 (66%) were females, and 46 or 34% were males ($p < 0.05$).

Figure 3. Distribution of syncope according to gender



We were able to make etiological diagnosis of syncope in 117 (84%) cases, while in 22 (16%) patients the cause remained unknown. Figure 4 and Table 1 show the causes of syncope. Most children had an autonomic cause of syncope (i.e. vasovagal, situational, orthostatic, increased vagal tone in athletes) 88 (75%), non-cardiac causes were in 22 (21%). Cardiogenic syncope was present in 5 (4%) children.

Figure 4. Causes of syncopal seizures.

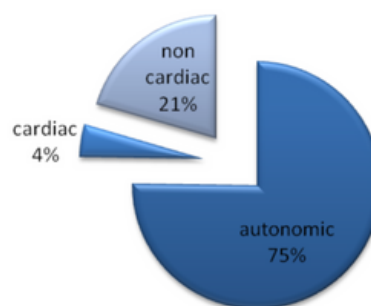


Figure 2. Distribution of syncope according to age

CAUSES OF SYNCOPES		N
AUTONOMIC (neurocardiogenic)	Vasovagal,	36
	Situational,	18
	Orthostatic,	15
	Vagal dominance in athletes	19
CARDIOGENIC	Dilated cardiomyopathy	2
	Arrhythmia	2
	Myocarditis	2
NON- CARDIOGENIC	Neurological	6
	Psychogenic	12
	Infection	1
	Metabolic disorders	3

DISCUSSION

Assessing and monitoring syncope episodes in the pediatric patients remains a challenge for physicians, as the guidelines focus mainly on adults. A small number of papers has dealt with syncope in children (2,3,4,5,9) despite the fact that syncope is common in children. Some authors are of the opinion that even 15% of children can experience at least one episode before 18 years. Moreover, 5% of young children go through similar episodes, called affective respiratory crises (4,5,6,9). The incidence of syncope in our study was 0.6% of children in a four-year period. Nevertheless we believe that the actual incidence of syncope in childhood may be higher, considering that some patients with syncope do not come to medical attention.

Driscoll et al. (13), collected cases of syncope in two 4 year periods of time (1950-1954 and 1987-1991) and found that the incidence of syncope was 71.9/100.000 per year relatively to the first period of time and 125.8/100.000 per year in the second period.

Analyzing the age of children when syncope most often occurs, Gordon et al. (14) analyzed 73 subjects with syncope from 1981 to 1986 with a mean age of 13 years (range from 2 to 20 years old). Pratt and Fleisher (3) evaluated 77 subjects and adolescents who presented with syncope. These subjects were 22 months to 21.7 years old, with a mean age of 12.7 years. Another study done by Fadnis et al, which encompasses 40 children with syncope, the mean value of the years was 9.2 (9). Later, in another study done by Bo et al (15), the investigators followed the complete occurrence of syncope in the pediatric population of Parma, during a 2-year period (2005 - 2006) resulted in 86.5/100.000 per year. The mean age of the patients that were evaluated in this study was 10 years and 6 months (range from 1 to 18 years old), Also, mean age of subjects evaluated in our study was 12 years and 2 months (range from 8 months to 18 years). In the already mentioned study by Fadnis et al. (9) conducted on 40 subjects, Vasovagal syncope (57.5%) was the most common cause of syncope followed by orthostatic hypotension (15%), neurological (15%), cardiac etiology (5%) and idiopathic (7.5%). Regarding the etiology of syncope, autonomic syncope is the most common among our subjects, occurred in even 88/117 or 73%. The possible causes of syncope were different. In most cases, the circumstances were typical: getting out of bed, prolonged standing, uncomfortable sensations, pain. Exercise-related syncope occurs immediately after a period of exercise. It was endurance-trained athletes, who tolerated physical effort. In 26% of these subjects, syncope recurred under typical circumstances. We performed a syncope test on eight subjects and confirmed the diagnosis. Pratt and Fleischer (3) in the already mentioned study have found neurocardiogenic syncope in up to 50% of cases. Massin et al. (16) from a study of 226 cases of syncope in paediatric patients, concluded that the neurocardiogenic mechanism was responsible for 80% of cases. In the same study, Massin et al. diagnosed cardiac arrhythmic syncope in 2% of patients and did not find the real cause.

In our study, the cardiovascular causes of syncope occurred in 5 out of 117 or 4% of patients. Structural cardiovascular alterations corresponding to hypertrophic cardiomyopathy were identified in a male, 11 years of age. In two subjects, cardiac syncope occurred due to heart rhythm disorders, and two ones experienced syncope due to inflammatory heart diseases (myopericarditis). In all subjects with a cardiogenic cause, syncope occurs during physical exertion or exercise.

The group of noncardiogenic syncopes was etiologically diverse. Six cases, out of 24 with non cardiac syncope, were classified as neurological syncope.

Anamnestic data indicated epileptic seizures. As additional tests, EEG recordings were performed and the diagnosis was confirmed. Differential diagnosis between epilepsy and other types of syncope can be difficult.

A brief medical check up, positive family history of epilepsy are causes of diagnostic confusion (17, 18). Similarly, EEG may be normal in 50% of patients with epileptic disorders. The occasional presence of myoclonus or tonic stiffness during a crisis of consciousness can also lead to confusion (19). Jeavons et al. (20), evaluated 200 subjects diagnosed with epilepsy, concluded that 44% of these episodes could be defined as ordinary syncope.

Confusion is possible with the existence of psychogenic syncope that arose as a consequence of conversion disorders. During the loss of consciousness due to conversion, blood pressure and pulse are usually normal related to age and a fall in loss of consciousness does not cause injury.

In addition, conversion disorder can be presented as a psychogenic non-epileptic seizure.

These seizures may occur as an event similar to a generalized tonic-clonic seizure, although the features such as the body movement and eye movement and position (open vs. closed) may indicate the psychogenic nature of the event. In our study of 12 children /out of 24, the cause of syncope was of psychogenic origin. It occurred in 8 females and 4 males. According to the age, in all 12 subjects, syncope as a consequence of conversion occurred between the ages of 14-18. In three subjects (3/out of 16) syncope occurred due to affective respiratory crises. It is interesting that in one subject, the crisis of consciousness due to the affective respiratory crisis appeared already in a 8-month-old infant. Metabolic etiology was diagnosed in 3 out of 24 cases of syncope.

Due to hypocalcemia caused by extreme malnutrition, two females of 12 years age had low glycemic values.

A 12-year-old female underwent Magnetic resonance imaging (MRI) of the head due to presyncopal problems and headache complaints, where she was diagnosed with mastoiditis and ethmoid sinusitis.

Dantas et al. (22) used a tilt table test in 9 subjects (the median age was 11.7 years, range 9 to 16 years) with a suspected epilepsy. This test was positive in all nine subjects because they experienced an identical reaction on the test followed by loss of consciousness.

Certainly, the tilt-table test is especially useful tool allowing the induction of a syncopal state in controlled conditions and can help distinguish epilepsy from syncope. However, it can also be positive in children diagnosed with epilepsy and should be considered as a primary screening procedure. We agree with other authors (23,24) that it should be used only when the etiology of syncope remains uncertain. In our study tilt table test was performed in 2 cases of syncope with uncertain etiology and was useful to prove neurocardiogenic syncope.

CONCLUSION

Syncopal episodes are a significant problem in everyday pediatric practice. A detailed medical check-up with complementary diagnostic exploration can make it possible to distinguish the causes of life-threatening causes of syncope from benign neuron-mediated syncope. The application of routine laboratory tests, ECG results, EEG recordings, tilt test facilitates patient identification, determines diagnostic criteria and determines the possible benefit of the therapeutic approach. As cardiac causes and epileptic seizures have been singled out as the most important differential diagnostic entities, thus the precise diagnostic tests have been given to identify the true nature of syncopal episodes. However, neurocardiogenic syncope is referred as the most common cause of the syncopal episode that is in accordance with other researches. The purpose of this paper is to indicate that a detailed examination by a physician and respecting the set criteria can be a good starting point for further consideration of the therapeutic approach to syncope.

LITERATURA

1. Walsh K, Hoffmayer K, Hamdan MH. Syncope: diagnosis and management. *Curr Probl Cardiol*. 2015;40(2):51-86. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2014.11.001.
2. Pejčić L, Ratković-Janković M, Mileusić-Milenović R, Vasić K, Nikolić I. Syncope in children and adolescents. *Acta Facultatis Medicae Naissensis* 2017;34(3):193-198.
3. Pratt JL, Fleisher GR. Syncope in children and adolescents. *Pediatr Emerg Care*. 1989 Jun;5(2):80-2. doi: 10.1097/00006565-198906000-00002. PMID: 2748410.
4. Anderson JB, Willis M, Lancaster H, Leonard K, Thomas C. The Evaluation and Management of Pediatric Syncope. *Pediatr Neurol*. 2016 Feb;55:6-13. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.018. Epub 2015 Nov 17. PMID: 26706050.
5. Zavala R, Metais B, Tuckfield L, DelVecchio M, Aronoff S. Pediatric Syncope: A Systematic Review. *Pediatr Emerg Care*. 2020 Sep;36(9):442-445. doi: 10.1097/PEC.0000000000002149. PMID: 32530839; PMCID: PMC7469873.
6. Oko-Lagan J, Kuzma J, Pietrucha B, Olczykowska-Siara E, Król-Jawień W, Kordon Z, Rudziński A, Loś-Stolarczyk M, Klimeczek P. Omdlenia kardiogenne u dzieci [Cardiac syncope in children]. *Przegl Lek*. 2007;64 Suppl 3:87-91. Polish. PMID: 18431924.
7. Courtheix M, Jalal Z, Bordachar P, et al. Syncope unit in the paediatric population: A single-centre experience. *Archives of Cardiovascular Diseases*. 2016 Mar;109(3):199-206. DOI: 10.1016/j.acvd.2015.11.009.
8. Brignole M, Moya A, de Lange FJ, Deharo JC, Elliott PM, Fanciulli A, Fedorowski A, Furlan R, Kenny RA, Martín A, Probst V, Reed MJ, Rice CP, Sutton R, Ungar A, van Dijk JG; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. *Eur Heart J*. 2018 Jun 1;39(21):1883-1948. doi: 10.1093/eurheartj/ehy037. PMID: 29562304
9. Fadnis, M., Prabhu, S., Venkatesh, S., & Kulkarni, S. (2019). Syncope in children clinicoetiological correlation. *International Journal of Contemporary Pediatrics*, 6(6), 2622-2627. doi:http://dx.doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp2019
10. Task Force on Syncope, European Society of Cardiology. Guidelines on management (diagnosis and treatment) of syncope—update 2004. *Europace* 2004;6:467-537.
11. Bergfeldt L. Differential diagnosis of cardiogenic syncope and seizure disorders. *Heart*.2003;89:353-358
12. Barón-Esquivias G, Cayuela A, Gómez S, Aguilera A, Campos A, Fernández M, Cabezón S, Morán JE, Valle JL, Martínez A, Pedrote A, Errázquin F, Burgos J. Calidad de vida en los pacientes con síncope vasovagal. Influencia de parámetros clínicos [Quality of life in patients with vasovagal syncope. Clinical parameters influence]. *Med Clin (Barc)*. 2003 Sep 6;121(7):245-9. Spanish. doi: 10.1016/s0025-7753(03)75188-4. PMID: 12975035.
13. Driscoll DJ, Jacobsen SJ, Porter CJ, et al. Syncope in children and adolescents. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1039e45.
14. Gordon T, Moodie D, Passalacqua M, et al. A retrospective analysis of the cost effective work up of syncope in children. *Cleve Clin J Med*. 1987;54:391-394
15. Bo I, Carano N, Agnetti A, Tchana B, Allegri V, Sommi M, Squarcia U. Syncope in children and adolescents: a two-year experience at the Department of Paediatrics in Parma. *Acta Biomed*. 2009 Apr;80(1):36-41. PMID: 19705618.
16. Massin M. Diagnosis and treatment of vasovagal syncope in the child and adolescent. *Arch Pediatr*. 1998;5:923-926.
17. Strieper MJ. Distinguishing benign syncope from life-threatening cardiac causes of syncope. *Semin Pediatr Neurol*. 2005 Mar;12(1):32-8. doi: 10.1016/j.spen.2005.01.001. PMID: 15929463.
18. Lombroso CT, Lerman P. Breathholding spells (cyanotic and pallid infant syncope). *Pediatrics* 1967;39:563e81.
19. Camfield PR, Camfield CS. Syncope in childhood: a case control clinical study of the familial tendency to faint. *Can J Neurol Sci* 1990;17:306e8.
20. Johnsruide C. Current approach to pediatric syncope. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:522-531.
21. Hegazy RA, Lofty WN, Ammar RI, Fattouh AM. Diagnostic dilemma of cardiac syncope in pediatric patients. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2008;8(1):22-31. Published 2008 Feb
22. Dantas FG, Cavalcanti AP, Rodrigues Maciel BD, Ribeiro CD, Napy Charara GC, Lopes JM, Martins Filho PF, Júnior LA. The role of EEG in patients with syncope. *J Clin Neurophysiol*. 2012 Feb;29(1):55-7. doi: 10.1097/WNP.0b013e318246b589. PMID: 22353986.
23. Ergul Y, Tanidir IC, Ozyilmaz I, Akdeniz C, Tuzcu V. Evaluation rhythm problems in unexplained syncope etiology with implantable loop recorder. *Pediatr Int*. 2015; 57:359-366.
24. Kostić T, Perišić Z, Malić D, Šmalinger-Martinović S, Živković M, Božinović N, Mitov V, Todorović L, Krstić N. Implantabilni loop rekorder u dijagnostici sinkopa nejasnog porekla. *Acta medica Medianae* 2009; 48 (1): 12-14.

JEDNODNEVNA HIRURGIJA ŠTITASTE ŽLEZDE - MOGUĆNOSTI I OGRANIČENJA

KORESPONDENT

Stefan Mitić
drstefanmitic@gmail.com

AUTOR

Stefan Mitić 1, Rastko Živić 1,2, Nikola Miljković 3, Mladen Kasalović 3, Aleksandra Balović 3, Jovo Paskaš 1
1 Klinika za hirurgiju, KBC "dr Dragiša Mišović Dedinje" Beograd, Srbija
2 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija
3 KBC Koosovska Mitrovica

SAŽETAK

Uvod: U istraživanju ističemo značaj prelaska na savremeni pristup jednodnevnoj hirurgiji, analizirajući bezbednost i izvodljivost ovog modela lečenja kod pacijenata podvrgnutih hemitiroidektomiji ili totalnoj tiroidektomiji, s fokusom na postoperativne komplikacije.

Materijal i metode: Podaci su prikupljeni iz istorija bolesti 626 pacijenata tokom petogodišnjeg perioda, od 2011. do 2015. godine, na Klinici za hirurgiju KBC-a „Dr Dragiša Mišović - Dedinje“ u Beogradu. Ovaj period omogućio je pouzdanu analizu bezbednosti i izvodljivosti jednodnevne hirurgije štitaste žlezde.

Rezultati: Obavljene su 97 hemitiroidektomija i 529 totalnih tiroidektomija. Prosečna starost hemitiroidektomija je 51,24 godine, a totalnih tiroidektomija 54,88 godina. Najčešći supstrati su benigni tumori (preko 50%) kod hemitiroidektomija i polinodozne strume (skoro 50%) kod totalnih tiroidektomija. Prosečan boravak u bolnici je 1 dan za hemitiroidektomije i 1,48 dana za totalne tiroidektomije. Komplikacije obuhvataju postoperativno krvarenje (0,57%), potkožni hematoma (1,32%), potkožni serom (2,08%), privremenu hipokalcemiju ili hipoparatiroidizam (18,9%), trajnu hipokalcemiju ili hipoparatiroidizam (0,76%), privremenu paralizu jedne glasnice (2,65%), trajnu paralizu glasnice (1,89%), paralizu obe glasnice (0,19%), i mortalitet (0%).

Zaključak: Ispitivanje je potvrdilo izvodljivost i bezbednost jednodnevne hirurgije štitaste žlezde, s minimalnim komplikacijama i kratkim stacionarnim boravkom, naročito kod hemitiroidektomije, ali zahteva pažljivo postoperativno praćenje kod pacijenata koji su podvrgnuti totalnoj tiroidektomiji.

Cljučne reči: štitasta žlezda, hemitiroidektomija, totalna tiroidektomija, komplikacije

SUMMARY

ONE-DAY THYROID SURGERY - POSSIBILITIES AND LIMITATIONS

Stefan Mitić 1, Rastko Živić 1,2, Nikola Miljković 3, Mladen Kasalović 3, Aleksandra Balović 3, Jovo Paskaš 1
1 Clinic for Surgery, Clinical Hospital Center „dr Dragiša Mišović Dedinje“, Belgrade, Serbia
2 University of Belgrade, Faculty of Medicine, Belgrade, Serbia
3 Clinical Hospital Center Kosovska Mitrovica

Introduction: This study highlights the importance of transitioning to a modern approach to outpatient surgery, analyzing the safety and feasibility of this treatment model in patients undergoing hemithyroidectomy or total thyroidectomy, with a focus on postoperative complications.

Materials and Methods: Data were collected from the medical records of 626 patients over a five-year period, from 2011 to 2015, at the Surgery Clinic of the "Dr Dragiša Mišović - Dedinje" in Belgrade. This period allowed for a reliable analysis of the safety and feasibility of outpatient thyroid surgery.

Results: A total of 97 hemithyroidectomies and 529 total thyroidectomies were performed. The average age of hemithyroidectomy patients was 51.24 years, and for total thyroidectomy patients, it was 54.88 years. The most common substrates were benign tumors (over 50%) for hemithyroidectomies and multinodular goiters (almost 50%) for total thyroidectomies. The average hospital stay was 1 day for hemithyroidectomies and 1.48 days for total thyroidectomies. Complications included postoperative bleeding (0.57%), subcutaneous hematoma (1.32%), subcutaneous seroma (2.08%), temporary hypocalcemia or hypoparathyroidism (18.9%), permanent hypocalcemia or hypoparathyroidism (0.76%), temporary vocal cord paralysis (2.65%), permanent vocal cord paralysis (1.89%), bilateral vocal cord paralysis (0.19%), and mortality (0%).

Conclusion: The study confirmed the feasibility and safety of outpatient thyroid surgery, with minimal complications and short hospital stays, especially for hemithyroidectomy, but careful postoperative monitoring is required for patients undergoing total thyroidectomy.

Keywords: thyroid gland, hemithyroidectomy, total thyroidectomy, complications

UVOD

Džejs Nikol je pionir moderne dnevne hirurgije, postavši temelj početkom 20. veka u Škotskoj. Objavio je 1909. u *British Medical Journal* prikaz uspešnog jednodnevnog lečenja 8988 pedijatrijskih slučajeva. Međutim, do 1960-ih nije bilo značajnog napretka u skraćivanju bolničkog boravka. Prvo odeljenje ambulantne hirurgije otvoreno je 1962. u Kalifornijskom univerzitetu, što je pokrenulo globalni trend osnivanja sličnih centara. Od 1985. do 1994. udeo dnevne hirurgije u SAD porastao je sa 34% na 61%, a u UK od 1989. do 2003. sa 15% na 70%. Ovi podaci obuhvataju ambulantne i procedure sa boravkom od 23 sata (1).

Međunarodno udruženje za ambulantnu hirurgiju (IAAS) predložilo je uspostavljanje terminologije kako bi se dobio reprezentativni pregled prednosti dnevne hirurgije:

- Jednodnevna hirurgija: pacijent se prima i otpušta sa odeljenja tokom istog dana.
- Dnevna hirurgija sa produženim boravkom: pacijent se prima i otpušta sa odeljenja tokom 23 sata.
- Dnevna hirurgija kratkog boravka: pacijent se prima i otpušta sa odeljenja u periodu od 24 do 72 sata (2).

Savremena jednodnevna hirurgija pruža moderan, bezbedan i efikasan pristup hirurškom lečenju sa mnogim prednostima. Kraći bolnički boravak u specijalizovanim jedinicama smanjuje rizik od intrahospitalnih infekcija, jer pacijenti imaju manji kontakt sa težim slučajevima (3). Adekvatna anesteziološka priprema pre operacije smanjuje postoperativnu bol i rizik od tromboembolije, posebno kod pacijenata koji su duže hospitalizovani (4). Ovaj pristup je manje stresan za pacijente, posebno za najmlađe i najstarije grupe, koji su često zavisni od svojih bližnjih (5). Zadovoljstvo pacijenata nakon jednodnevne hirurgije je visoko, što pokazuje da bi oni koji su imali istu proceduru izabrali opciju jednodnevne hirurgije uz oporavak kod kuće (6, 7).

Organizovanje hirurških procedura na ovaj način omogućava preciznije zakazivanje i planiranje, maksimalno korišćenje raspoloživih postelja, smanjenje lista čekanja i manje bolničke troškove (8).

Iako za neke hirurške procedure postoji standardizovan pristup jednodnevnoj hirurgiji, za operacije štitaste žlezde mišljenja su i dalje podeljena. Tradicionalno, pacijenti su nakon ovih operacija opservirani do 72 sata. Međutim, postoji istraživanje koje pokazuje izvodljivost jednodnevne hirurgije za ovaj tip operacije (9). Ipak, potencijalno ozbiljne komplikacije su glavni izazov pri skraćivanju boravka u bolnici. Glavni faktori ograničenja su komplikacije poput hipokalcemije i krvarenja, koje se mogu javiti podjednako i kod jednodnevne i kod višednevne hirurgije. Zbog toga je potrebna posebna pažnja i briga tokom ovog perioda nakon operacije.

Ciljevi našeg istraživanja su:

1. Određivanje perioda boravka u bolnici, kao i demografskih i kliničkih karakteristika pacijenata koji su podvrgnuti hemitiroidektomiji ili totalnoj tiroidektomiji.

2. Procena bezbednosti i izvodljivosti jednodnevne hirurgije štitaste žlezde kod pacijenata koji su podvrgnuti hemitiroidektomiji ili totalnoj tiroidektomiji, uz poseban osvrt na postoperativne komplikacije.

METODOLOGIJA

Ova retrospektivna studija analizira period boravka u bolnici, demografske i kliničke karakteristike pacijenata koji su podvrgnuti hemitiroidektomiji i totalnoj tiroidektomiji putem kratkog stacionarnog lečenja.

Podaci su prikupljeni iz istorija bolesti za 626 pacijenata koji su operisani zbog bolesti štitaste žlezde na Klinici za hirurgiju KBC-a „Dr Dragiša Mišović - Dedinje” u Beogradu u periodu od 1. januara 2011. do 31. decembra 2015. godine, uz odobrenje institucionalnog Etičkog komiteta.

Indikacije za operativno lečenje štitaste žlezde su kompresivne smetnje (otežano gutanje, otežano disanje i promuklost), hipertireoza i sumnja na malignitet. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: hemitiroidektomija (N=97) i totalna tiroidektomija (N=529). Iz studije su isključeni svi pacijenti sa reoperacijama, udruženom centralnom ili lateralnom disekcijom vrata, kao i oni sa dugim boravkom iz organizacionih razloga ili zbog udaljenosti mesta stanovanja (N=69).

Ovaj petogodišnji period omogućavao je analizu dovoljnog broja

pacijenata i njihovih karakteristika kako bi se postigla pouzdana procena bezbednosti i izvodljivosti jednodnevne hirurgije štitaste žlezde pre eventualnih promena u praksi ili protokolima koje su mogle uticati na rezultate istraživanja. Stoga smo se odlučili za ovaj period kako bismo osigurali doslednost i pouzdanost analize.

Statistička analiza podataka obuhvatala je tabelarno i grafičko prikazivanje rezultata. Za obradu podataka koristili smo metode deskriptivne statistike i analitičke statističke metode (SPSS Statistics 20).

REZULTATI

U ovom petogodišnjem periodu, kriterijume za našu studiju ispunilo je 626 pacijenata koji su podvrgnuti primarnoj operaciji štitaste žlezde. Kao što je prikazano na Grafikonu 1, češće izvedena operacija je totalna tiroidektomija.

Grafikon 1: Distribucija primenjenih tipova hirurških intervencija
Distribucija pacijenata prema polu prikazana je na Grafikonu 2. Četiri petine pacijenata koji su podvrgnuti hemitiroidektomiji bili su ženskog pola.

Grafikon 2: Distribucija pacijenata sa hemitiroidektomijom prema polu
Analiza starosne strukture pacijenata operisanih hemitiroidektomijom pokazuje da je ukupan broj ispitanika bio 97. Prosečna starost pacijenata iznosila je 51,24 godine, s rasponom od 18 do 81 godine. Muški pacijenti imali su prosečnu starost od 53,63 godine, dok je prosečna starost ženskih pacijenata iznosila 63,06 godina. Distribucija pacijenata operisanih hemitiroidektomijom prema patoanatomskom supstratu pokazuje da su najčešći supstrati benigni tumori, zastupljeni u preko 50% slučajeva, kako je prikazano na Grafikonu 3.

Grafikon 3: Distribucija pacijenata sa hemitiroidektomijom po patoanatomskom supstratu.

Prosečan period stacionarnog boravka za sve pacijente operisane hemitiroidektomijom bio je jedan dan. Postoperativnog krvarenja, koje bi zahtevalo reoperaciju i reviziju hemostaze, među ovim pacijentima nije bilo (0%). Kod jednog pacijenta (1,03%) zabeležen je postoperativni potkožni hematoma koji nije zahtevao terapijske mere. U tri slučaja (3,09%) imali smo pojavu potkožnog seroma koji smo tretirali punkcijom i kompresivnim zavojima. U još tri slučaja imali smo postoperativnu paralizu jedne glasnice (3,09%), koja je kod dva pacijenta (2,06%) bila privremena, a kod jednog trajnog karaktera (1,03%). Mortalitet nije bilo (0%).

Demografske i kliničke karakteristike pacijenata operisanih totalnom tiroidektomijom

Distribucija pacijenata operisanih totalnom tiroidektomijom prema polu prikazana je u Tabeli 1. Preko četiri petine pacijenata operisanih totalnom tiroidektomijom bili su ženskog pola.

Tabela 1: Distribucija pacijenata sa totalnom tiroidektomijom prema polu

Pol	Broj pacijenata	Učestalost u %
Muški	72	13,61
Ženski	457	86,39
Ukupno	529	100

Analiza starosne strukture pacijenata operisanih totalnom tiroidektomijom otkriva da je ukupan broj ispitanika bio 529. Prosečna starost pacijenata iznosila je 54,88 godina, s rasponom od 17 do 83 godine. Prosečna starost muških pacijenata bila je 57,08 godina, dok je prosečna starost ženskih pacijenata bila 48,5 godina.

Distribucija pacijenata operisanih totalnom tiroidektomijom prema patoanatomskom supstratu pokazuje da su najčešći supstrati polinodozne strume, zastupljeni u skoro 50% slučajeva, kako je prikazano na Grafikonu 4.

Grafikon 4: Distribucija pacijenata operisanih totalnom tiroidektomijom prema patoanatomskom supstratu

Prosečan period stacionarnog boravka za sve pacijente operisane totalnom tiroidektomijom bio je 1,48 dana. Od ukupno 529 pacijenata, njih 108 (20,4%) imalo je stacionarni boravak duži od jednog dana iz sledećih razloga:

1. postoperativno krvarenje koje je zahtevalo reoperaciju i reviziju hemostaze kod 3 pacijenta,
2. postoperativna obostrana paraliza rekurentnog nerva kod 1 pacijenta,
3. postoperativna hipokalcemija ili hipoparatiroidizam kod 104 pacijenta.

U tabelama 2 i 3 prikazana je distribucija svih postoperativnih komplikacija nakon totalne tiroidektomije, kao i osnovne demografske, kliničke i hirurške karakteristike pacijenata sa operativnom revizijom hemostaze.

Tabela 2: Distribucija postoperativnih komplikacija kod pacijenata nakon totalne tiroidektomije

Krvarenje sa revizijom hemostaze	3 (0,57%)
Potkožni hematoma	7 (1,32%)
Potkožni serom	11 (2,08%)
Privremena postoperativna hipokalcemija ili hipoparatiroidizam (PTH$\leq 3\text{pg/ml}$, Cas 2mmol/l)	100 (18,9%)
Trajna postoperativna hipokalcemija ili hipoparatiroidizam	4 (0,76%)
Privremena paraliza jedne glasnice	14 (2,65%)
Trajna paraliza glasnice	10 (1,89%)
Paraliza obe glasnice	1 (0,19%)
Mortalitet	0 (0%)

Tabela 3: Osnovne demografske, kliničke i hirurške karakteristike pacijenata sa operativnom revizijom hemostaze

	Pol	Starost	Dijagnoza	Stacionarni boravak	Interval do reoperacije	Izvor krvarenja
1	Ženski	48	SPT*	7 dana	48 sati	VJA*
2	Ženski	67	SP**	4 dana	10 sati	ATI**
3	Muški	53	SPT	5 dana	1 sat	ATS***

*prednja jugularna vena, **donja tiroidna arterija, ***gornja tiroidna arterija
 *polinodozna toksična struma, **polinodozna struma
 1- postoperativno krvarenje koje je zahtevalo reoperaciju i reviziju hemostaze
 2- postoperativna obostrana paraliza rekurentnog nerva
 3- postoperativna hipokalcemija ili hipoparatiroidizam

DISKUSIJA

Glavna prepreka za sprovođenje jednodnevne hirurgije štitaste žlezde je mogućnost pojave postoperativnog hematoma u loži štitaste žlezde i u zatvorenom paratrahealnom prostoru sa posledičnom kompresijom vratnog dela dušnika koja može dovesti do asfiksije. U oko 50 do 75% slučajeva ova komplikacija se javlja u prvih šest časova nakon operacije, što zahteva adekvatnu dužinu postoperativnog praćenja (10). Stoga, pažljiva hemostaza predstavlja suštinski princip hirurgije štitaste žlezde i to ne samo radi prevencije potencijalnog i po život opasnog postoperativnog krvarenja, već zbog smanjenja rizika od povrede paratiroidnih žlezdi i povratnog grkljanskog živca. Intraoperativno krvarenje može prebojiti tkiva i time otežati identifikaciju ovih važnih anatomskih struktura čime se povećava i rizik za povredu.

Učestalost pojave postoperativnog krvarenja u hirurgiji štitaste žlezde značajno varira od autora do autora, što je najverovatnije posledica činjenice da neki autori svaki hematoma u operativnoj rani definišu kao postoperativno krvarenje dok drugi kao postoperativno krvarenje smatraju samo ono koje zahteva operativnu reviziju hemostaze. S obzirom na ovu raznolikost u definisanju, podaci o učestalosti ove komplikacije se u savremenoj literaturi kreću od 0,3 do 4,2% (12-16, 17), pri čemu je u većini radova procenat klinički signifikantnog krvarenja manji od 1%.

U našoj seriji reviziju hemostaze zbog krvarenja u operativnu ranu bili smo primorani da uradimo kod tri pacijenta sa totalnom tiroidektomijom, dok u seriji hemitiroidektomija nismo imali reviziju

hemostaze. Ako uzmemo u obzir sve operisane pacijente sa totalnom tiroidektomijom, ovakva komplikacija se javila u 0,57% slučajeva, a zajedno sa pacijentima kojima smo uradili hemitiroidektomiju u 0,48%.

Kod 7 pacijenata operisanih totalnom tiroidektomijom (1,32%) zabeleženi su postoperativni potkožni hematoma koji kod 4 pacijenata nije zahtevao terapijske mere, dok je u ostalim slučajevima sprovedena ambulantna evakuacija hematoma. U 11 slučajeva (2,08%) smo imali pojavu potkožnog seroma koji smo tretirali punkcijom i kompresivnim zavojima. Slične rezultate dobili smo i kod hemitiroidektomija gde je bilo 3 seroma (3,09%) i jedan potkožni hematoma (1,03%).

Kod većine pacijenata (50 do 75%) signifikantno krvarenje javlja se u prvih 6 do 8 sati nakon operacije, mada su opisani i slučajevi kod kojih je do ove komplikacije dolazilo nekoliko dana nakon tiroidektomije (10, 14), kao što je bio slučaj kod jedne naše pacijentkinje gde je došlo do krvarenja u operativnu ranu dva dana nakon operacije (tabela 3). Uopšteno uzevši, kod oko 80 do 97% pacijenata postoperativno krvarenje javlja se u prvih 24 sata nakon operacije (14, 16, 18). U studiji Langa i koautora, kod 22 od 3086 pacijenata došlo je do razvoja postoperativnog hematoma koji je zahtevao reoperaciju (0,7%), pri čemu je kod šesnaest pacijenata (72,7%) hematoma nastao u prvih 6 sati nakon operacije, a kod šest (27,3%) između 6 i 24 sata (10). Doran i saradnici iznose tvrdnju da skoro sva značajna krvarenja nastaju u 24 sata nakon operacije, te da je postoperativni boravak od 23 časa dostižan i siguran kompromis na osnovu koga je i postignut konsenzus Britanskog udruženja endokrinih i tiroidnih hirurga (BAETS) da je ovakav pristup izvodljiv (11). Sama činjenica da se 50 do 75% hematoma javlja u prvih 6 do 8 sati, a 80 do 97% u 24 sata, vodi rizik za krvarenje vanodeljenja hirurgije sa 25 do 50% na 3 do 20%, pri čemu je porast troškova u odnosu na dnevni boravak mali i bez vredan u odnosu na moguće fatalne komplikacije (18).

Kompromisnu varijantu predlaže grupa hirurga iz Klivlenda savetujući da se hemitiroidektomijom mogu otpustiti istog dana nakon operacije, dok subtotalne i totalne tiroidektomije treba zadržati na odeljenju i preko noći (14). Sličnog mišljenja smo i mi s obzirom na činjenicu da se kod pacijenata sa hemitiroidektomijom ne može javiti postoperativna hipokalcemija i obostrana paraliza glasnice, tako da jedina komplikacija koja bi mogla produžiti postoperativni boravak je krvarenje u operativnu ranu koje nismo imali kod ovih pacijenata u našoj seriji.

Brojne studije su sprovedene sa ciljem da identifikuju prediktivne faktore za krvarenje nakon tiroidektomije. Međutim, rezultati se značajno razlikuju od studije do studije. Raznolikost u rezultatima je verovatno posledica činjenice da je ova komplikacija toliko retka da je vrlo teško izvući statistički značajne zaključke, naročito u radovima koji obuhvataju manji broj pacijenata. Potencijalni faktori rizika su svrstani u dve grupe: u one koji se odnose na pacijenta i one koji se odnose na samu operaciju (Tabela 4).

Tabela 4. Faktori rizika za krvarenje nakon tiroidektomije (20)

Faktori-Pacijenti	Faktori-Operacija
Demografski faktori	Opsežnost tiroidektomije operacije-totalna
Godine (stariji)	Reoperacije
Pol (muški)	Intraoperativni gubitak krvi
Komorbiditeti	Hirurški pristup operativne rane i zatvaranje
Poremećaji koagulacije	Presecanje pothoidne muskulature
Antikoagulantna terapija	Povreda prednjih jugularnih vena prilikom šivenja
Kortikosteroidna terapija	Faktori-Anestezija
Ciroza jetre	Kašljanje i povraćanje nakon ekstubacije
Hronična bubrežna insuficijencija	Postoperativna mučnina i povraćanje
Patološki supstrat štitaste žlezde	Postoperativna arterijska hipertenzija
Maligniteti	
Hipertiroza	

U nekoliko objavljenih radova sa većim brojem operisanih pacijenata pokazano je da se postoperativno krvarenje češće javlja kod muškaraca nego kod žena i to u odnosu 1,5-2:1 (15, 16, 18). Međutim, dok su dve od ovih studija pokazale da je i starost pacijenta faktor rizika za postoperativno krvarenje, u radu Lerea i saradnika ova se varijabla nije pokazala kao značajna (18). Godbale i saradnici smatraju da je relativni rizik od krvarenja kod pacijenata koji imaju 50 i više godina 1,5 puta veći nego kod mladih od 50 (16). Bergenfelc i saradnici su pokazali da je grupa pacijenata koja je krvarila imala prosečnu starost od 60 godina,

što se u poređenju sa prosečnom starošću od 48 godina grupe pacijenata koji nisu krvarili pokazalo kao statistički značajno (15).

Opšteprihvaćen je stav da su pacijenti sa nekom urođenom ili stečenom koagulopatijom u većem riziku od postoperativnog krvarenja. Međutim, u studijama koje su se ciljano pozabavile ovom problematikom, poređivši ove pacijente sa zdravim kontrolama (case match), takva zakonitost nije dokazana (18).

Sklonost ka kasnom postoperativnom krvarenju imaju pacijenti na antikoagulantnoj ili antiagregacionoj terapiji smatra veći broj autora (21, 22). Kembel i saradnici su u okviru jedne velike međunarodne studije došli do zaključka da su pacijenti, reoperisani zbog krvarenja, češće na antikoagulantnoj i antiagregacionoj terapiji, da su sa većim štitastim žlezdama i da je kod njih urađena totalna tiroidektomija zbog benignog oboljenja (23).

U seriji od 230 postoperativnih hematoma od 5490 operisanih pacijenata, Godbale i saradnici su pokazali da su maligniteti nezavisan faktor rizika za krvarenje nakon tiroidektomije (16). Za razliku od njih, Barki i njegovi koautori, u seriji od 42 hematoma na 13817 pacijenata, nisu naišli na statističku značajnu povezanost maligniteta i postoperativnog krvarenja. Međutim, od 42 reoperisana pacijenta, svega devet je imalo malignu bolest štitaste žlezde, što je premali broj da bi se izveo neki validan statistički zaključak (24).

Hipertireoza se smatra faktorom rizika za postoperativno krvarenje zbog pojačane prokrvljenosti štitaste žlezde, pa se u sklopu preoperativne pripreme kod bolesnika sa Grejvsom bolešću često koristi Lugolov rastvor u trajanju od 7 do 14 dana radi smanjenja parenhimske vaskularizacije koja se postiže oticanjem folikula koji vrše kompresiju na bogatu parenhimsku vaskularnu mrežu (25). U našoj seriji smo imali hipertireozu kod dva od tri pacijenta sa revizijom hemostaze, doduše u sklopu polinodozne toksične strume, a ne u sklopu Grejvsove bolesti. Ovakva povezanost potvrđena je u studiji Rosato i saradnika (12). Međutim, u brojnim drugim radovima iz ove oblasti nije statistički dokazana (16, 18).

Totalna tiroidektomija se nasuprot hemitiroidektomiji pokazala kao nezavisan faktor rizika za postoperativno krvarenje u jednoj velikoj seriji danskih autora, dok se reoperacije nisu pokazale kao značajne (16).

Vrlo često hirurzi smatraju da veće intraoperativno krvarenje predstavlja prediktivni faktor za postoperativno krvarenje. Međutim, ovakva statistička povezanost nije dokazana (16). Sa druge strane, hirurzi koji selektivno koriste drenažu operativne rane u zavisnosti od količine intraoperativnog krvarenja nalaze uporište u ovakvom stavu, iako se smatra da rutinsko postavljanje drenova nije svrsishodno u prevenciji postoperativnih kompresivnih hematoma (26).

Ređe postavljanje pojedinačnih šavova pri zatvaranju pothoidne muskulature i Valsalveov manevar se nisu pokazali kao korisni pri identifikaciji krvarećih krvnih sudova i u prevenciji kompresije disajnih puteva ukoliko se razvije postoperativni hematoma (27, 28). Pored brojnih prednosti koje pruža upotreba hemostatskih uređaja kao što su Harmonic Scalpel™, koji smo mi koristili, i LigaSure™ (kraće trajanje operacije, manja bol, ređa hipokalcemija, kraći boravak na odeljenju) u poređenju sa klasičnom metodom hemostaze, po pitanju učestalosti pojave postoperativnog krvarenja nije nađena razlika između operativne tehnike vezivanja ligatura i primene hemostatskih sprava (29-31).

Drugi ograničavajući faktor za sprovođenje jednodnevnog pristupa u hirurgiji štitaste žlezde je hipokalcemija nakon totalne tiroidektomije koja se javlja u 5 do 35% slučajeva i najčešće je klinički manifestna tek drugog postoperativnog dana (12 do 72 sata nakon operacije) (32). S obzirom na ovu činjenicu, hipokalcemija predstavlja najčešću komplikaciju nakon totalne tiroidektomije, što je bio slučaj i u našoj seriji (19,66%). Hipokalcemija nakon tiroidektomije može nastati usled povrede paraštitastih žlezdi uzrokovane hirurškom manipulacijom, devaskularizacijom ili nenamernom ekstirpacijom žlezdi, kao i kod sindroma gladnih kostiju. Najčešće spominjani faktori rizika za nastanak postoperativne hipokalcemije nakon hirurgije štitaste žlezde jesu: centralna disekcija limfnih nodusa vrata, velike i retrosternalne strume, Grejvsova bolest i ženski pol (33, 34). Postoperativna hipokalcemija, kao komplikacija nakon hemitiroidektomije, ne javlja se s obzirom na to da se na neoperisanoj strani štitaste žlezde uvek nalaze paratiroidne žlezde čija se funkcija operacijom ne ugrožava.

Klasični simptomi hipokalcemije su neuromuskularna razdražljivost koja se manifestuje u vidu grčeva, spazama, peckanja i utrnulosti, dok izraženija hipokalcemija može dovesti i do tetanije i srčane aritmije. Ukoliko ne postoje jasni simptomi hipokalcemije, ona se može dokazati kliničkim znacima kao što su Kvostekov i Trusoov znak. Pritom, Kvostekov znak (grčenje mišića usana izazvano perkusijom na facijalni nerv u preaurikularnoj regiji) može biti i negativan kod pacijenata sa laboratorijski dokazanom hipokalcemijom, dok je pozitivan kod oko

10% populacije sa normalnim biohemijskim vrednostima serumskog kalcijuma (35). Za razliku od Kvostekovog znaka, Trusoov znak (izazivanje karpopedalnog spazma nakon insuflacije manžetne tenziometra koja izaziva hipoksiju odgovarajućeg mišića) relativno je specifičan za hipokalcemiju, tj. pozitivan je kod oko 94% pacijenata sa hipokalcemijom u poređenju sa 1% normokalcemičnih pacijenata (35).

U većini laboratorija je raspon referentnih vrednosti serumskog kalcijuma od 2,2 do 2,7 mmol/l. Međutim, pošto je veći deo serumskog kalcijuma vezan za albumine, pad vrednosti albumina će imati za posledicu i pad vrednosti serumskog kalcijuma iako slobodni kalcijum ostaje jednak. U takvim slučajevima korisno je i određivanje jonizovanog kalcijuma, iako se njegove vrednosti mogu menjati usled promena pH vrednosti krvi, pa tako alkalozna snižava jonizovani kalcijum dok ga acidoza povećava. U situacijama kada hipokalcemični pacijent hiperventilira, može se razviti respiratorna alkalozna koja dovodi do pada slobodnog kalcijuma sa posledičnim parestezijama i karpopedalnim spazmima (36).

U cilju predviđanja toga koji će pacijent razviti hipokalcemiju nakon totalne tiroidektomije radi pravovremenog započinjanja supstitucione terapije preparatima kalcijuma i vitamina D, kao i otpuštanja sa odeljenja koristimo određivanje ranog postoperativnog PTH kao prediktora hipokalcemije. Ukoliko je PTH manji od 3 pg/ml, uvodi se supstituciona terapija Kalcijum-glukonatom i vitaminom D od sledećeg jutra, bez obzira na vrednosti serumskog kalcijuma i fosfata nakon 24 sata. Pacijenti se zadržavaju na odeljenju do normalizacije laboratorijskih vrednosti serumskog kalcijuma (≥ 2 mmol/l) ili iPTH (≥ 3 pg/ml) uz prepisivanje peroralne supstitucione terapije preparatima kalcijuma i vitamina D. Dijagnoza trajne hipokalcemije se postavlja ukoliko 6 meseci nakon operacije serumski kalcijum ostane nizak.

Najređa komplikacija nakon hirurgije štitaste žlezde, koja bi mogla biti ograničavajući faktor za jednodnevni bolnički boravak, jeste bilateralna paraliza glasnih žica. Kao najčešći uzrok slabije pokretljivosti glasnica nakon tiroidektomije navodi se neurapraksija rekurentnog nerva koja je u većini slučajeva privremena komplikacija sa potpunim oporavkom koji se očekuje nakon nekoliko nedelja. Učestalost neurapraksije koja se navodi u hirurškoj praksi je do 10%. Međutim, učestalost permanentne povrede rekurentnog nerva ne bi trebalo da bude veća od 1% (37). Jednostrana povreda rekurentnog nerva ima za posledicu promuklost koja ne zahteva produženi bolnički boravak. Obostrana paraliza glasnica je ekstremno retka, sa učestalošću od oko 0,2% do 0,6% (15, 38). Ova komplikacija ugrožava život, očigledna je odmah nakon operacije i zahteva adekvatnu procenu prohodnosti disajnog puta i dovoljnog disajnog prostora pa vrlo često i postavljanje privremene traheostome.

U našoj seriji je kod 25 pacijenata indirektnom laringoskopijom nađena postoperativna paraliza glasnica koja je kod jednog pacijenta verifikovana i preoperativno te nije uzeta u obzir kao postoperativna komplikacija. Od 24 preostala slučaja, kod 23 pacijenta viđena je jednostrana paraliza glasnica koja nije zahtevala duži stacionarni boravak. Kod jedne pacijentkinje verifikovana je paraliza glasnica sa jedne i pareza sa druge strane te je stacionarni boravak produžen na dva dana radi adekvatne procene prohodnosti disajnog puta. Međutim, s obzirom na dovoljan disajni prostor, nije postavljena indikacija za izvođenje traheostome te je pacijentkinja otpuštena sa odeljenja.

Povreda rekurentnog nerva kao uzrok paralize glasnice bila je privremena kod 14 pacijenata (2,65%), a kod 10 trajnog karaktera (1,89%). Ako bi uzeli u obzir sve rekurentne nerve u riziku od povrede kod totalnih tiroidektomija, učestalost privremenih povreda rekurensa bi iznosila 1,42%, odnosno 0,95% trajnih. Računajući i povrede rekurentnog nerva kod hemitiroidektomija, ove učestalosti iznose 1,38% privremenih i 0,95% trajnih povreda.

ZAKLJUČAK

Većina operisanih pacijenata bila je ženskog pola (oko 80%), dok je prosečna starost pacijenata bila oko 50 godina. Najčešći patoanatomski supstrati kod pacijenata koji su podvrgnuti hemitiroidektomiji bili su benigni tumori, dok su kod pacijenata koji su podvrgnuti totalnoj tiroidektomiji najčešće bile polinodozne strume. U obe ispitivane grupe nije zabeležen nijedan slučaj mortaliteta.

Prosečan period stacionarnog boravka za pacijente koji su operisani hemitiroidektomijom bio je jedan dan, pri čemu nije bilo slučajeva postoperativnog krvarenja koje bi zahtevalo reoperaciju. Kod pacijenata koji su operisani totalnom tiroidektomijom, prosečan period stacionarnog boravka bio je 1,48 dana. Najčešća komplikacija nakon totalne tiroidektomije, kao i najčešći razlog za produženi stacionarni boravak, bila je postoperativna hipokalcemija ili hipoparatiroidizam. Postoperativno krvarenje koje je zahtevalo reoperaciju i reviziju

hemostaze zabeleženo je kod tri pacijenta nakon totalne tiroidektomije, pri čemu se dešavalo u vremenskom rasponu od jednog do 48 sati. Obostrana postoperativna paraliza rekurentnog nerva kao razlog za produženi stacionarni boravak zabeležena je kod jednog pacijenta.

LITERATURA

1. Jarret P, Staniszewski A. The development of ambulatory surgery and future changes. In: Lemos P, Jarret P, Philip B eds. *Day Surgery - Development and Practice*, London: IAAS, 2006:35-40
2. Toftgaard C, Parmentier G. International terminology in Ambulatory Surgery and its worldwide Practice. In: Lemos P, Jarret P, Philip B eds. *Day Surgery - Development and Practice*, London: IAAS, 2006:35-40
3. Baxter B. Day case surgery. In: Clarke P, Jones J, Eds. *Bridgens Operating Department Practice*. Edinburgh, Scotland. Churchill Livingstone, 1998:24-31
4. Australian Day Surgery Council. *Day surgery in Australia*. Revised Edition. Melbourne, Australia: Royal Australasian College of Surgeons, 2004
5. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, Jolles J, Korttila K, Siersma VD, Dodds C, Abildstrom H, Sneyd JR, Vila P, Johnson T, Muñoz Corsini L, Silverstein JH, Nielsen IK, Moller JT; ISPOCD2 investigators. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47(10):1204-10
6. Vuilleumier H, Halkic N. Laparoscopic cholecystectomy as a day surgery procedure: implementation and audit of 136 consecutive cases in a university hospital. *World J Surg* 2004;28:737-40
7. Jain PK, Hayden JD, Sedman PC, Royston CM, O'Boyle CJ. A prospective study of ambulatory laparoscopic cholecystectomy: training economic, and patient benefits. *Surg Endosc* 2005;19(8):1082-5
8. Department of Health. *Day Surgery: operational guide. Waiting, booking and choice*. London, UK: Department of Health Publications, 2002
9. Lo Gerfo P, Gates R, Gazetas P. Outpatient and short-stay thyroid surgery. *Head Neck* 1991;13(2):97-101
10. Lang BH, Yih PC, Lo CY. A review of risk factors and timing for postoperative hematoma after thyroidectomy: is outpatient thyroidectomy really safe? *World J Surg* 2012;36:2497-2502
11. Van den Eynde F, Van Den Heede K, Brusselsaers N, Van Slycke S. Thyroid surgery in the elderly: a surgical cohort. *Langenbecks Arch Surg*. 2023 Jun 29;408(1):254
12. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004;28(3):271-276
13. Spanknebel K, Chabot JA, Di Giorgi M, Cheung K, Lee S, Allendorf J, Logerfo P. Thyroidectomy using local anesthesia: a report of 1,025 cases over 16 years. *J Am Coll Surg* 2005;201(3):375-85
14. Rosenbaum MA, Haridas M, Mc Henry CR. Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. *Am J Surg* 2008;195(3):339-43
15. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, Mårtensson H, Reihner E, Wallin G, Lausen I. Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(5):667-73
16. Godballe C, Madsen AR, Pedersen HB, Sørensen CH, Pedersen U, Frisch T, Helweg-Larsen J, Barfoed L, Illum P, Mønsted JE, Becker B, Nielsen T. Post-thyroidectomy hemorrhage: a national study of patients treated at the Danish departments of ENT Head and Neck Surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2009;266(12):1945-52
17. Balentine CJ, Sippel RS. Outpatient Thyroidectomy: Is it Safe? *Surg Oncol Clin N Am*. 2016 Jan;25(1):61-75
18. Leyre P, Desurmont T, Lacoste L, Odasso C, Bouche G, Beaulieu A, Valagier A, Charalambous C, Gibelin H, Debaene B, Kraimps JL. Does the risk of compressive hematoma after thyroidectomy authorize 1-day surgery? *Langenbecks Arch Surg* 2008;393(5):733-7
19. Doran HE, Palazzo F. Day-case thyroid surgery. *Br J Surg* 2012;99:741-43
20. Williams RT, Angelos P. Postoperative bleeding. In: Miccoli P, Terris JT, Minuto MN, Seybt MW eds. *Thyroid surgery - preventing and managing complications*. Hoboken, USA. Wiley-Blackwell, 2013:199-209
21. Steward DL. The pros and cons of outpatient thyroidectomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014;140:1074-76
22. Calo PG, Erdas E, Medas F, Pisano G, Barbarossa M, Pomata M, Nicolosi A. Late bleeding after total thyroidectomy: report of two cases occurring 13 days after operation. *Clin Med Insights Case Rep* 2013;6:165-170
23. Campbell MJ, McCoy KL, Shen WT, Carty SE, Lubitz CC, Moalem J, Nehs M, Holm T, Greenblatt DY, Press D, Feng X, Siperstein AE, Mitmaker E, Benay C, Tabah R, Oltmann SC, Chen H, Sippel RS, Brekke A, Vriens MR, Lodewijk L, Stephen AE, Nagar S, Angelos P, Ghanem M, Prescott JD, Zeiger MA, Aragon Han P, Sturgeon C, Elaraj DM, Nixon IJ, Patel SG, Bayles SW, Heneghan R, Ochieng P, Guerrero MA, Ruan DT. A multi-institutional international study of risk factors for hematoma after thyroidectomy. *Surgery* 2013;154:1283-89
24. Burkey SH, van Heerden JA, Thompson GB, Grant CS, Schleck CD, Farley DR. Reexploration for Symptomatic hematomas after cervical exploration. *Surgery* 2001;130(6):914-20
25. Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, Kapran Y, Ozarmağan S, Tezelman S. Effect of Lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(6):2182-9
26. Seybt MW, Terris DJ. Outpatient thyroidectomy is safe and reasonable experience in over 200 patients. *Laryngoscope* 2010;120:959-63
27. Morton RP, Mak V, Moss D, Ahmad Z, Sevaio J. Risk of bleeding after thyroid surgery: matched pair analysis. *J Laryngol Otol* 2012;126:285-88
28. Dixon JL, Snyder SK, Lairmore TS, Jupiter D, Govednik C, Hendricks JC. A novel method for the management of post thyroidectomy or parathyroidectomy hematoma: a single-institution experience after over 4000 central neck operations. *World J Surg* 2014;38:1262-67
29. Koh YW, Park JH, Lee SW, Choi EC. The harmonic scalpel technique without supplementary ligation in total thyroidectomy with central neck dissection: a prospective randomized study. *Ann Surg* 2008;247(6):945-9
30. Manouras A, Markogiannakis H, Koutras AS, Antonakis PT, Drimousis P, Lagoudianakis EE, Kekis P, Genetzakis M, Koutsoumanis K, Bramis I. Thyroid surgery: comparison between the electrothermal bipolar vessel sealing system, harmonic scalpel and classic suture ligation. *Am J Surg* 2008;195(1): 48-52
31. Zarebczan B, Mohanty D, Chen H. A comparison of the LigaSure and Harmonic scalpel in thyroid surgery: a single institution review. *Ann Surg Oncol* 2011;18(1):214-18
32. British Association of Endocrine and thyroid surgeons. Fourth National Audit Report. Henley-on-Thames. Dendrite Clinical Systems; 2012
33. Zhou HY, He JC, McHenry CR. Inadvertent parathyroidectomy: incidence, risk factors, and outcomes. *J Surg Res* 2016;205(1):70-5
34. Pesce CE, Shiu Z, Tsai HL, Umbricht CB, Tufano RP, Dackiw AP, Kowalski J, Zeiger MA. Postoperative hypocalcemia after thyroidectomy for Graves' disease. *Thyroid* 2010;20(11):1279-83
35. Urbano FL. Signs of hypocalcemia. Chvostek's and Trousseau's sign. *Hosp Phys* 2005; 36: 43-5
36. Shindo M. The parathyroid glands in thyroid surgery. In: Miccoli P, Terris JT, Minuto MN, Seybt MW eds. *Thyroid surgery - preventing and managing complications*. Hoboken, USA. Wiley-Blackwell, 2013:137-143
37. Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, Harper CM, Grant CS. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery* 2004; 136: 1107-15
38. Cernea CR, Brandao LG, Hojaij FC, De Carlucci C Jr, Brandao J, Cavalheiro B, Sondermann A. Negative and positive predictive values of nerve monitoring in thyroidectomy. *Head Neck* 2012; 34: 175-9

DEMOGRAFSKE I KLINIČKE VARIJACIJE U NASTANKU PEPTIČKOG ULKUSA - TRENDOM DESETOGODIŠNJEG PERIODA

KORESPONDENT

Vojinović Aleksandra
E-mail: aleksandra.m.vojinovic@gmail.com

AUTORI

Vojinović Aleksandra 1, Milosavljević Tomica 2, 3, Miličić Biljana 4
1 Specijalna bolnica za cerebrovaskularne bolesti „Sveti Sava“, Beograd,
2 Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju, Medicinski fakultet, Beograd,
3 Bolnica Euromedik, Beograd
4 Stomatološki fakultet, Beograd

SAŽETAK

Uvod Peptički ulkus je hronično recidivantno oboljenje gastrointestinalnog trakta, čije su najčešće forme ulkus želuca i ulkus duodenuma. Za peptički ulkus su karakteristični određeni geografski i vremenski trendovi.

Cilj rada Cilj ove studije je utvrđivanje učestalosti ulkusa želuca i ulkusa duodenuma među ispitanicima kojima je zbog dispeptičnih problema rađena ezofagogastroduodenoskopija (EGDS), i analiza trendova u vremenskom periodu od 10 godina.

Materijal i metode Retrospektivno su analizirani podaci ukupno 4074 ispitanika prosečne starosti 54.53 ± 15.03 godine, oba pola, 1841 muškaraca i 2233 žena, koji su zbog dispeptičnih tegoba bili podvrgnuti EGDS endoskopiji u kalendarskoj 2005. i 2015. godini.

Rezultati Ova studija pokazuje da trend ulkusne bolesti značajno opada u posmatranom desetogodišnjem periodu, kada istovremeno dolazi do značajnog smanjenja prevalencije ulkusa duodenuma, dok se učestalost ulkusa želuca održava na približno istom nivou. Rezultati pokazuju da su muškarci bili u većem relativnom riziku od žena za razvoj ulkusa duodenuma, i to u oba posmatrana perioda. U desetogodišnjem periodu postojao je trend povećanja prosečne starosti obolelih od ulkusne bolesti za oko 4 godine, naročito prosečne starosti pacijenata sa duodenalnim ulkusom, pogotovo kod žena sa duodenalnim ulkusom. U poređenju sa 2005. godinom, prosečna starost osoba podvrgnutih EGDS endoskopiji bila je veća za oko 2 godine, bez obzira da li im je ili nije dijagnostikovana ulkusna bolest.

Zaključak U periodu 2005 - 2015 godine postoji trend povećanja starosne dobi pacijenata sa peptičkim ulkusom, smanjena je prevalencija ulkusne bolesti, naročito ulkusa duodenuma. Muškarci imaju veći relativni rizik za ulkus duodenuma nego žene.

Cljučne reči: Ulkus želuca; Ulkus duodenuma; Vremenski trendovi; Relativni rizik.

ENGLISH

DEMOGRAPHIC AND CLINICAL VARIATIONS IN THE OCCURRENCE OF PEPTIC ULCER - TRENDS OVER A TEN-YEAR PERIOD

Vojinović Aleksandra 1, Milosavljević Tomica 2, 3, Miličić Biljana 4
1 Special Hospital for Cerebrovascular Diseases „Sveti Sava“, Belgrade; 2 Clinic for Gastroenterology and Hepatology, School of Medicine, Belgrade; 3 Euromedic Hospital, Belgrade; 4 School of Dental Medicine, Belgrade

SUMMARY

Introduction: Peptic ulcer is a chronic recurrent disease of the gastrointestinal tract, which most often occurs as gastric or duodenal ulcer. Peptic ulcer is characterized by certain geographical and temporal trends.

Objective: The aim of this study is to determine the frequency of gastric and duodenal ulcers among subjects who underwent esophagogastroduodenoscopy (EGDS) endoscopy due to dyspeptic complaints, as well as to analyze the trend of ulcer disease over a period of 10 years.

Material and Methods: The data of a total of 4074 subjects with an average age of 54.53 ± 15.03 years, both sexes, 1841 men and 2233 women, who underwent EGDS in 2005 and 2015 calendar years were retrospectively analyzed.

Results: This study showed that the trend of ulcer disease significantly decreased in the observed ten-year period, accompanied by concomitant decrease in the prevalence of duodenal ulcers, while the frequency of gastric ulcers retained approximately at the same level. The results showed that men were at greater relative risk than women for the development of duodenal ulcers, in both calendar years. In the ten-year period, the average age of patients with ulcer disease increased by about 4 years, especially in the group with duodenal ulcer, and particularly within women with duodenal ulcer. Compared to 2005, the average age of subjects undergoing EGDS in 2015 increased by about 2 years, regardless of whether or not they were diagnosed with ulcer disease.

Conclusions: In the period 2005 - 2015, the age of patients with peptic ulcer tended to increase, whilst the prevalence of ulcer disease, especially duodenal ulcer, has decreased. The relative risk for duodenal ulcer in men was higher than in women.

Keywords: Gastric ulcer; Duodenal ulcer; Time trends; Relative risk.

UVOD

Peptička ulkusna bolest (PUB) je hronično recidivantno oboljenje gastrointestinalnog trakta, čije komplikacije i danas predstavljaju jedan od vodećih uzroka smrti u celom svetu [1]. Iako su najčešće forme ulkus želuca i ulkus duodenuma (proksimalnog, bulbarnog dela), ulceracije se

mogu javiti i u distalnom delu jednjaka, distalnom delu duodenuma i jejunuma i u Mekelovom divertikulu. Ulceracije sluzokože su veoma duboke, zahvataju i mišićni sloj, usled čega može nastati krvarenje u lumen zahvaćenog organa. Osim toga, ulceracije ne zarastaju per primam intentionem, već formiranjem ožiljka, zbog čega je struktura tkiva definitivno izmenjena.

Smatra se da PUB nastaje na bazi disbalansa između korozivnih, agresivnih supstanci koje se neminovno luče u toku digestije hrane (enzim pepsin i hlorovodonična kiselina) i endogenih

zaštitnih faktora sluzokože želuca i duodenuma (lučenje sluzi i bikarbonata, adekvatan protok krvi, prostaglandin E2, azot monoksid, antioksidantni enzimi i drugi antioksidansi) [2]. Ovaj disbalans mogu izazvati brojni faktori, od kojih je najznačajniji infekcija *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) [3, 4]. Loše životne navike, upotreba nesteroidnih antiinflamatornih lekova (NSAIL), ali i određeni genski faktori, kao što su nulta krvna grupa i muški pol, takođe doprinose razvoju ove multifaktorijalne bolesti [4, 5].

PUB karakterišu i određeni vremenski trendovi. Iako studije pokazuju visoku prevalencu ove bolesti, koja je danas prisutna kod 5 - 10% svetske populacije [6], nekomplikovana bolest je opisana tek 1835. godine. Tokom druge polovine 19. veka je ulkus želuca kod mladih žena bila njena dominantna forma [5]. Za razliku od toga, duodenalni ulkus je bio redak do početka 20. veka, da bi postao dominantna forma tokom prve polovine 20. veka [5]. Incidenca nekomplikovane PUB je opala u poslednjim godinama, što se pripisuje dostupnosti eradikacione terapije za *H. pylori*, kao i smanjenoj prevalenci *H. pylori* infekcije [3, 7]. Danas se PUB javlja uglavnom kod starijih osoba, koje su, za razliku od mladih generacija, verovatnije bile izložene *H. pylori* u detinjstvu [7].

Devedesetih godina prošlog veka postojale su studije koje ukazuju na trend pada prevalencije PUB i karcinoma želuca, sa istovremenim porastom prevalencije gastroezofagealne refluksne bolesti [8]. Tada je postavljena hipoteza da je smanjenje prevalencije *H. pylori* infekcije moguć razlog ovih suprotstavljenih vremenskih trendova [8]. Međutim, ova hipoteza je odbačena istraživanjima sredinom dveihiljaditih godina, kada je utvrđeno da eradikacija *H. pylori* infekcije ne utiče na nastanak, niti na pogoršanje gastroezofagealne refluksne bolesti [9].

Uprkos sveopštem poboljšanju medicinskih usluga i ukupnom padu incidence PUB, postoje kontroverzni podaci o potencijalno smrtonosnim komplikacijama [7]. Postoje važni vremenski trendovi ugrađeni u sveukupnu stopu komplikacija: snažan pad prevalencije *H. pylori* (upoređujući grupu rođenih između 1900. i 1920. sa grupom rođenih posle 1940. godine) i povećana upotreba NSAIL, naročito kod starih osoba. Kao posledica ovih trendova, komplikacije PUB imaju tendenciju porasta incidence kod starijih, a tendenciju pada kod mladih [7].

Tokom poslednjih godina zabeležena je znatno manja učestalost komplikovanih gastroduodenalnih peptičnih ulkusa [4]. Trend smanjenja učestalosti PUB pripisuje se sveopštem smanjenju *H. pylori* infekcije, zbog boljih sociosanitarnih uslova, ali i zbog dostupnosti antibiotske terapije *H. pylori* [1, 4]. S obzirom na sve navedeno, cilj rada bio je utvrđivanje učestalosti ulkusne bolesti želuca i duodenuma među bolesnicima kod kojih je rađena endoskopska ezofagogastroduodenoskopija i analiza trenda u vremenskom periodu od 10 godina.

MATERIJALNE METODE

U istraživanju su korišćeni podaci pacijenata koji su u Kliničkom centru Srbije, u Beogradu zbog različitih indikacija bili podvrgnuti ezofagogastroduodenoskopiji (EGDS). Analizom su bili obuhvaćeni dostupni pisani izveštaji Odeljenja za gornju endoskopiju, u dva odvojena perioda, i to u 2005. i 2015. godini. Analizom su u ova vremena bili obuhvaćeni izveštaji od 01. januara do 31. decembra kalendarske godine.

Pod dijagnozom ulkusne bolesti želuca, odnosno duodenuma, smatrao se endoskopski vidljivi dokaz postojanja aktivne ulkusne bolesti želuca, odnosno duodenuma. Osobe kod kojih u trenutku pregleda bolest nije bila vidljiva endoskopski, okarakterisane su kao osobe sa drugom dijagnozom. Posmatrana je značajnost razlike učestalosti bolesti kod muškaraca i žena ponaosob, kao i uticaj starosti ispitanika. Takođe su ulkusna bolest želuca i duodenuma posmatrane i analizirane zbirno, kao i svaka ponaosob.

Rezultati su statistički analizirani Studentovim t-testom za nezavisne uzorke i hi-kvadrat testom. Značajnim nalazom se smatrala razlika pri $p < 0.05$.

REZULTATI

Retrospektivno su analizirani podaci ukupno 4074 ispitanika prosečne starosti 54.53 ± 15.03 godine, oba pola, 1841 muškaraca i 2233 žena, podvrgnutih EGDS u 2005. i 2015. godini. U 2005. godini je EGDS rađena kod 1888 pacijenata, a u 2015. godini kod 2186 pacijenata. Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika uključenih u studiju prikazane su u Tabeli 1. U odnosu na 2005. godinu, populacija ispitanika je u 2015. godini bila za oko 2 godine starija ($t = 4.68$; $p < 0.001$), a muškarci su bili manje zastupljeni, tako da je razlika u polnoj zastupljenosti pacijenata podvrgnutih EGDS u posmatranim periodima bila statistički značajna (Tabela 1).

Prevalenca peptičkog ulkusa je u 2005. godini bila 10.01% (189/1888), a u 2015. godini 4.53% (99/2186), što je bilo statistički značajno sniženje (Tabela 1). I prevalenca ulkusa duodenuma je u 2015. godini bila značajno niža nego u 2005. godini (Tabela 1), dok pad prevalencije ulkusa želuca u 2015. u odnosu na 2005. godinu nije bio statistički značajan.

Tabela 1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitanika uključenih u studiju

	Grupa – kalendarske godine		Značajnost razlike	
	2005. god.	2015. god.	test	<i>p</i>
Broj ispitanika (<i>n</i>)	1888	2186		
Starost ispitanika (godine)	53.34 ± 14.79	55.54 ± 15.11	$t = 4.68$	< 0.001
Pol muški/ ženski (<i>n</i>)	937/ 951	904/ 1282	$\chi^2 = 28.008$	< 0.001
Pozitivan nalaz peptičkog ulkusa (<i>n</i>)	189 (10.01%)	99 (4.53%)	$\chi^2 = 50.889$	< 0.001
• Ulkus želuca (<i>n</i>)	58 (3.49%)	50 (2.29%)	$\chi^2 = 5.348$	0.020
• Ulkus duodenuma (<i>n</i>)	131 (6.83%)	49 (2.24%)	$\chi^2 = 51.105$	< 0.001

Kontinualne varijable su prikazane kao srednja vrednost \pm standardna devijacija; diskontinualne varijable su prikazane kao učestalost (*n*) i pripadajući %. Razlike posmatranih parametara između dve kalendarske godine su testirane t-testom, odnosno hi-kvadrat (χ^2) testom.

Daljom analizom je utvrđeno da je u odnosu na 2005. godinu u 2015. godini bilo značajno manje EGDS nalaza pozitivnih na bilo koju lokalizaciju ulkusa, a posebno manje je bilo nalaza ulkusa duodenuma, dok razlika u nalazu ulkusa želuca u ove dve kalendarske godine nije bila statistički značajna (Tabela 2). Isti trendovi su zapaženi kako kod muških tako i kod ženskih ispitanika (Tabela 2).

Tabela 2. Analiza učestalosti ulkusa želuca i ulkusa duodenuma u ukupnom broju EGDS pregleda kod muških i ženskih ispitanika u 2005. i 2015. godini

	2005. godina	2015. godina	χ^2 -test; <i>p</i> -vrednost
Ukupan broj endoskopskih pregleda	1888	2186	
Muškarci sa pozitivnim EGDS nalazom			
• Ukupno	109/ 937	55/ 904	$\chi^2 = 17.457$; $p < 0.001$
• Ulkus želuca	32/ 937	28/ 904	$\chi^2 = 0.117$; NS
• Ulkus duodenuma	77/ 937	27/ 904	$\chi^2 = 23.621$; $p < 0.001$
Žene sa pozitivnim EGDS nalazom			
• Ukupno	80/ 951	44/ 1282	$\chi^2 = 25.818$; $p < 0.001$
• Ulkus želuca	26/ 951	22/ 1282	$\chi^2 = 3.208$; NS
• Ulkus duodenuma	54/ 951	22/ 1282	$\chi^2 = 25.023$; $p < 0.001$

Vrednosti su prikazane kao učestalosti. Razlike učestalosti parametara između dve kalendarske godine testirane su hi-kvadrat (χ^2) testom. NS = nije signifikantno.

U dva posmatrana vremenska perioda bilo je ukupno 288 slučajeva ulkusne bolesti, i to ulkus želuca kod 108 pacijenata i ulkus duodenuma kod njih 180. Muškarci su 2005. godine imali nešto veći relativni rizik za pozitivan EGDS nalaz nego žene (RR = 1.38; OR 1.43), a tako je bilo i 2015. godine (RR = 1.77; OR = 1.82). U poređenju sa ženama, muškarci su u 2005. godini bili u 2.05 puta većem riziku za ulkus duodenuma (OR = 2.71), a u 2015. godini relativan rizik za ulkus duodenuma kod muškaraca je bio 3.14 (OR = 3.45).

Uticaj starosti ispitanika na učestalost nalaza bilo koje lokalizacije ulkusa, kao i ponaosob ulkusa želuca, odnosno ulkusa duodenuma, u posmatranim vremenima je prikazan u Tabeli 3, kao i Grafikonu 1, Grafikonu 2 i Grafikonu 3. U 2005. godini od pacijenata sa pozitivnim EGDS nalazom je oko 59% bilo muškog pola, a u 2015. godini muškarci su bili zastupljeni sa oko 55% ukupnog broja izvedenih gornjih endoskopija. Razlika u polnoj zastupljenosti, međutim, ni u ukupnom zbiru, ni u bilo kom od posmatranih vremenskih perioda nije bila statistički značajna.

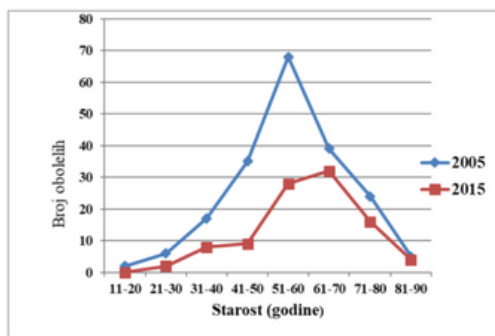
Rezultati dalje pokazuju da su, u odnosu na 2005. godinu pacijenti sa ulkusnom bolešću u 2015. godini bili prosečno stariji (Tabela 3). Tako je prosečna starost svih ispitanika sa pozitivnim EGDS nalazom u 2015. godini bila značajno veća u odnosu na prosečnu starost ispitanika u 2005. godini ($t = 2.535, p = 0.011$), što je bilo naročito izraženo kod muškaraca ($t = 2.116, p = 0.036$), zatim generalno kod ispitanika sa ulkusom duodenuma ($t = 2.487, p = 0.014$), i u toj grupi, kod pripadnica ženskog pola ($t = 2.447, p = 0.016$). Prosečna starost muškaraca sa ulkusom želuca je u 2015. godini bila nešto veća od prosečne starosti u 2005. godini ($t = 1.015, p = 0.314$), kao i prosečna starost muškaraca sa ulkusom duodenuma ($t = 1.347, p = 0.181$), ali razlike među grupama nisu dostigle statističku značajnost (Tabela 3).

Tabela 3. Uticaj starosti na učestalost pozitivnog EGDS nalaza PUB u 2005. i 2015. godini

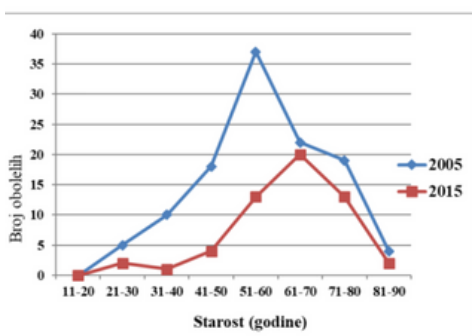
Starost ispitanika sa PUB (godine)	2005. godina		2015. godina	
	N	$\bar{X} \pm SD$	N	$\bar{X} \pm SD$
• Ukupno	189	55.81 ± 13.52	99	59.89 ± 12.95 *
• Muškarci	109	57.29 ± 13.96	55	62.02 ± 12.57 *
• Žene	80	53.68 ± 12.56	44	57.23 ± 12.92
Starost ispitanika sa ulkusom želuca (godine)	N	$\bar{X} \pm SD$	N	$\bar{X} \pm SD$
• Ukupno	58	61.55 ± 10.57	50	61.26 ± 13.03
• Muškarci	32	62.19 ± 11.02	28	65.00 ± 10.31
• Žene	26	60.65 ± 9.69	22	56.50 ± 14.49
Starost ispitanika sa ulkusom duodenuma (godine)	N	$\bar{X} \pm SD$	N	$\bar{X} \pm SD$
• Ukupno	131	52.81 ± 13.93	49	58.49 ± 12.71 *
• Muškarci	77	54.56 ± 14.67	27	58.92 ± 13.89
• Žene	54	50.31 ± 12.39	22	57.95 ± 11.07 *

Rezultati su prikazani kao učestalost (N) i kao srednja vrednost i pripadajuća standardna devijacija ($\bar{x} \pm SD$). Razlike među grupama su testirane Studentovim t-testom za nezavisne uzorke. * $p < 0.05$.

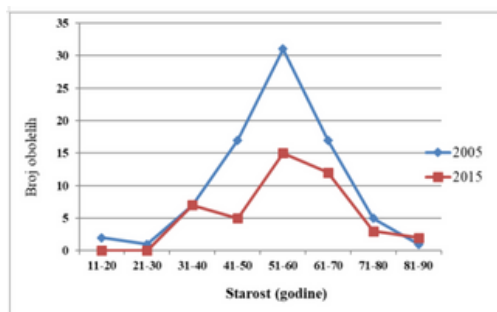
Grafikon 1. Starosna distribucija obolelih od ulkusne bolesti



Grafikon 2. Starosna distribucija muškaraca obolelih od ulkusne bolesti



Grafikon 3. Starosna distribucija žena obolelih od ulkusne bolesti



DISKUSIJA

Prema podacima WHO iz 2020. godine peptički ulkus je bio uzrok 0.85% smrti u Srbiji [10], a krvarenje duodenalnog ulkusa je vodeći faktor rizika za komplikacije i smrtni ishod ove bolesti [1, 11]. U jednoj prethodnoj studiji je objavljeno da je nakon otkrića H pylori i prateće terapije, učestalost ulkusne bolesti duodenuma u Srbiji značajno opala u dvadesetogodišnjem periodu, da je ova bolest češća kod muškarca, ali da se broj žena sa ulkusom duodenuma povećava [4]. U navedenoj studiji je pad učestalosti duodenalnog ulkusa bio naročito izražen kod osoba mlađih od 45 godina. Skorija epidemiološka studija je pokazala da je na globalnom nivou u 2019. godini standardizovana stopa prevalencije peptičkog ulkusa bila za oko 25% niža nego dvadeset godina ranije, da je u tom periodu smanjena stopa komplikacija i smrtnosti od ulkusa, ali da su muškarci stariji od 29 godina u većem riziku za oboljevanje, razvoj komplikacija i smrtnost nego žene [12].

Naši rezultati pokazuju da su indikacije za endoskopiju gornjeg digestivnog trakta bile češće kod žena, nego kod muškaraca u obe posmatrane godine, sa trendom povećanja te razlike 2015. u odnosu na 2005. godinu. U skladu sa prethodnim studijama, i sadašnja studija pokazuje značajan pad procenta obolelih od ulkusne bolesti želuca i duodenuma u posmatranim periodima. Treba istaći, međutim, da je pad prevalencije ulkusne bolesti u našoj studiji zapravo rezultat značajnog pada prevalencije ulkusa duodenuma, najverovatnije zbog sveobuhvatne primene eradikacione terapije za H. Pylori [4].

Calgar et al. su zabeležili dva pika u prevalenciji ulkusne bolesti duodenuma: prvi pik obuhvata period od 1981. do 1985., a drugi od 1991. do 1995. godine, nakon čega se beleži ravnomeran pad u prevalenciji ove bolesti [13], odnosno da su osobe rođene sredinom tridesetih i četrdesetih godina 20. veka pokazale veću tendenciju oboljevanja od ulkusa duodenuma u odnosu na osobe rođene u drugim dekadama. Ovaj trend je verovatno rezultat lošijih sanitarnih uslova u detinjstvu, zbog čega je veća izloženost H. pylori rođenih u ovom periodu, kao i pojačanog stresa jer se u to vreme odvijala II Svetski rat. Utvrđeno je da postoje slični šabloni oboljevanja od ulkusne bolesti kod osoba rođenih u određenim vremenskim periodima u svim evropskim zemljama, Sjedinjenim Američkim Državama, kao i Australiji i Japanu, dok se generalno, ulkusna bolest javlja sa približno istom učestalošću u zapadnim zemljama kao i u Aziji, ali sa regionalnim razlikama čak i unutar iste zemlje [12, 14, 15]. Ovo ukazuje na značaj faktora rizika iz životne sredine koji pogađaju generacije osoba u njihovom detinjstvu i adolescenciji [14, 16].

Prethodna istraživanja su pokazala da je endoskopija gornjeg gastrointestinalnog trakta u periodu od 1970. do 2010. godine rađena kod osoba starosti 48.16 ± 16.27 godina [13]. U našem istraživanju ispitanici su bili stariji od navedene studije već 2005. godine (53.34 ± 14.79 godina), i još za oko 2 godine stariji u 2015. godini (55.54 ± 15.11 godina), što se opet, može objasniti ekspozicijom H. pylori u ranom detinjstvu, kao faktorom rizika za pojavu ulkusa duodenuma kasnije tokom života. S obzirom da smo analizirali kasniji vremenski period nego prethodne studije [13, 17], moguće je da je veća starost naših pacijenata odraz paralelnog protoka vremena od ekspozicije do pojave bolesti. Ipak, pri interpretaciji naših rezultata treba imati u vidu da su ispitanici bili podvrgavani EGDS zbog dispeptičnih tegoba, odnosno da su već imali aktivni peptički ulkus čiji nastanak nije moguće smestiti u tačan vremenski okvir.

Veća učestalost ulkusne bolesti beleži se kod muškaraca u posmatranim periodima (6.09% obolelih 2005. i 2.51% obolelih 2015. godine), i taj trend se održava i kod žena (4.29% obolelih 2005. i 2.01% obolelih 2015. godine). Inicijalno veća učestalost ulkusa kod muškaraca nego kod žena

može se objasniti prisustvom faktora rizika koji su zastupljeniji kod muškaraca nego kod žena., kao što su pušenje i unos alkohola. Ne treba zaboraviti ni da su muški pol i genetska predispozicija sami po sebi takođe faktori rizika za nastanak ulkusne bolesti. U jednoj manjoj prospektivnoj studiji su na primer, glavni faktori rizika peptičkog ulkusa bili infekcija *H. pylori*, pušenje cigareta i u manjoj meri često konzumiranje alkohola, dok na primer upotreba NSAIL nije bila značajan faktor rizika [18].

Trend pada učestalosti ulkusne bolesti duodenuma pripisuje se pre svega savremenom dijagnostičkom i terapijskom pristupu kod *H. pylori* infekcije. Moguće objašnjenje za smanjenje učestalosti jeste i bolja zdravstvena informisanost, saznanja o *H. pylori* i načinima njenog prenošenja, kao i bolje terapijske mogućnosti [4, 19]. Takođe je ovaj trend moguće objasniti higijenskim i sanitarnim uslovima koji su se rapidno unapređivali u posleratnim decenijama, u kojima su mahom rođene obolele osobe iz ispitivanih grupa, tako da je sa protokom vremena postojala sve manja izloženost dece *H. pylori* bakteriji. Još jedno zapažanje odnosi se na pušenje i duvanski dim kao faktor rizika za nastanak i razvoj ulkusne bolesti, gde je zabeleženo smanjivanje broja pušača i smanjena izloženost duvanskom dimu u Srbiji, naročito od maja 2010., kada je donet zakon o zabrani pušenja na javnim mestima.

LITERATURA

1. GBD 2013 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* (London, England), 2015; 385(9963), 117-171. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61682-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61682-2)
2. Beiranvand M. A review of the most common in vivo models of stomach ulcers and natural and synthetic anti-ulcer compounds: A comparative systematic study. *Phytomedicine Plus* 2(2): 100264; 2022. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2022.100264>.
3. Sokić-Milutinović A, Todorović V, Milosavljević T: Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection-bacterium and host relationship. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*; 2004; 132(9-10): 340-344.
4. Jovanović I, Đurić P, Alempijević T, Sokić-Milutinović A, Krstić M, Milosavljević T: Duodenal ulcer during the period of twenty years after discovering of *Helicobacter pylori*--experience gained at our centre. *Medicinski pregled* 2010; 63(3-4): 258-261.
5. Nimish B V, Feldman M, Grover S: Epidemiology and etiology of peptic ulcer disease. Up To Date [Internet]. 2014 April [Postavljeno 2014 Avgust 22.]; Dostupno na: <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-etiology-of-peptic-ulcer-disease>
6. Lauret ME, Rodriguez-Pelaez M, Perez I, Rodrigo L. Peptic ulcer disease. *J Gastroenterol Hepatobil Disorders*. 1(1): 1-8; 2015. doi. 01.10.19104/jghd.2015.105.
7. Milosavljević T, Kostić-Milosavljević M, Krstić M, Sokić-Milutinović A: Epidemiological trends in stomach-related diseases. *Functional gastric disorders*. *Digestive diseases* 2014; 32: 213-216.
8. El-Serag HB, Sonnenberg A. Opposing time trends of peptic ulcer and reflux disease. *Gut* 1998; 43:327-333
9. Popović D, Stanković-Popović V, Milosavljević T, et al. The influence of *Helicobacter pylori* eradication on appearance of gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Chir Jugoslav* 2006; 53(3):41- 48.
10. WHO <https://www.worldlifeexpectancy.com/serbia-peptic-ulcer-disease>
11. Lazić B, Matejić S, Nikolić S, Gacic D, Jovanovic P, Odalovic B. The determinants of initial bleeding and rebleeding of duodenal peptic ulcers. *Praxis medica* 2017; 46. 35-42. [10.5937/pramed1702035L](https://doi.org/10.5937/pramed1702035L).
12. Xie X, Ren K, Zhou Z, Dang C, Zhang H. The global, regional and national burden of peptic ulcer disease from 1990 to 2019: a population-based study. *BMC Gastroenterology*. 2022; doi. 22. [10.1186/s12876-022-02130-2](https://doi.org/10.1186/s12876-022-02130-2).
13. Caglar E, Baysal B, Dobrucali A. The changing pattern of upper gastrointestinal disorders by endoscopy: Data of the last 40 years. *Diagnostic and therapeutic endoscopy*. 2014. 262638. [10.1155/2014/262638](https://doi.org/10.1155/2014/262638).
14. Sonnenberg A. Geographic and temporal variations in the occurrence of peptic ulcer disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 1985; Supplement, 110, 11-24. <https://doi.org/10.3109/00365528509095826>
15. Lam SK: Differences in peptic ulcer between East and West. *Baillieres Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*. 2000 Feb;14(1):41-52.
16. Martinez A. Risk factors for developing peptic ulcer disease. *International Journal Of Medical Science And Clinical Research Studies*. 2023; 03. [10.47191/ijmscrs/v3-i2-04](https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v3-i2-04).
17. Rosenstock S, Jørgensen T, Bonnevie O, et al. Risk factors for peptic ulcer disease: a population based prospective cohort study comprising 2416 Danish adults. *Gut* 2003;52:186-193.
18. Lee KD, Kayano T, Nishiura H. Dramatic shift in the epidemiology of peptic ulcer in Japan: the impact of *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Epidemiology and Infection*. 2022;150:e4. doi:10.1017/S095026882100265X
19. Asali A, Alghamdi M, Fallatah S, et al. Risk factors leading to peptic ulcer disease: systematic review in literature. *International Journal Of Community Medicine And Public Health*. 2018; 5. [10.18203/2394-6040.ijcmph20183869](https://doi.org/10.18203/2394-6040.ijcmph20183869).
20. Bardhan KD, Royston C. Time, change and peptic ulcer disease in Rotherham, UK. *Digestive and liver disease* 2008; 40(7): 540-546.
21. Malaty HM, Graham DY, Isaksson I, Engstrand L, Pedersen NL. Are genetic influences on peptic ulcer dependent or independent of genetic influences for *Helicobacter pylori* infection? *Arch Intern Med*. 2000;160(1):105-109. doi:10.1001/archinte.160.1.105

Danas je sasvim jasno da pacijenti sa peptičkim ulkusom nemaju iste karakteristika kao nekada, te da su i faktori rizika pa i patogenetski aspekti modifikovani [20, 21]. Pored ostalog, pad učestalosti ulkusne bolesti duodenuma može biti i rezultat bolje informisanost o štetnosti NSAIL i salicilata i njihova sve ređa neopravdana upotreba.

ZAKLJUČAK

Na osnovu naše studije može se zaključiti da postoji trend pada učestalosti ulkusne bolesti u 2015. u odnosu na 2005. godinu, da je smanjenje trenda zapravo rezultat značajnog pada prevalencije ulkusa duodenuma, ali ne i ulkusa želuca čija se učestalost održava na približno istom nivou u proteklih deset godina. Takođe se može zaključiti su da muškarci u 2 - 3 puta većem relativnom riziku od razvoja ulkusa duodenuma, i da je u desetogodišnjem periodu prosečna starost obolelih od ulkusne bolesti povećana za oko 4 godine, a prosečna starost ispitanika podvrgnutih EGDS je povećana za oko 2 godine.

KAVASAKIJEVA BOLEST

KORESPONDENT

Sladana Anđelić
E-mail: sandjelic94@gmail.com

AUTOR

Sladana Anđelić
Zavod za urgentnu medicinu Beograd, Srbija.

SAŽETAK

Kavasakijeva bolest (KB) je akutni sistemski vaskulitis koji se prvenstveno javlja kod dece mlađe od 5 godina. I pored napretka savremene medicine, trenutno je nepoznat uzrok bolesti i nedostaju specifični dijagnostički testovi za definitivno postavljanje dijagnoze. Diferencijalno-dijagnostička enigma je isključivanje drugih bolesti koje liče na KB. Lečenje je simptomatsko, sprovodi se primenom intravenskog imunoglobulina (IVIG) i aspirina (ASA) u akutnoj fazi KB. Nedostaju preporuke koje bi doprinele ujednačenom terapijskom pristupu kod refrakterne KB. Uloga kortikosteroida je još uvek kontroverzna, ali postoje studije koje podržavaju njihovu primenu kao adjuvantnu terapiju. Kod većine obolelih prognoza je dobra. U fokusu budućih istraživanja trebala bi se naći formulacija novih algoritama za detekciju, diferencijalno-dijagnostičku trijažu i lečenje KB.

Ključne reči: Kavasakijeva bolest, dijagnoza, diferencijalna dijagnoza, terapija, prognoza.

ENGLISH

KAWASAKI DISEASE

Sladana Anđelić
Institute for Emergency Medicine, Belgrade, Serbia.

SUMMARY

Kawasaki disease (KD) is an acute, self-limited vasculitis of unknown etiology that occurs predominantly in children under the age of 5 years. In addition to the progress of modern medicine, the cause of KD is currently unknown and specific diagnostic tests for definitive diagnosis does not exist. The differential-diagnostic enigma is the exclusion of other diseases with similar clinical features. The primary treatment in the acute phase of KD is intravenous immunoglobulin (IVIG) and acetylsalicylic acid (ASA/aspirin). There is not a recommendation to a uniform therapeutic approach in refractory KD. The role of corticosteroids is still controversial, but there are studies that support its use as adjuvant treatment. Most patients have a good prognosis. The focus of future research should be the formulation of new algorithms for detection, differential-diagnostic triage and treatment of KD.

Key words: Kawasaki disease, diagnosis, differential-diagnosis, therapy, prognosis.

Japanski pedijatar Tomisaku Kawasaki je 1961. opisao novi klinički entitet, preteču Kawasakijeve bolesti (KB), pod nazivom „mukokutani limfonodularni sindrom“ [1]. Inicijalno je prikazao četvorogodišnjeg dečaka sa do tada neobičnom bolešću prezentovanom dvonedeljnom febrilnošću, konjuktivitisom, crvenim, suvim, ispučalim usnama, difuznim crvenilom sluzokože jezika i orofaringsa, jagodičastim jezikom, bilateralnom, nepurulentnom, cervikalnom adenopatijom, polimorfnim kožnim osipom na telu, i jarko crvenim dlanovima i tabanima sa indurativnim edemom tokom deskvamacije kože sa vrhova prstiju. Do objavljivanja prvog rada na engleskom 1974., Kawasaki je uzorkovao 50 dece sa istim simptomima.

Termin KB prvi put upotrebljava Melish-a 1976. godine [2]. Nakon usvajanja naziva, glavni predmet naučne debate predstavljalo je pitanje da li je KB potpuno benigna ili je povezana sa srčanim komplikacijama zabeleženim u pojedinim slučajevima. Sprovedena istraga na nacionalnom nivou je autopsijskim nalazima identifikovala desetoro dece sa KB, od kojih je kod četvoro uzrok smrti bila aneurizma koronarnih arterija (AKA) sa trombozom [1,3]. U godini, kada je rad Kawasakija konačno objavljen na engleskom jeziku, uveliko je već bila poznata sprega između KB i vaskulitisa koronarnih arterija koji prethodi formiranju AKA.

KB je nakon Henoh-Šenlajnova purpure drugi najčešći uzrok sistemskog vaskulitisa (SV) u dečijem uzrastu [4]. Definisana je kao generalizovani akutni SV koji može dovesti do pojave aneurizmi bilo koje arterije srednje veličine u telu, pre svega koronarnih arterija, koje predstavljaju rizik za nastanak tromboze i progresivne stenozе. Tromboza i stenozа AKA, povećava rizik za nastanak ishemijske bolesti srca, infarkta miokarda (IM), srčanih aritmija i iznenadne srčane smrti [5,6]. U razvijenim zemljama, KB je vodeći uzrok stečenih srčanih mana [7].

EPIDEMIOLOGIJA

Prisutna je globalna distribucija KB na svim kontinentima i u svim etničkim grupama, incidencije značajno veće među decom azijskog porekla nego kod dece druge rasne pripadnosti [8]. Broj obolelih je u svakodnevnom porastu, kao i broj inkompetnih kliničkih prezentacija KB. Bolest je ranog detinjstva, češće kod dečaka nego kod devojčica (1,5 : 1) [1], a 85% je mlađe od 5 godina. Okazaki prikazuje kao raritet prevremeno novorođeno muško dete sa simptomima KB ispoljenom 19. dana života [9].

Opisani su pojedinačni slučajevi KB i kod odraslih. O'Connor iz Irske [10] prikazuje 40-godišnjeg muškarca sa perzistentnom temperaturom, osipom i unilateralnim otokom vrata kao atipičnom kliničkom prezentacijom KB. Autor zaključuje da dijagnostikovanje KB kod odraslih predstavlja veliki klinički izazov zbog sekvencionalnog javljanja simptoma, nedostatka specifičnog dijagnostičkog testa i kliničke prezentacije slične pojedinim infektivnim bolestima.

ETIOLOGIJA

Etiologija je nepoznata, napori da se identifikuje infektivni uzročnik KB ostali su bez rezultata. Epidemiološke studije sugerišu da KB nastaje usled izmenjenog individualnog imunog odgovora na ubikvitarne mikroorganizme niske virulencije na terenu jake genetičke predispozicije [11]. O potencijalnom infektivnom okidaču svedoče sledeće postavke:

- sezonski pikovi i grupisanje incidencije u teritorijalne klastere,
- najveća incidencija u ranom detinjstvu ukazuje primarno na prisustvo transplacentarnih antitela kao vid prirodnog pasivnog imuniteta, koja štite odojčad od oboljevanja, a sekundarno na postojanje stečenog imuniteta kod odraslih na asimptomatske infekcije,
- pojava rekurentnih infekcija,
- kliničke manifestacije KB podsećaju na infektivna oboljenja.

Infektivna etiologija bolesti je uzdrmana radom Lee J-K koji kroz tri moguće hipoteze predstavlja moguće etiološke uzroke: hipoteza o infekciji; imunološka hipoteza i hipoteza higijene (po autoru najprihvatljivija) [12]. Tako da i nakon 50 godina od prvog slučaja KB, na raspolaganju imamo samo dužu listu mogućih patogena kao infektivnog uzročnika bolesti. Uloga vakcinacije kao potencijalnog triggera KB, bila je bez utvrđene uzročno-posledične veze [13].

O genetičkoj komponenti bolesti svedoče grupisanje oboljevanja u porodice i upadljive razlike u geografskoj raspodeli incidencije [13,14].

SV zahvata zidove arterijskih i venskih krvnih sudova (KS) u čitavom organizmu, i mogu biti klasifikovani prema vrsti ćelija uključenih u zapaljenski proces i tipu tkivnog oštećenja. U ovakvoj klasifikaciji, KB se smatra sistemskim nekrotizirajućim vaskulitisom [15]. Malobrojnost objavljenih studija limitira definitivno razumevanje patoloških promena u SV nastalih u samom KS. U KB kao i u adultnom nodoznom poliarteritisu može doći do formiranja AKA [16]. Najranija promena u zidu KS je akumulacija mononuklearnih ćelija. Transmuralna inflamacija započinje kada se zapaljenski infiltrati iz adventicije i lumena spoje u mediji zida KS. Napredovanjem inflamatornog procesa, IgA sekretujuće plazma ćelije su takođe prisutne, pri čemu usled destrukcije medije konačno dolazi do formiranja aneurizme. Autopsijskim nalazom zahvaćenih arterija uočeni su procesi formiranja tromba, kao i miointimalna proliferacija sa zadebljanjem intime, i istanjem i fibrozom medije.

Ključni trenutak u nastanku KB je koncentrisanje različitih proinflamatornih medijatora i aktiviranje imunog sistema [17,18]. Biopsijski nalaz monocita i makrofaga dobijen sa uzoraka kože preminulih pacijenata potvrđuje njihovu ulogu u akutnoj fazi KB i SV. Nedavno se došlo do interesantnih podataka o važnosti IgA antitela u imunom odgovoru u KB [19], što ukazuje na verovatan ulazak patogena preko respiratornog sistema.

FAZE BOLESTI

Bolest napreduje kroz tri faze [20]:

1. akutna faza, prve dve nedelje bolesti. Skrining KB se u ovoj fazi zasniva na težini akutno ispoljenih simptoma bolesti,
2. subakutna faza, 2.- 4. nedelja bolesti. Dolazi do sniženja temperature, deskvamacije u perinealnoj regiji, dlanovima, periungvalne deskvamacije, porasta broja trombocita ali je moguća pojava sekvela (AKA ili IM, artritis/artralgijska).
3. faza oporavka, od kraja prvog do kraja trećeg meseca. Normalizuju se svi laboratorijski testovi i delimično ili potpuno povlače promene na KS srca.

LABORATORIJSKE ANALIZE

I pored napretka savremene medicine, nedostaju ciljani laboratorijski testovi za definitivno postavljanje dijagnoze. Preporučuje se određivanje kompletne krvne slike, antinuklearnih antitela (ANA), reumatoidnog faktora (RF), sedimentacije eritrocita (SE), brisa ždrela i hemokulture. Rezultati ispitivanja mogu da osvedoče akutnu sistemsku inflamaciju (ubrzana SE, povišen C-reaktivni protein) [21]. U krvnoj slici se verifikuju leukocitoza sa skretanjem u levo, blaga ili umerena normocitna anemija i, kao posebno indikativno, trombocitoza u 2. ili 3. nedelji bolesti. Nivo albumina u plazmi je niži od 3 g/dl, dok vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) mogu biti povišene. Tipični su i biohemijski znaci holestaze (povišene γ -glutamilttransferaze, hiperbilirubinemija). Kod trećine obolelih, identifikuje se pleocitoza u cerebrospinalnoj tečnosti. Nalaz ANA, RF i kulture su negativni. Druge moguće laboratorijske promene zavise od toga koji je sistem zahvaćen KB [22].

Preporučuju se periodični pregledi, i analize krvi do normalizacije vrednosti SE i broja trombocita.

DIJAGNOSTIČKI TESTOVI

Fizikalni pregled je od neprocenjive vrednosti. Auskultacijom srca mogu se detektovati šum na srcu ili iregularnosti srčanog ritma. Indikovani su elektrokardiogram i ehokardiogram (EHO) [23]. Prema trenutnim smernica, dijagnoza KB je bazirana na EHO nalazu, kao primarnoj kardiološkoj imidžing metodi u akutnoj i subakutnoj fazi bolesti kod dece koja ukazuje na zahvaćenost koronarnih arterija [24]. EHO je koristan i u detekciji i praćenju AKA koja u slučaju rupture može postati životno-ugrožavajuća [24]. Incidencija abnormalnih nalaza na inicijalnom EHO je 44%. Kontrolni EHO je obavezan nakon 4-6 nedelja od početka bolesti [26]. U daljem periodu, predlaže se EHO na svakih 5 godina radi blagovremenog otkrivanja eventualnih aterosklerotskih promena.

Modaliteti za dugoročno praćenje oštećenja koronarnih arterija jesu: a) Strukturne imidžing metode: RTG angiografija, Intravaskularna ultrasonografija, MRI angiografija i Elektron zračni CT; b) Funkcionalne imidžing metode: Dobutamin stres ehokardiografija, Transtorakalna ultrasonografija, Pozitron emisivna tomografija i Dipiridamol stres

talijum 201 - monofoton emisivna kompjuterizovana tomografija

Koronarno CR angiografija je korisna u bolesnika sa aneurizmama [25] i patološkim rezultatima ergometrije.

KLINIČKA PREZENTACIJA

U revidiranim dijagnostičkim smernicama za KB [25], kliničku prezentaciju bolesti (Slika 1) čini 6 kriterijuma (mnemotehnički TOPLI-KREAM) [26]:



Odložena ili pogrešno postavljena dijagnoza KB, povećava incidencu nastanka AKA i sledstvenu ishemijsku miokarda kao devastirajuće dugotrajne posledice bolesti. 5% akutnih koronarnih sindroma (AKS) kod mlađih od 40 godina, posledica je AKA [26]. Za razliku od AKA kao kardiovaskularne komplikacije KB, iz histološke perspektive je češći miokarditis.

DEFINICIJA KOMPLETNE I NEKOMPLETNE KB [27]

Kompletna KB se definiše kao prisustvo najmanje 5 od 6 kliničkih kriterijuma, ili kao prisustvo najmanje 4 kliničke karakteristike i prisutan EHO nalaz AKA, uz odsustvo drugih febrilnih stanja [27,28].

Definicija nekompletne, nepotpune ili atipične forma KB je prisustvo 3 od 6 kliničkih karakteristika sa AKA, uz odsustvo drugih uzroka febrilnosti, ili prisustvo 3 ili 4 kliničkih kriterijuma bez AKA, kada se verifikuju:

1. povišenje jetrenih transaminaza na početku bolesti,
2. povišeni leukociti u sedimentu urina kod novorođenčadi,
3. trombocitoza u fazi rekonvalescencije,
4. elevacija natriuretčkog peptida u mozgu,
5. EHO nalaz mitralne regurgitacije ili perikardnog izliva,
6. uvećana žučna kesa, hipoalbuminemija ili hiponatremija.
- 7.

I na kraju, nepotpuna KB se definiše i kao prisustvo ≤ 2 glavna klinička obeležja nakon isključivanja drugih diferencijalnih dijagnoza.

Kada nije moguće postaviti definitivnu dijagnozu, razmatra se nepotpuna (atipična) forma bolesti [28,29]. Iskusniji kliničari dijagnozu atipične KB postavljaju na osnovu EHO nalaza baziranom na prisustvu koronarnih abnormaliteta i pozitivnih znakova inflamacije uprkos diskrepanci između težine kliničke slike i prezentovanih simptoma. Najčešće odsutni klinički kriterijumi u nepotpunoj KB su cervikalna limfadenopatija i osip, dok su promene na sluzokoži redovan nalaz [30].

Dodatni dijagnostički kriterijumi su:

1. Razdražljivost,
2. Kardiovaskularni: abnormalni srčani tonovi, EKG promene, aneurizma perifernih arterija
3. Gastrointestinalni: bol u stomaku, povraćanje, dijareja
4. Hematološki: ubrzana SE, anemija
5. Dermatološki: mikropustularni osip, poprečne brazed na noktima
6. Respiratorni: kašalj, rinoreja, retrofaringealni edem, infiltrati na RTG nalazu pluća
7. Reumatološki: bol, otok
8. Neurološki: pleocitoza limfocita u cerebrospinalnoj tečnosti, konvulzije, paraliza facijalnog nerva, paraliza ekstremiteta.

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Klinički izazov predstavlja isključivanje iz diferencijalne dijagnoze bolesti koje liče na KB [28]. Tu spadaju virusne infekcije (adenovirus, ehovirus, mononukleoza, rubeola), bakterijske infekcije (šarlah, reumatska groznica, pegava groznica Stenovitih planina, leptospiroza), bolesti izazvane toksinima (sindrom toksičnog šoka, trovanje živom), hipersenzitivne reakcije (npr. Stevens-Johnson sindrom), reumatske bolesti (juvenilni idiopatski artritis, poliarteritis nodosa, reaktivni artritis), i multisistemski inflamatorni sindrom kod dece udružen sa SARS-CoV-2 virus [13,29]. Postoji mogućnost istovremene virusne i bakterijske infekcije.

KB može da se previdi ili ne detektuje pravovremeno (zaživotno). Postoji verovatnoća i da simptomi nekog drugog oboljenja maskiraju kliničku sliku, kada se postavi pogrešna dijagnoza. Pojedine sistemske manifestacije mogu da zavaravaju lekare pri postavljanju dijagnoze, kao što su: sterilna piurija (proglašena se infekcijom urinarnog trakta), pleocitoza cerebrospinalne tečnosti (pogrešno povezana sa aseptičnim meningitisom), osip (greškom protumačen kao reakcija na lek ili kao posledica virusne infekcije), ili cervikalna adenopatija (protumačena kao bakterijski adenitis) [3]. Zato, uvek kada postoje simptomi febrilnosti i osipa, treba koristiti specifične markere inflamacije i druge dijagnostičke testove kako bi se opredelili za ili protiv dijagnoze KB. Od koristi može biti i EKG nalaz ventrikularne miokardne disfunkcije ili aritmije uzrokovane miokarditisom [31].

TERAPIJA

Svako dete sa potvrđenom ili sumnjivom dijagnozom KB zahteva hospitalizaciju uz kontinuirani monitoring tokom intravenske primene imunoglobulina (IVIG). Preko 20% dece bude hospitalizovano nakon četiri dana od pojave simptoma [32]. Kriterijumi za prijem pacijenata sa KB u Jedinici intenzivne nege su [33]: poremećaj stanja svesti, paralitički ileus, šok i hemodinamski značajan miokarditis.

Terapija KB podrazumeva [34]:

1. Inicijalnu terapiju.
2. Terapiju rezistentnih i rekrudescenčnih groznica.
3. Terapiju kardiovaskularnih komplikacija.

1. Inicijalna terapija ima za cilj redukciju inflamacije i prevenciju potencijalno fatalne tromboze nastale na terenu abnormalnih koronarnih arterija. Redukcija inflamacije, u literaturi nazvana "gašenje požara" predstavlja ključnu kariku u inicijalnom terapijskom pristupu KB [36]. Postiže se ranom aplikacijom jedne visoke doze IVIG, kao farmakološkog "aparata za gašenje požara", uz istovremenu peroralnu upotrebu acetil-salicilne kiseline (ASA).

Intravenski imunoglobulin

Primena visoke doze IVIG je najefikasnija i krucijalna terapijska opcija u KB u sprečavanju nastanka srčanih komplikacija. Kod većine obolelih već prvih 24 h lečenja dolazi do pozitivnog terapijskog odgovora. Nadig i saradnici [35] su uočili da oboleli od KB lečeni IVIG-om, imaju progresivniji oporavak i niži rizik od razvoja AKA. Po njima je IVIG zlatni standard u terapiji KB.

Mehanizam dejstva IVIG je diskutabilan [29]. In vitro dokazi ukazuju da blokira proliferaciju endotelne ćelije i sintezu adhezivnih molekula hemokina i citokina. Preporučuje se kod svih obolelih u akutnoj fazi KB koji imaju pozitivne dijagnostičke kriterijume i povećani rizik za nastanak AKA, kao i u atipičnoj KB [29]. Terapiju treba započeti do 7. dana bolesti, kako bi se smanjila visoka febrilnost i ublažio bol do 9. dana, tj. do pre početka formiranja AKA. Preporučene IVIG doze u akutnoj fazi KB su 2 g/kg/dan (pojedinačna doza), ili 200-400 mg/kg/dan tokom 3 do 5 dana (podeljen dozni režim). Poslednjih godina, u nedostatku jasnih konsenzusa o doznom režimu, kod 90-95% obolelih korišćen je IVIG u pojedinačnoj dozi [35].

Inicijalna brzina primene IVIG-a je 0,46-0,92 mL/kg/h (10-20 kapi/min) tokom 20-30 minuta [36], sa mogućnošću postepenog povećanja do maksimalno 1,85 mL/kg/h (40 kapi/minut). Pojedinačna doza IVIG-a se u Japanu dozira tokom 12 - 24h, a u SAD, Evropi, Australiji i mnogim delovima Azije tokom 10 - 12h [36].

O potentnosti i efikasnosti IVIG-a sugerišu i izveštaji evropskih naučnika koji su utvrdili moguć terapijski benefit čak i ako se IVIG primeni 10. dana od početka KB [11]. Primena IVIG-a zahteva [11]: prethodnu hidrataciju, praćenje diureze, praćenje koncentracije kreatinina, i izbegavanje istovremene upotrebe diuretika Henleove petlje. Kontinuirani monitoring je neophodan tokom primene IVIG, jer se

pojedine neželjene reakcije dovode u vezu sa brzim protokom infuzije [36].

Postoje sporadični prikazi nastanka tromboembolijskih (TE) događaja (IM, moždani udar, plućna embolija i tromboza dubokih vena) tokom primene IVIG-a [37] kod osoba sa povišenim rizikom od nastanka AKA. Prijavljeni su i slučajevi akutne bubrežne insuficijencije, sindroma aseptičnog meningitisa, hemolitičke anemije, neutropenije/leukopenije i akutno oštećenje pluća uzrokovano transfuzijom. Neophodan je oprez i pri primeni IVIG kod gojaznih, kao i onih sa povećanim rizikom za razvoj TE (starije osobe, hipertenzija, dijabetes, prethodne vaskularne bolesti ili TE, stečeni ili nasledni TE poremećaj, duži period imobilizacije, ozbiljna hipovolemija ili bolesti sa povećanim viskozitetom krvi). Kod osoba sa rizikom od TE neželjenih reakcija, IVIG treba primenjivati u najnižoj dozi i minimalnom brzinom infuzije [35].

Aspirin

U akutnoj fazi bolesti ASA je deo preporučene terapije. Njegova primena je nedavno dovedena u pitanje, zbog pomanjkanja naučnih dokaza da doprinosi smanjenju nastanka mogućih komplikacija [23]. Čak i ako se primeni, postoje kontroverze o optimalnoj dozi za postizanje terapijskog efekta. Prema studiji Kwon JE [38], umerena doza ASA (30–50 mg/kg/dnevno, podeljena u tri doze), ima primat nad visokom dozom (80–100 mg/kg dnevno, podeljeno u četiri doze) koja može ispoljiti neželjene efekte opasne po život. Jedan od pacijenata iz ove studije, je nakon visoke doze ASA i razvoja Reyevog sindroma, egzistirao. Kombinacija ASA i alkohola, može dovesti do smrtonosno obilnog abdominalnog ili cerebralnog krvarenja [39]. Zaključak retrospektivne studije iz Koreje je da aspirin ni u umerenim ali ni u visokim dozama ne smanjuje rizik od nastanka lezije koronarne arterije (LKA) u KB [40].

Prema kolegama iz Japana, čak i terapija bez, ili sa niskim dozama ASA (3–5 mg/kg/dan) u inicijalnom tretmanu KB smanjuje incidenciju nastanka LKA [41]. Niskodozna ASA ima antitrombotično dejstvo, dok ASA u dozama većim od 30 mg/kg/dnevno ASA ima antiinflamatorno, analgetičko, i antipiretičko dejstvo [42].

Huang [43] je mišljenja je da primena različitih doza ASA ne dovodi do značajne razlike u pogledu njene efikasnosti na nastanak LKA-a, sekundarnih ishoda IVIG rezistencije ili dužine hospitalizacije bolesnika sa KB. Glavni zaključak je da tretman KB bez ASA nije inferiorniji u odnosu na primenu bilo koje pojedinačne doze.

U akutnoj fazi KB, metabolizam ASA je nepravilan te pristalice visokodozne ASA [43] predlažu njegovu primenu u akutnoj fazi bolesti, sa postepenim smanjivanjem dnevne doze na 3–5 mg/kg po postizanju afebrilnosti. Antiagregaciona terapija nastavlja se narednih 4–6 nedelja do normalizacije svih markera inflamacije i pozitivizacije EHO nalaza. Deci sa AKA treba pod nadzorom lekara dati ASA u jednoj dnevnoj dozi, u dužem vremenskom periodu, ponekad i doživotno.

Kod tromboze koronarnih krvnih sudova razmotriti primenu fibrinolize ili perkutane koronarne intervencije, a kod gigantskih AKA, antikoagulanasa (varfarin, dipiridamol).

2. Terapija rezistentne i rekurentne febrilnosti U literaturi se definicija IVIG rezistencije razlikuje u zavisnosti od vremenu ispoljavanja. Prema prvoj definiciji, perzistentna ili refraktorna KB predstavlja rekrudescenciju ili upornu febrilnost koja traje 24–48h, dok prema drugoj definiciji traje 36h nakon prve IVIG infuzije [44]. Kod 10–15% dece sa dijagnozom KB lečene visokim dozama aspirina i 2 g/kg IVIG izostaje pozitivan terapijski efekat i ispoljiti se rekurentna ili perzistentna febrilnost. Deca koja ne postanu afebrilna nakon prve doze IVIG, imaju povećan rizik za nastanak AKA. Mnoga od njih pozitivno terapijski reaguju tek na ponovljenu dozu IVIG. Ostale terapijske opcije za refraktornu KB su primena pulsni doza glukokortikoida, ciklosporina A, rifampicina ili bioloških agenasa, na prvom mestu antagonista faktora nekroze tumora.

3. Terapija kardiovaskularnih komplikacija [11] Ciljevi terapije kod bolesnika koji su razvili AKA jesu sprečavanje tromboze i miointimalne proliferacije koja vodi ka stenozama. Niske doze ASA terapijski su standard kod dece sa malim do srednjih aneurizmi. Kod pojedinih, korišćenje drugih antiagregacionih lekova (klopidogrel i tiklopidin) zajedno sa ASA, ili individualno, imaju terapijski benefit. Neophodna su dalja ispitivanja kako bi se utvrdila uloga niskomolekularnih heparina, monoklonskih imunoglobulina protiv trombocitnih lib/IIIa receptora i varfarina u dugoročnom lečenju dece sa gigantskim AKA.

Adjuvantna i druga linija terapije

Iako su kortikosteroidi kod SV dokazano efikasni, podeljena su mišljenja o njihovom terapijskom značaju u KB. Multicentrična, prospektivna, duplo-slepa studija, nije utvrdila benefit u smanjenju prevalencije nastanka AKA ili dužini hospitalizacije nakon primene kortikosteroida kao adjuvantne terapije uz IVIG i aspirin [45]. Nasuprot ovim, prema Cochrane Database podacima, dodatna kortikosteroidna terapija može smanjiti naknadnu pojavu AKA za 30% [46]. Kortikosteroidi se mogu primeniti kao druga linija terapije, sami ili u kombinaciji sa ponovljenom IVIG dozom kod osoba sa povećanim faktorima rizika za AKA.

KOMPLIKACIJE

Pored AKA, evidentirane su i druge komplikacije KB: miokarditis, perikarditis sa perikardijalnim izlivom, mitralni valvulitis. Pacijenti kojima EHO-m nisu uočene AKA u akutnoj i subakutnoj fazi bolesti, klinički ostaju asimptomatski najmanje 10 godina. Više od 20% pacijenata koji razviju AKA u akutnoj fazi KB razvije i stenozu koronarnih arterija, koja zahteva terapiju za miokardijalnu ishemiju [14]. Retka, ne i nemoguća, komplikacija je sindrom aktivacije makrofaga, u čijoj potki počiva nekontrolisano lučenje proinflamatornih citokina iz mononuklearnih fagocita („citokinska oluja“) [23].

PROGNOZA

Priroda KB je samolimitirajuća, znaci i simptomi bolesti koji se razvijaju tokom 10 dana spontano se povlače [29]. Deca sa KB se uglavnom potpuno izleče, ali, sporadično i pored odgovarajućeg lečenja, može doći do razvoja komplikacija. Zabrinjavajući podatak je da se AKA u KB razvija neprimetno, i da može biti uočena tek godinama kasnije. Rano postavljanje dijagnoze i rano započinjanje terapije su najbolji načini prevencije nastanka komplikacija.

Uz odgovarajuće lečenje stopa mortaliteta je manje od 0,1–0,3%, ali bez lečenja se povećava na približno 1%. Letalan ishod, kao posledica srčanih komplikacija [20], je moguć u prvih 6 nedelja bolesti.

ZAKLJUČAK

Razumevanje KB od otkrića do danas, prešlo je značajno dug put. Nesporno je da KB predstavlja fascinanto oboljenje, koje sada umemo bolje da detektujemo, lečimo i pratimo razvoj mogućih komplikacija. Međutim, poput matematičke formule sa puno nepoznatih, KB ima svoje misteriozne parametre: etiologija, patofiziologija, imunologija, dijagnoza, itd. I pored napretka savremene medicine, insuficijentni su ciljani dijagnostički testovi dovoljne specifičnosti i senzitivnosti za definitivno postavljanje dijagnoze KB, te se ona trenutno oslanja na rano prepoznavanje kliničkih znakova bolesti.

Diferencijalno-dijagnostička enigma je isključivanje drugih bolesti koje liče na KB.

Okosnicu lečenja čini primena IVIG-a i aspirina kao prve terapijske linije u akutnoj fazi KB. Kod većine obolelih prognoza je dobra.

Buduća istraživanja imaju ultimativni cilj da otkriju uzročnika KB. Neophodna je i formulacija novih algoritama za zbrinjavanje KB, zasnovanim na prognostičkim i dijagnostičkim merama, u cilju preciznije stratifikacije rizika za nastanak i identifikaciju svih obolelih od KB u populaciji.

Glavni istraživački fokus budućih studija treba usmeriti na konstrukciju validnog terapijskog modaliteta u zbrinjavanju KB.

U pomanjkanju randomizovanih kliničkih studija na internacionalnom i nacionalnom nivou, koje bi omogućile obrazovanje čvrstih i ujednačenih preporuka za terapijski pristup KB, ostaje kao opcija da svaki lekar obolelog sa KB leči u skladu sa svojim znanjem i prethodnim iskustvom.

Sukob interesa: Autori izjavljuju da nemaju sukob interesa.

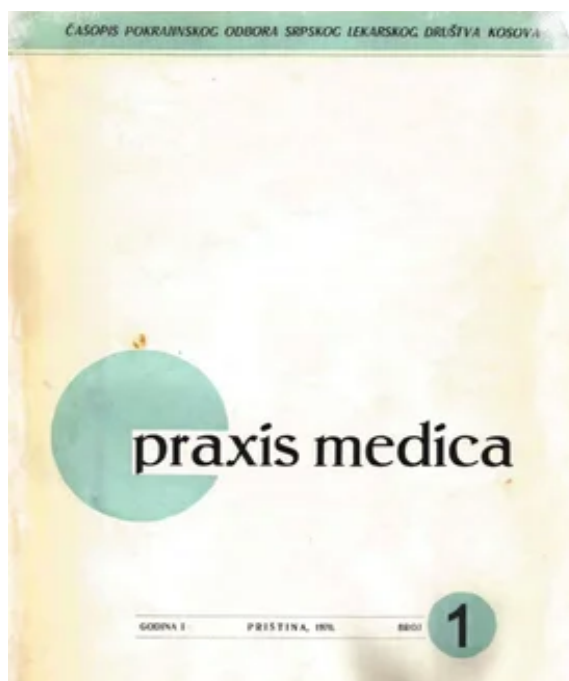
LITERATURA

1. Kawasaki T. Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children. *Arerugi Allergy*. 1967; 16 (3): 178-222.
2. Melish ME, Hicks RM, Larson EJ. Mucocutaneous lymph node syndrome in the United States. *External Am J Dis Child*. 1976;130:599-607.
3. Kosaki F, Kawasaki T, Okawa S. [Clinicopathological conference on 10 fatal cases with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome]. *Shonika Rinsho (Jpn J Pediatr)*. 1971;24:2545-9.
4. Cannon L, Campbell MJ & Wu EY. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Kawasaki Disease: Parallels in Pathogenesis and Treatment. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023; 23, 341-50. doi:10.1007/s11882-023-01083-0.
5. Anđelić S. ABCDE u urgentnoj medicini. Beograd: Univerzitet Singidunum, 2020.
6. Milutinović-Puača J, Anđelić S. The frequency of heart rhythm disorders in prehospital phase of acute coronary syndrome. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(4-ENG):15-21. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2014-4-ENG-15-21>.
7. Victor S, McKillion KC, Puette JA, McKillion P, Ellison MB. Unexpected Evolution After Multivessel Coronary Artery Bypass Grafting in a Patient With Kawasaki Disease. *Cureus*. 2021; 13(6): e15927. doi:10.7759/cureus.15927.
8. Kim GB. Reality of Kawasaki disease epidemiology. *Korean J Pediatr*. 2019;62(8):292-6. doi: 10.3345/kjp.2019.00157. PMID: 31319643.
9. Okazaki K, Matsui K, Takahashi N, Miura M, Kondo M. Kawasaki disease in a preterm neonate: case report and cytokine profile. *Pediatr Int*. 2018; 60:1037-9. doi:10.1111/ped.13694
10. O' Connor T, McNally C, Kennedy MW. Adult Kawasaki disease: a rare and challenging diagnosis-a case report. *European Heart Journal - Case Reports*. 2023;7(9): 1-5. doi: 10.1093/ehjcr/ytad397.
11. McCrindle BW, Rowley AH, Newburger JW, Burns JC, Bolger AF, Gewitz M, et al; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17): e927-e999. doi: 10.1161/CIR.0000000000000484. Erratum in: *Circulation*. 2019;140(5): e181-e184. PMID: 28356445.
12. Lee J-K. Hygiene Hypothesis as the Etiology of Kawasaki Disease: Dysregulation of Early B Cell Development. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(22): 12334. <https://doi.org/10.3390/ijms222212334>.
13. Todorović G, Joldžić A, Anđelić S, Nedeljković D. Transmisija virusa SARS-COV-2 u porodici. *Halo* 194. 2020, 26(3): 143-8. doi: 10.5937/halo26-28178.
14. Janić D. Kavasakijeva bolest. *Scripta pediatrica*. 2019; 2(1-2): 27-33. doi: 10.7251/SCEPED1902029J.
15. Mohankumar SP, Das S, Likitha P, Naranje P, Jana M, Gupta SK, et al. Kawasaki disease or polyarteritis nodosa: coronary involvement, a diagnostic conundrum. *Rheumatology International*. 2023;43(12):2327-31. DOI: 10.1007/s00296-023-05388-1. PMID: 37430128.
16. Noval Rivas, M., Arditi, M. Kawasaki disease: pathophysiology and insights from mouse models. *Nat Rev Rheumatol*. 2020; 16, 391-405. doi: 10.1038/s41584-020-0426-0.
17. Amano S, Hazama F, Hamashima Y. Pathology of Kawasaki disease: I. pathology and morphogenesis of the vascular changes. *Japanese Circulation Journal*. 1979; 43(7): 633-43. <https://doi.org/10.1253/jcj.43.633>.
18. Lindquist ME, Hicar MD. B Cells and Antibodies in Kawasaki Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(8):1834. doi: 10.3390/ijms20081834.
19. Rife E, Gedalia A. Kawasaki Disease: an Update. *Curr Rheumatol Rep*. 2020;22(10):75. doi: 10.1007/s11926-020-00941-4. PMID: 32924089.
20. Soni PR, Noval Rivas M. & Arditi M A. Comprehensive Update on Kawasaki Disease Vasculitis and Myocarditis. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22(2): 6. doi:10.1007/s11926-020-0882-1. PMID: 32020498
21. Emiš-Vandlik N, Anđelić S, Čolaković G, Bogunović S. Infarkt miokarda bez opstrukcije koronarnih arterija (MINOCA). *Halo* 194. 2019, 25 (3): 165-72. doi: 10.5937/Halo1903165E.
22. Kuo H-C. Diagnosis, Progress, and Treatment Update of Kawasaki Disease. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(18):13948. doi: 10.3390/ijms241813948.
23. Pilania RK, Singh S. Kawasaki Disease. *Periodic and Non-Periodic Fevers*. 2019; 30:45-63. doi: 10.1007/978-3-030-19055-2_4.
24. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 2020; 84: 1348-407. doi:10.1253/circj.CJ-19-1094.
25. Kobayashi T, Ayusawa M, Suzuki H, Abe J, Ito S, Kato T, et al. Revision of diagnostic guidelines for Kawasaki disease (6th revised edition). *Pediatr Int*. 2020; 62(10): 1135-8. doi: 10.1111/ped.14326.
26. Owens AM, Plewa MC. Kawasaki Disease. [Updated 2023 Jun 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537163/>
27. Fukazawa R, Kobayashi J, Ayusawa M, Hamada H, Miura M, Mitani Y, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS 2020 Guideline on Diagnosis and Management of Cardiovascular Sequelae in Kawasaki Disease. *Circ J*. 2020;84(8):1348-1407. doi: 10.1253/circj.CJ-19-1094. PMID: 32641591.
28. Park WY, Lee SY, Kim GB, Song MK, Kwon HW, Bae EJ, et al. Clinical aspects for differential diagnosis of Kawasaki disease shock syndrome: a case control study. *BMC Pediatr*. 2021; 21: 25. doi:10.1186/s12887-020-02488-w.
29. Ristovski Lj, Milankov O, Vislavski M, Savić R, Bjelica M. Atypical Kawasaki disease. *Med Pregl*. 2016; LXIX (1-2): 53-7. doi: 10.2298/MPNS1602053R.
30. Stefanović I, Sindelić V, Anđelić S, Tasić-Uroš D, Milivojević Bevc I, Čolaković G. Zaživotno neprepoznat miokarditis kao uzrok iznenadne srčane smrti radnika dostave hrane. *Halo* 194. 2023; 29(2-3): 63-7. doi: 10.5937/halo29-46915.
31. Robinson C, Chanchlani R, Gayowsky A, Darling E, Seow H, Batthish M. Health care utilization and costs following Kawasaki disease. *Paediatr Child Health*. 2022;27(3):160-8. doi: 10.1093/pch/pxab092. PMID: 35712030.
32. Marchesi A, Rigante D, Cimaz R, Ravelli A, de Jacobis IT, Rimini A, et al. Revised recommendations of the Italian Society of Pediatrics about the general management of Kawasaki disease. *Ital J Pediatr*. 2021; 47: 16. doi: 10.1186/s13052-021-00962-4.
33. Zhu F, Ang JY. 2021 Update on the Clinical Management and Diagnosis of Kawasaki Disease. *Curr Infect Dis Rep*. 2021; 23: 3. doi:10.1007/s11908-021-00746-1.
34. Gringani R, Quek SC. Kawasaki disease in 2019 - past, present insights and future direction: a narrative review. *Pediatr Med*. 2019; 2:10. doi: 10.21037/pm.2019.03.03.
35. Nadig PL, Joshi V, Pilania RK, Kumrah R, Kabeerdoss J, Sharma S, et al. Intravenous Immunoglobulin in Kawasaki Disease - Evolution and Pathogenic Mechanisms. *Diagnostics*. 2023; 13(14): 2338. doi: 10.3390/diagnostics13142338.
36. Miura M, Ayusawa M, Fukazawa R, Hamada H, Ikeda S, Ito S, et al. Guidelines for Medical Treatment of Acute Kawasaki Disease (2020 Revised Version). *Journal of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*. 2021;5(1):41-73.
37. Guo Y, Tian X, Wang X, Xiao, Z. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy. *Front. Immunol*. 2018; 9:1299. doi: 10.3389/fimmu.2018.01299. PMID: 29951056.
38. Kwon JE, Roh DE, Kim YH. The Impact of Moderate-Dose Acetylsalicylic Acid in the Reduction of Inflammatory Cytokine and Prevention of Complication in Acute Phase of Kawasaki Disease: The Benefit of Moderate-Dose Acetylsalicylic Acid. *Children*. 2020; 7, 185. doi: 10.3390/children7100185.

LITERATURA

39. Matsumoto K, Hasegawa S, Nakao S, Shimada K, Mukai R, Tanaka M, et al. Assessment of Reye's Syndrome Profile with Data from the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System and the Japanese Adverse Drug Event Report Databases Using the Disproportionality Analysis. *SAGE Open Med.* 2020; 8: 205031212097417. doi:10.1177/2050312120974176.
40. Kim GB, Yu JJ, Yoon KL, Jeong SI, Song YH, Han JW, et al. Medium- or Higher-Dose Acetylsalicylic Acid for Acute Kawasaki Disease and Patient Outcomes. *J. Pediatr.* 2017; 184, 125-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.12.019.
41. Jia X, Du X, Bie S, Li X, Bao Y, Jiang M. What Dose of Aspirin Should Be Used in the Initial Treatment of Kawasaki Disease? A Meta-Analysis. *Rheumatology (Oxford, England).* 2020; 59, 1826-33. 10.1093/rheumatology/keaa050.
42. Tanoshima R, Hashimoto R, Suzuki T, Ishiguro A, Kobayashi T. Effectiveness of Antiplatelet Therapy for Kawasaki Disease: a Systematic Review. *Eur. J. Pediatr.* 2019; 178, 947-55. doi: 10.1007/s00431-019-03368-x.
43. Huang YH, Hsin YC, Wang LJ, Feng WL, Guo MMH, Chang LS, et al. Treatment of Kawasaki Disease: A Network Meta-Analysis of Four Dosage Regimens of Aspirin Combined With Recommended Intravenous Immunoglobulin. *Front. Pharmacol.* 2021; 12:725126. doi: 10.3389/fphar.2021.725126.
44. Duignan S, Doyle SL, McMahon CJ. Refractory Kawasaki disease: diagnostic and management challenges. *Pediatric Health Med Ther.* 2019; 10: 131-9. doi: 10.2147/PHMT.S165935.
45. Aslani N, Raeeskarami S, Aghaei-Moghadam E, Tahghighi F, Assari R, Sadeghi P, et al. Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy Versus Intravenous Immunoglobulin in the Prevention of Coronary Artery Disease in Children with Kawasaki Disease: A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2022; 14(6): e26252. doi:10.7759/cureus.26252.
46. Wardle AJ, Connolly GM, Seager MJ, Tulloh RM. Corticosteroids for the treatment of Kawasaki disease in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;27(1):CD011188.

U SUSRET 55. GODINA ČASOPISA



PARANEOPLASTIČNI PEMFIGUS POVEZAN SA NON-HODGKINOVIM LIMFOMOM: PRIKAZ SLUČAJA

KORESPONDENT

Tamara Jovanović
E-mail: tamaramitic0401@gmail.com

AUTORI

Tamara Jovanović 1, 2, Srđan Tanasilović 3, 4, Milijana Relić 1, Zorica Sojević 1, Dubravka Živanović 3, 4
1 Univerzitet u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici, Medicinski fakultet, Katedra za infektologiju i dermatovenerologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija
2 Kliničko bolnički centar, Odeljenje za dermatovenerologiju, Kosovska Mitrovica, Srbija
3 Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Katedra za dermatovenerologiju, Beograd, Srbija
4 Klinički centar Srbije, Klinika za dermatovenerologiju, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Paraneoplastični pemfigus je autoimuni bulozni i erozivni mukokutani sindrom udružen sa malignitetom. Prvenstveno je povezan sa limfoproliferativnim poremećajima, ali i sa solidnim tumorima.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja starosti 73 godine sa polimorfnim lezijama na koži i oranoj sluzokoži nakon lečenja non-Hodgkin limfoma. Pregledom kože uočene diseminovane blede eritematozne makule, eksudativne papule i plakovi, papulovezikule, pustule, targetoidne lezije i bule, uglavnom mlitavog krova, pojedine sa hipopionom. Promene na oralnoj sluzokoži uključivale su erozije i plitke ulceracije prekrivene fibrinskim naslagama. Histopatološkim pregledom više biopsija utvrđeno je prisustvo interface dermatitisa sa prisustvom eozinofila i nekrotičnih keratinocita, kao i intraepidermalnih rasepa sa akantolitičnim ćelijama i dominacijom eozinofila. Direktnom imunofluorescentnom mikroskopijom perilezione kože viđeni su fluorescirajući intraepidermalni retikularni IgG depoziti, kao i segmentni linearni IgG depoziti duž zone bazalne membrane. Indirektnom imunofluorescentnom mikroskopijom detektovana su cirkulišuća IgG autoantitela koja se vezuju za jednjak majmuna i bešiku pacova u titru 1:320. Inicijalno lečena sistemskom kortikosteroidnom terapijom potom, u konsultaciji sa hematologom indikovana terapija rituximabom (375mg/m², 1 x nedeljno 4 doze). Pacijentkinja egzistirala nakon 2. doze rituximaba.

Zaključak: S obzirom na različite kliničke, histopatološke i imunološke karakteristike, paraneoplastični pemfigus predstavlja izazov za kliničara. Poznavanje različitih kliničkih prezentacija, kao i individualizacija terapije sa multidisciplinarnim pristupom su od ključnog značaja.

Ključne reči: Paraneoplastični pemphigus, non-Hodgkin limfom, limfoproliferativni poremećaji, rituximab.

ENGLISH

PARANEOPLASTIC PEMPHIGUS ASSOCIATED WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMA: A CASE REPORT

Tamara Jovanović 1, 2, Srđan Tanasilović 3, 4, Milijana Relić 1, Zorica Sojević 1, Dubravka Živanović 3, 4
1 University in Priština - Kosovska Mitrovica, Faculty of Medicine, Department of Infectology and Dermatovenereology, Kosovska Mitrovica, Serbia
2 Clinical Hospital Center, Department of Dermatovenereology, Kosovska Mitrovica, Serbia
3 University of Belgrade, Faculty of Medicine, Department of Dermatovenereology, Belgrade, Serbia
4 Clinical Center of Serbia, Clinic of Dermatovenereology, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Introduction: Paraneoplastic pemphigus is an autoimmune bullous and erosive mucocutaneous syndrome associated with malignancy. First of all, it is associated with lymphoproliferative disorders, but also with solid tumors.

Case report: We present a 73-year-old female patient who developed polymorphic lesions on the skin and mucous membranes after treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Disseminated pale erythematous macules, exudative papules and plaques, papulovesicles, pustules, targetoid lesions and bullae are present on the skin, mostly with a flaccid roof, some with a hypopyon. Oral mucosal changes included erosions and ulcerations covered by fibrin deposits. Histopathological examination of several biopsies revealed the presence of interface dermatitis, eosinophils, necrotic keratinocytes, as well as intraepidermal cracks with acantholytic cells, dominated by eosinophils. Direct immunofluorescence microscopy of the perilesional skin showed fluorescent intraepidermal reticular IgG deposits, as well as segmental linear IgG deposits along the basement membrane zone. Indirect immunofluorescence microscopy revealed circulating IgG autoantibodies binding to monkey esophagus and rat bladder at a titer of 1:320. Initially, he was treated with systemic corticosteroid therapy, then, in consultation with a hematologist, rituximab therapy was indicated (375 mg/m², 4 doses once a week). The patient died after the 2nd dose of rituximab.

Conclusion: Considering the different clinical, histopathological and immunological features, paraneoplastic pemphigus presents a challenge for the clinician. Knowledge of different clinical presentations, as well as individualization of therapy with a multidisciplinary approach, are of crucial importance.

Key words: Paraneoplastic pemphigus, non-Hodgkin's lymphoma, lymphoproliferative disorders, rituximab.

UVOD

Paraneoplastični pemfigus (PNP), takođe poznat kao paraneoplastični autoimuni multiorganski sindrom (PAMS, eng. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome) predstavlja klinički heterogenu autoimunu buloznu dermatozu koja je udružena sa malignim hematološkim neoplazmama i solidnim tumorima (1). Termin PNP naglašava značaj anti-keratinocitnih antitela i akantolize u patogenezi bolesti, dok termin PAMS bolje opisuje ekstrakutanu zahvaćenost, koja je veoma rasprostranjena i često ugrožava život pacijenata (2). Paraneoplastični pemfigus je prvi put opisan 1990. godine od strane Anhalt-a i saradnika (3). Javlja se kod oba pola, obično kod osoba uzrasta između 45 i 70 godina (4-6), ali su zabeleženi slučajevi i kod dece i adolescenata (7). Anhalt i sar. (3) su prvi predložili dijagnostičke kriterijume za PNP 1990. godine. Četiri karakteristike se dosledno nalaze kod većine pacijenata sa PNP-om i generalno su prihvaćene sa visokim stepenom senzitivnosti kao minimalni kriterijumi za dijagnozu (8). Ove karakteristike uključuju: (1) kliničke karakteristike bolnog i perzistentnog stomatitisa sa ili bez polimorfnih promena na koži, (2) histološke karakteristike intraepidermalne akantolize i/ili interface dermatitisa, (3) prisustvo anti-plakin autoantitela, (4) prisustvo neoplazme.

PNP se primarno manifestuje u vidu polimorfnih mukokutaner erupcija. U 70% slučajeva PNP-a se javlja kod pacijenata sa već dijagnostikovanom neoplazijom, a ostalih 30% se otkrije naknadno. U literaturi su opisani slučajevi PNP-a koji se dovode u vezu sa non-Hodgkinovim i Hodgkinovim limfomom, hroničnom limfocitnom leukemijom, Kaslmanovom bolešću, timomom, Waldenstromovom makroglobulinemijom, monoklonskom gamopatijom, karcinomima epitelnih ćelija i sarkomima (4). Kliničke manifestacije mogu podsećati na pemfigus vulgaris ili se može manifestovati polimorfizmom kutanih lezija - eritematozne makule, papule ili plakovi, nalik pemfigoidu, pemfigusu, multiformnom eritemu, lihen planusu, lezijama tipa kalem protiv domaćina, ili može oponašati toksičnu epidermalnu nekrolizu usled pojave erozija sa zahvatanjem velikih površina kože (6). Najčešća karakteristična klinička manifestacija PNP-a je teški i terapijski rezistentni mukozitis.

PRIKAZ BOLESNIKA

Prikazujemo pacijentkinju starosti 73 godine, sa paraneoplastičnim pemfigusom udruženim sa non-Hodgkin limfomom.

Inicijalno je lečena na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije zbog Dg. Lymphoma non-Hodgkin folliculare gr. I/II (CD20+) hemioterapijom po RCVP protokolu (cyclophosphamide, prednisolone, rituximab, vincristine), potom CEOP protokolum, VIII ciklusa (cyclophosphamide, etoposide, vincristine, prednisolone), zatim je sprovedena monoterapija rituximab-om po protokolu za limfome (375 mg/m², 1x nedeljno 4 ciklusa). Ingvinalna adenopatija tretirana radioterapijom u 10 seansi (TD 20Gy). Pacijentkinja je bila u kliničkoj remisiji, a nakon 2 godine, zbog suspektne progresije osnovne bolesti, učinjena rebiopsija limfnog nodusa desne aksile. Nakon histopatološke verifikacije, započeta sekundarna hemioterapija po šemi FC (fludarabine, cyclophosphamide). Mesec dana nakon primenjenog ciklusa hemioterapije, pojava lezija na koži trupa i donjih ekstremiteta u vidu diseminovanih makula praćenih pruritusom. Hospitalizovana na Klinici za dermatovenerologiju, Klinički centar Srbije.



Fizikalnim pregledom evidentirane diseminovane eritematozne makule i eksudativne papule/plakovi. Ekstenzivna limfadenopatija na levoj strani vrata, aksilarno i ingvinalno. Tokom hospitalizacije skoro svakodnevena pojava različitih promena u vidu eksudativnih papula, papulovezikula, manjih plakova, pustula, bula, uglavnom mlitavog krova, pojedine sa hipopionom i targetoidnih lezija. (Slika 1 i 2)

Slika 1 - Distribucija promena na koži; a) na natkolenicama prisutne vezikule, bule na eritematoznoj osnovi, ispunjene seroznim sadržajem, kao i eksudativne papule, targetoidne lezije, eritematozni plakovi sa krustom i collarette skvamom; b) na dekolteu vezikule i bule na eritematoznoj osnovi, ispunjene seroznim sadržajem i rezidualne hiperpigmentacije; c) Na dorzumu stopala prisutne lihenoidne papule, erozije sa krustom i mestimično vezikule.

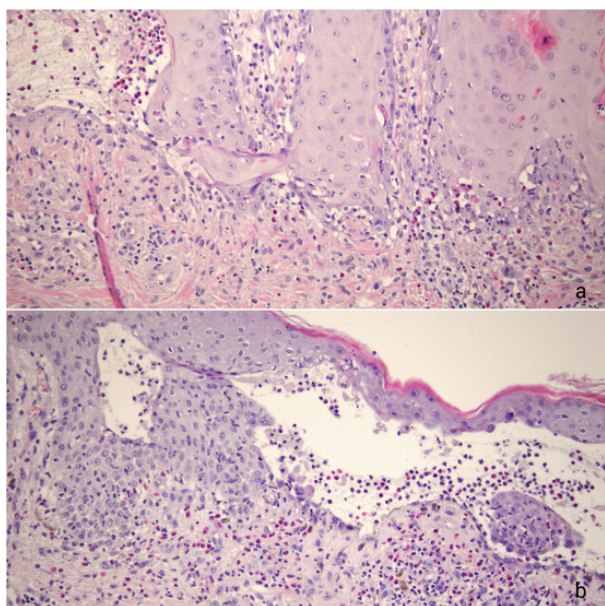


Slika 2 - Promene na koži nakon 7 dana; a) na gornjim ekstremitetima (desna ruka) i b) natkolenica i koleno: targetoidne lezije, eritematozne papule, vezikule, bule i eritematozni plakovi sa mestimičnim krustama na desnoj ruci, natkolenici i kolenu.

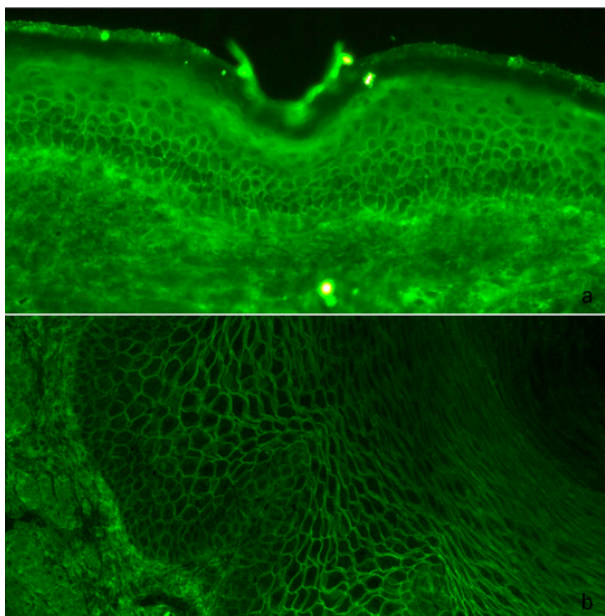
Nakon više nedelja pojava promena i na usnama i oralnoj sluzokoži, uglavnom palatinalno, na ventralnoj strani jezika i bukalno, u vidu erozija i plitkih ulceracija prekrivenih fibrinskim naslagama. (Slika 3) Bez promena na ostalim vidljivim sluzokožama. Rađene multiple biopsije lezija kože, histopatološki nalaz u više ponavljenih biopsija - izražen interface dermatitis sa prisustvom eozinofila i nekrotičnih keratinocita. U poslednjoj biopsiji opisani intraepidermalni rascepi, akantolitične ćelije sa dominacijom eozinofila. (Slika 4) Više puta rađen direktni imunofluorescentni test (DIF) koji je bio negativan. Nakon više ponavljenih biopsija, pokazano je prisustvo fluorescirajućih intraepidermalnih retikularnih IgG depozita, kao i segmentnih linearnih IgG depozita duž zone bazalne membrane. (Slika 5a) Indirektni imunofluorescentni test (IIF) (na ezofagusu majmuna), inicijalno, takođe bio negativan, tek nakon 3 nedelje titar je iznosio 1:320. (Slika 5b)



Slika 3 - Promene u usnoj duplji; a) nepce, b) ventralna strana jezika: erozivni i bolni oralni mukozitis sa erozijama prekrivenim fibrinskim naslagama.



Slika 4 - Histopatološka slika lezije kože. a) Izražena bazalna vakuolna degeneracija. Superfijalni perivaskularni infiltrati limfocita i eozinofila, delom na dermo-epidermalnoj granici. U jednom delu preparata uočava se početak akantolize sa prisutnim eozinofilima. (hematoksilin-eozin, HE, x200); b) Intraepidermalni rascep, suprabazalno, ispunjen eozinofilima i neutrofilima. Diskretna diskeratoza i egzocitoza limfocita i eozinofila. U dermu prisutni perivaskularni i intersticijski infiltrati limfocita i eozinofila. (hematoksilin-eozin, HE, x200)



Slika 5 - Imunofluorescentni testovi; a) Direktna imunofluorescencija. Fluorescirajući intraepidermalni retikularni IgG depoziti, kao i fokalni granularni IgG depoziti duž zone bazalne membrane; b) Indirektna imunofluorescencija, serum pacijentkinje je pozitivno reagovao sa epitelom ezofagusa majmuna u titru 1:320. Prisutni intercelularni IgG depoziti.

Inicijalno lečena sistemskom kortikosteroidnom terapijom potom, u konsultaciji sa hematologom indikovana terapija rituximab-om (375mg/m², 1 x nedeljno 4 doze), započeto lečenje na Institutu za onkologiju Srbije. Pacijentkinja egzistirala nakon 2. doze rituximab-a (nakon 1. doze zabeležene opsežne promene u usnoj duplji).

DISKUSIJA

Paraneoplastični pemfigus se obično povezuje sa B-ćelijskim limfomima i hematološkim malignitetima (3). Skoro 84% svih PNP je povezano sa hematološkim neoplazmama ili poremećajima, a među njima su uglavnom non-Hodgkinov limfom (38,6%), hronična limfocitna leukemija (18,4%), Kastelmanova bolest (18, 4%) i timom (5,5%) (3, 5). Opisani su i slučajevi sa prisustvom karcinoma (9%), sarkoma (6%) i drugim tumorima (4%), kao i 30% slučajeva PNP koji su dijagnostikovani pre nego što je malignitet otkriven (3, 5, 9). PNP izazvan lekovima (fludarabine, cyclophosphamide, bendamustine) je takođe opisan (10).

Genetska predispozicija, odnosno udruženost humanih leukocitnih antigena (HLA) i autoimunskog pemfigusa je do sada više puta potvrđena, a genski lokusi mogu varirati među različitim formama pemfigusa. PNP je za razliku od drugih formi pemfigusa udružen sa HLA-DRB1* 03 (11). Patogena IgG autoantitela u PNP su poliklonalna. PNP pacijenti pokazuju IgG autoantitela usmerena protiv više antigena: Dsg3 i/ili Dsg1; Dsc1, Dsc2 i Dsc3; proteini iz porodice plakina (envoplakin, periplakin, dezmozoplakin I i II, epiplakin, plektin, bulozni pemfigoid (BP230), inhibitor proteaze A2-makroglobulin-like-1 (A2ML1) (4, 12).

Iako patogenezna PNP još uvek nije u potpunosti poznata, verovatno je da i autoantitela i ćelijski posredovani imunski odgovor igraju ključnu ulogu. Različite kožne lezije mogu koezistirati i evoluirati iz jednog tipa u drugi. Kada je u osnovi humoralni imunološki odgovor prisutne su lezije karakteristične za pemfigus (3, 5). U suprotnom, ako je vodeći patogenetski mehanizam ćelijski posredovana citotoksičnost, lichenoidne lezije mogu biti prisutne (13). Smatra se da indukcija proizvodnje antitela usmerenih ka epitelnim proteinima posredstvom tumora, kao i antitumorska imunološka reakcija, gde T ćelije kao odgovor na neoantigene mogu unakrsno reagovati sa sopstvenim antigenima epitelnih proteina i time pokrenuti autoimunost, usled molekularne mimikrije, igraju ključnu ulogu u patogenezi PNP-a (6, 13, 14). Povišen IL-6 koji dovodi do diferencijacije B-ćelija i proizvodnje imunoglobulina, kao i inhibicije T-regulatornih ćelija i stimulisanja citotoksičnih T ćelija na dalje oštećenje tkiva, impliciraju da bi IL-6 mogao biti ključni induktor paraneoplastične autoimunosti (6).

Lezije na koži se mogu manifestovati u vidu difuznog eritema, vezikulo-buloznih lezija, papula, plakova sa skvamom, eksudativnih papula i plakova, ekfolijativne eritrodermije, erozija i targetoidnih lezija. U nekim slučajevima PNP-a, kožne lezije se mogu predstaviti kao onihodistrofija i alopecija. Najkarakterističnija manifestacija PNP-a je stomatitis koji se karakteriše erozijama i ulceracijama. Lezije mogu zahvatiti celu površinu mukoze usne duplje, kao i orofarng (4, 6). Zahvaćenost oralne sluzokože se obično javlja kao rana manifestacija PNP-a, pre pojave kožnih lezija (2), što nije bio slučaj kod naše pacijentkinje. Hronični erozivni i bolni mukozitis služi kao stub za dijagnozu PNP, može zahvatiti farinks, larinks, jednjak, konjunktive i anogenitalnu suzokožu (4, 6). Zahvaćenost oka se javlja u 41%-70% PNP pacijenata (12). U nekoliko slučajeva, zahvaćenost sluzokože je jedini znak PNP (16). Što se tiče ekstrakutanih lezija, zahvaćenost plućnog epitela često dovodi do obliteriranog bronhiolitisa (BO) sa konstriktivnim i opstruktivnim obrascem respiratorne insuficijencije, što je najčešći uzrok smrti (4, 6, 13).

Histopatološke karakteristike mogu varirati u odnosu na kliničke manifestacije PNP-a i uključuju: suprabazalnu akantolizu, subepidermalni rascep, nekrozu keratinocita, interface dermatitis, eozinofilnu spongiozu povezanu sa diskeratotičnim ćelijama u spinoznom sloju (12, 18). Na kraju, važno je istaći da patohistološki nalazi mogu biti kompatibilni sa dijagnozom PNP čak i kada su rezultati direktne imunofluorescencije (DIF) negativni (19).

Kod naše pacijentkinje inicijalno rađene biopsije su bile nespecifične, tek nakon razvoja potpune kliničke slike sa prisustvom bula i stomatitisa, histopatološka slika odgovarala je intraepidermalnoj buloznoj dermatizi sa diskeratozom i dominacijom eozinofila. DIF može pokazati prisustvo IgG autoantitela i/ili depozite komplekta u intercelularnim prostorima epiderma i/ili duž zone bazalne membrane (20). IIF na ezofagusu majmuna može otkriti intercelularne depozite IgG, uz osetljivost u rasponu od 68% do 100%, međutim, korišćenjem ovog substrata ne može se pouzdano razlikovati PNP-a od drugih varijanti pemfigusa (20, 21). Beška pacova je bogata plakинима i uprkos relativno niskoj osetljivosti (86%), ona je veoma specifičan (98%) metod za razlikovanje PNP-a od drugih pemfigusa bez autoantitela protiv plakina (3, 22). U našem prikazu IIF nije rađen na bešici pacova iz tehničkih razloga, što je možda razlog inicijalno negativnog rezultata. Tek po razvijanju potpune kliničke slike, IIF na

ezofagusu majmuna bio je pozitivan. Novije tehnike za identifikaciju plakina su imunoblot i enzimski imunoserbentni test (ELISA). Joli i sar. smatraju da su pojava limfoproliferativnih bolesti, uz pozitivan IIF (korišćenje beške pacova) i prisustvo anti-periplakina i anti-envoplakina (dobijeni imunoprecipitacijom ili imunoblotom) najosetljiviji i specifični nalazi za dijagnozu PNP (22). Za postavljanje dijagnoze PNP/PAMS preporučuje se histopatološko ispitivanje i imunopatološka ispitivanja, uključujući direktnu i indirektnu imunofluorescenciju, ELISA i, gde je dostupna, imunoblot/imunoprecipitacija (2). Prema preporukama protokola grupe autora za autoimune bulozne bolesti Evropske akademije za dermatologiju i venerologiju, preporučeni dijagnostički kriterijumi uključuju kliničke i laboratorijske kriterijume (2). Za postavljanje dijagnoze PNP/PAMS potrebna su:

- 2 klinička i 1 major laboratorijski kriterijum ili 2 klinička i 2 minor laboratorijska kriterijuma (2).

- U slučaju da neoplazma nije otkrivena, a da su 2 klinička, 2 major laboratorijska ili 1 major laboratorijski i 2 minor laboratorijska kriterijuma pozitivna može se postaviti dijagnoza PNP/PAMS, uz preporuku monitoringa radi otkrivanja okultnog tumora (2).

Ova zapažanja sugerišu da ponovljene biopsije mogu biti neophodne. Dijagnoza PNP-a kod naše pacijentkinje postavljena je na osnovu prisustva 3 klinička (hronični erozivni mukozitis, polimorfne lezije na koži, prateća neoplazma) i 2 minor laboratorijska (histopatologija - lihenoidni interface dermatitis i/ili akantoliza i/ili nekroza keratinocita; DIF i/ili IIF - detekcija IgG i/ili C3 depozita na ćelijskoj membrani keratinocita i lineranih ili granuliranih depozita duž zone bazalne membrane) kriterijuma (2). Ono što je karakteristično kod naše pacijentkinje je udruženost sa non-Hodgkin limfomom, kao i razvoj polimorfnih promena na koži i tek nakadni razvoj promena na sluzokoži usne duplje. Kao što je već spomenuto, oralne manifestacije su u najvećem broju slučajeva rana manifestacija PNP-a. U literaturi je opisan mali broj radova PNP-a koji su udruženi sa hematološkim malignim oboljenjima i upotrebom fludarabina (23, 24). Kod opisanih pacijenata promene su se javile nekoliko dana nakon upotrebe fludarabina, a kod naše pacijentkinje nakon više od mesec dana. Autoimuni odgovor kod pacijenata sa non-Hodgkin limfomom je primećen, ali i upotreba citotoksičnih i imunomodulatornih lekova, takođe može pokrenuti autoimunsku reakciju (10).

Zbog polimorfizma kutanih lezija i zahvaćenosti sluzokoža potrebno je isključiti druge dermatoze (druge tipove autoimunskog pemfigusa, bulozni pemfigoid, infekcija virusom herpes simpleksa, Stevens-Johnson sindrom, lichen planus pemphigoides, lupus erythematosus, Behcet-ovu bolest, toksičnu epidermalnu nekrolizu) (4, 15).

LITERATURA

1. Nguyen VT, Ndoye A, Bassler KD, Shultz LD, Shields MC, Ruben BS, et al. Classification, clinical manifestations, and immunopathological mechanisms of the epithelial variant of paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: a reappraisal of paraneoplastic pemphigus. *Arch Dermatol.* 2001;137(2):193-206. PMID: 11176692
2. Antiga E, Bech R, Maglie R, Genovese G, Borradori L, Bockle B, et al. S2k guidelines on the management of paraneoplastic pemphigus/paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome initiated by the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV). *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37(6):1118-1134. doi: 10.1111/jdv.19489. PMID: 36965110
3. Anhalt GJ, Kim SC, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, et al. Paraneoplastic pemphigus. An autoimmune mucocutaneous disease associated with neoplasia. *N. Engl. J. Med.* 1990; 323:1729-1735. doi: 10.1056/NEJM199012203232503. PMID: 2247105
4. Paolino G, Didona G, Magliulo G, Iannella G, Didona B, Mercuri SR, et al. Paraneoplastic Pemphigus: Insight into the Autoimmune Pathogenesis, Clinical Features and Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18:2532. doi: 10.3390/ijms18122532. PMID: 29186863
5. Vassileva S, Drenovska K, Manuelyan K. Autoimmune blistering dermatoses as systemic diseases. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):364-75. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.003. PMID: 24767184
6. Kim JH, Kim SC. Paraneoplastic Pemphigus: Paraneoplastic Autoimmune Disease of the Skin and Mucosa. *Front Immunol.* 2019;10:1259. doi: 10.3389/fimmu.2019.01259. PMID: 31214197
7. Han SP, Fu LS, Chen LJ. Masked pemphigus among pediatric patients with Castleman's disease. *Int J Rheum Dis.* 2019;22(1):121-131. doi: 10.1111/1756-185X.13407. PMID: 30411519
8. Svoboda SA, Huang S, Liu X, Hsu S, Motaparthy K. Paraneoplastic pemphigus: Revised diagnostic criteria based on literature analysis. *J Cutan Pathol.* 2021;48(9):1133-1138. doi: 10.1111/cup.14004. PMID: 33719070
9. Solimani F, Maglie R, Pollmann R, Schmidt T, Schmidt A, Ishii N, et al. Thymoma-Associated Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome-From Pemphigus to Lichenoid Dermatitis. *Front Immunol.* 2019;10:1413. doi: 10.3389/fimmu.2019.01413. PMID: 31293579
10. Anhalt GJ. Paraneoplastic pemphigus: the role of tumours and drugs. *Br J Dermatol* 2001;144:1102-4. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04272.x. PMID:11422027
11. Martel P, Loiseau P, Joly P, Busson M, Lepage V, Mouquet H, et al. Paraneoplastic pemphigus is associated with the DRB1* 03 allele. *J Autoimmun.* 2003;20:91-5. doi: 10.1016/s0896-8411(02)00092-6. PMID: 12604316
12. Czernik A, Camilleri M, Pittelkow MR, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: 20 years after. *Int J Dermatol.* 2011;50:905-14. doi: 10.1111/j.1365-4632.2011.04868.x. PMID: 21781058
13. Billet SE, Grando SA, Pittelkow MR. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: review of the literature and support for a cytotoxic role in pathogenesis. *Autoimmunity.* 2006;39(7):617-30. doi: 10.1080/08916930600972099. PMID: 17101506
14. Zhang B, Zheng R, Wang J, Bu D, Zhu X. Epitopes in the linker subdomain region of envoplakin recognized by autoantibodies in paraneoplastic pemphigus patients. *J Invest Dermatol.* 2006;126:832-40. doi: 10.1038/sj.jid.5700198. PMID: 16470171

-
15. Ohzono A, Sogame R, Li X, Teye K, Tsuchisaka A, Numata S, et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol*. 2015;173:1447-52. doi: 10.1111/bjd.14162. PMID: 26358412
 16. Gissi DB, Bernardi A, D'Andrea M, Montebugnoli L. Paraneoplastic pemphigus presenting with a single oral lesion. *BMJ Case Rep*2013;2013. doi: 10.1136/bcr-2012-007771. PMID: 23283620
 17. Irrera M, Bozzola E, Cardoni A, DeVito R, Diociaiuti A, El Hachem M, et al. Paraneoplastic pemphigus and Castleman's disease: a case report and a revision of the literature. *Ital J Pediatr*. 2023;49(1):33. doi: 10.1186/s13052-023-01442-7. PMID: 36941723
 18. Quedraogo E, Gottlieb J, de Masson A, Lepelletier C, Jachiet M, Salle de Chou C, et al. Risk factors for death and survival in paraneoplastic pemphigus associated with hematologic malignancies in adults. *J Am Acad Dermatol* 2019;80:1544-49. doi: 10.1016/j.jaad.2018.03.043. PMID: 30981429
 19. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome (PAMS): Beyond the single phenotype of paraneoplastic pemphigus. *Autoimmun Rev*. 2018;17(10):1002-1010. doi: 10.1016/j.autrev.2018.04.008. PMID: 30103046
 20. Poot AM, Siland J, Jonkman MF, Pas HH and Diercks GF. Direct and indirect immunofluorescence staining patterns in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2016;174:912-5. doi: 10.1111/bjd.14282. PMID: 26556228
 21. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet* 2019;394:882-94. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7. PMID: 31498102
 22. Joly P, Richard C, Gilbert D, Courville P, Chosidow O, Roujeau JC, et al. Sensitivity and specificity of clinical, histologic, and immunologic features in the diagnosis of paraneoplastic pemphigus. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43:619-26. doi: 10.1067/mjd.2000.107488. PMID: 11004616
 23. Yildiz O, Ozguroglu M, Yanmaz MT, Turna H, Kursunoglu SG, Antonov M, et al. Paraneoplastic pemphigus associated with fludarabine use. *Med Oncol*. 2007;24(1):115-8. doi: 10.1007/BF02685912. PMID: 17673821
 24. Gooptu C, Littlewood TJ, Frith P, Lyon CC, Carmichael AJ, Oliwiecki S, et al. Paraneoplastic pemphigus: an association with fludarabine? *Br J Dermatol*. 2001 Jun;144(6):1255-61. doi: 10.1046/j.1365-2133.2001.04244.x. PMID: 11422053
 25. Barnadas M, Roe E, Brunet S, Garcia P, Bergua P, Pimentel L, et al. Therapy of paraneoplastic pemphigus with Rituximab: a case report and review of literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(1):69-74. doi: 10.1111/j.1468-3083.2005.01345.x. PMID: 16405612
 26. Murrell DF, Peña S, Joly P, Marinovic B, Hashimoto T, Diaz LA, et al. Diagnosis and management of pemphigus: Recommendations of an international panel of experts. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(3):575-585.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.021. PMID: 29438767
 27. Wang M, Li F, Wang X, Wang X, Wang R, Yang Y, et al. Features and Risk Factors for Paraneoplastic Autoimmune Multiorgan Syndrome in 145 Chinese Patients. *Acta Derm Venereol*. 2020;100(18):adv00312. doi: 10.2340/00015555-3673. PMID: 33074341

UPUTSTVO AUTORIMA

OPŠTA UPUTSTVA

- Word
- latinica
- Times New Roman
- 12 pt
- sve margine 2,5 cm
- stranica A4
- levo poravnanje
- uvlačenje pasusa 10 mm
- literatura u tekstu u zagradama [...]

PRVA STRANICA

- Naslov rada bez skraćenica
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova, mesto, država
- Kontakt-adresa, telefon, e-mail

POSEBNA STRANICA

Kratak sadržaj (100-250 reči)

Originalan rad:

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Prikaz bolesnika:

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Zaključak
- Ključne reči (3-6)

Ostali tipovi radova:

- nema segmenata

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

- Uvod
- Cilj rada
- Metode rada
- Rezultati
- Diskusija
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil)

Pregled literature, saopštenje, rad iz istorije medicine, rad za "Jezik medicine"

(do 5.000 reči):

- Uvod
- Odgovarajući podnaslovi
- Zaključak
- (Zahvalnica)
- Literatura (Vankuverski stil, pet autocitata)

POSEBNA STRANICA

- Naslov rada na engleskom
- Puna imena i prezimena autora
- Zvaničan naziv ustanova na engleskom, mesto, država

POSEBNA STRANICA

Summary (100-250 words)

Original article:

- Introduction
- Objective
- Methods
- Results
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Case report:

- Introduction
- Case outline
- Conclusion
- Keywords (3-6)

Articles for other columns:

- nema segmenata

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1. (srpski)
- Table 1. (English)

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1. (srpski)
- Graph 1. (English)

Slike (original, skenirano)

- Slika 1. (srpski)
- Figure 1 (English)

Sheme (CorelDraw ili Adobe Illustrator)

- Shema 1. (srpski)
- Scheme 1. (English)

OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi u srpskom tekstu sa zarezom, u engleskom i prilozima sa tačkom
- jedinice SI



Opšta uputstva. Tekst rada kucati u programu za obradu teksta Word, latinicom (Serbian Latin kodni raspored), sa dvostrukim proredom, isključivo fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere (spejsove) radi poravnanja teksta, već alatke za kontrolu poravnanja na lenjiru i Toolbars. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o korišćenoj literaturi u tekstu označavaju se arapskim brojevima u uglastim zagradama - npr. [1, 2], i to onim redosledom kojim se pojavljuju u tekstu. Stranice numerisati redom u okviru donje margine, počev od naslovne strane.

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme za koje postoji odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uredaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova ibrojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. 99Tc, IL-6, O2, B12, CD8).

Ukoliko je rad deo magistarske teze, odnosno doktorske disertacije, ili je urađen u okviru naučnog projekta, to treba posebno naznačiti u napomeni na kraju teksta. Takođe, ukoliko je rad prethodno saopšten na nekom stručnom sastanku, navesti zvaničan naziv skupa, mesto i vreme održavanja.

Rukopis rada dostaviti odštampan jednostrano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka. S obzirom na to da se rad kuca latinicom, a članak u časopisu štampa ćirilicom, važno je da se u jednom primerku rukopisa koji se predaje za štampu crvenom olovkom podvuku reči (frazе, nazivi, skraćenice itd.) koje će ostati u latinici (npr. jedinice mera, nazivi lekova, hemijske formule, skraćenice koje potiču od stranih izraza i slično).

Klinička istraživanja. Klinička istraživanja se definišu kao istraživanja koja se odnose na ispitanike obuhvaćene jednom zdravstvenom intervencijom ili više njih, radi ispitivanja uticaja na zdravstveni ishod. Registarski broj istraživanja treba da se navede u poslednjem redu Kratkog sadržaja.

Etička saglasnost. Rukopisi o humanim medicinskim istraživanjima ili istorijama bolesti pacijenata treba da sadrže izjavu u vidu pisanog pristanka ispitivanih osoba u skladu s Helsinškom deklaracijom, odobrenje lokalnog etičkog odbora da se istraživanje može izvesti i da je ono u skladu s pravnim standardima. Eksperimentalna istraživanja na humanom materijalu i ispitivanja vršena na životinjama treba da sadrže izjavu etičkog odbora institucije i treba da su u saglasnosti s lokalnim pravnim standardima.

Izjava o sukobu interesa. Uz rukopis se prilaže izjava svih autora kojom se izjašnjavaju o svakom mogućem interesu ili izjava da nemaju sukob interesa. Za dodatne informacije o različitim vrstama sukoba interesa videti na internet stranici Svetskog udruženja urednika medicinskih časopisa (World Association of Medical Editors - WAME; <http://www.wame.org>) pod "Politika izjave o sukobu interesa".

Autorstvo. Sve osobe koje su navedene kao autori rada treba da se kvalifikuju za autorstvo. Svaki autor treba da je učestvovao dovoljno u radu na rukopisu kako bi mogao da preuzme odgovornost za celokupan tekst i rezultate iznesene u radu. Autorstvo se zasniva samo na: bitnom doprinosu koncepciji rada, dobijanju rezultata ili analizi i tumačenju rezultata; planiranju rukopisa ili njegovoj kritičkoj reviziji od znatnog intelektualnog značaja; u završnom doterivanju verzije rukopisa koji se priprema za štampanje.

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Finansiranje, sakupljanje podataka ili generalno nadgledanje istraživačke grupe sami po sebi ne mogu opravdati autorstvo. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu (redosledom koji odgovara indeksiranim brojevima autora); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona, faksa i e-mail adresu autora zaduženog za korespondenciju.

Kratak sadržaj. Uz originalni rad, saopštenje, pregled literature, prikaz bolesnika, rad iz istorije medicine, rad za rubriku "Jezik medicine" i rad za praksu, na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originale radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika, Zaključak; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za ostale tipove radova kratak sadržaj nema posebnu strukturu.

Ključne reči. U Ključnim rečima ne treba da se ponavljaju reči iz naslova, a treba da budu relevantne ili opisne. Ispod kratkog sadržaja navesti ključnereči (od tri do šest). U izboru ključnih reči koristiti Medical Subject Headings - MeSH (<http://www.nlm.nih.gov/mesh>).

Prevod na engleski jezik. Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords), i to za radove u kojima je obavezan kratak sadržaj na srpskom jeziku, koji treba da ima 100-250 reči. Za originalne radove (Original articles) sažetak na engleskom treba da ima sledeću strukturu: Introduction, Objective, Methods, Results, Conclusion; svaki odnavedenih segmenata pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Za prikaze bolesnika (Case reports) sažetak na engleskom treba da sadrži sledeće: Introduction, Case outline, Conclusion; segmente takođe pisati kao poseban pasus koji počinje boldovanom reči. Prevesti nazive tabela, grafikona, slika, shema, celokupni srpski tekst u njima i legendu.

Treba se pridržavati jezičkog standarda BritishEnglish. Radovi koji se u celini dostave na engleskom jeziku imaju prioritet u objavljivanju.

Struktura rada. Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Pregled literature čine: Uvod, odgovarajući podnaslovi, Zaključak, Literatura. Autor preglednog rada mora da navede bar pet autocitata (reference u kojima je bio prvi autor ili koautor rada) radova publikovanih u časopisima sa recenzijom. Koautori, ukoliko ih ima, moraju da navedu bar jedan autocitat radova takođe publikovanih u časopisima sa recenzijom. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama. Prikazi bolesnika ne smeju imati više od sedam autora.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno, i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

Decimalni brojevi. U tekstu rada na srpskom decimalne brojeve pisati sa zarezom, a u tekstu na engleskom, u tabelama, na grafikonima i drugim priložima, budući da se i u njima navodi i prevod na engleskom jeziku, decimalne brojeve pisati sa tačkom (npr. u tekstu će biti 12,5±3,8, a u tabeli 12.5±3.8). Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar m, kilogram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

Obim rukopisa. Celokupni rukopis rada - koji čine naslovna strana, kratak sadržaj, tekst rada, spisak literature, svi prilozi, odnosno potpisi za njih i legenda (tabele, slike, grafikoni, sheme, crteži), naslovna strana i sažetak na engleskom jeziku - mora iznositi za originalni rad, saopštenje, rad iz istorije medicine i pregled literature do 5.000 reči, a za prikaz bolesnika, rad za praksu, edukativni članak i rad za "Jezik medicine" do 3.000 reči; radovi za ostale rubrike moraju imati do 1.500 reči.

Provera broja reči u dokumentu može se izvršiti u programu Word kroz podmeniTools-Word Count ili File-Properties-Statistics.

Tabele. Svaka tabela treba da bude sama po sebi jasno razumljiva. Naslov treba otkucati iznad tabele, a objašnjenja ispod nje. Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (Table). Tabele raditi isključivo u programu Word, kroz meni Table-Insert-Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija Merge Cells i Split Cells - spojati, odnosno deliti ćelije. U jednu tabelu, u okviru iste ćelije, uneti i tekst na srpskom i tekst na engleskom jeziku - nikako ne praviti dve tabele sa dva jezika! Kucati fontom Times New Roman, veličinom slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele na srpskom i engleskom jeziku. Svaku tabelu odštampati na posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka tabele za rad koji se predaje).

Slike. Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (Figure). Za svaku sliku dostaviti tri primerka ili tri seta u odvojenim kovertama. Primaju se isključivo originalne fotografije (crno-bele ili u boji), na sjajnom (glatkom, a ne mat) papiru, po mogućstvu formata 9×13 cm ili 10×15 cm. Na poledini svake slike staviti nalepnicu sa rednim brojem slike i strelicom koja označava gornji deo slike. Voditi računa da se fotografije ne oštete na bilo koji način. Slike snimljene digitalnim fotoaparatom dostaviti na CD i odštampane na papiru, vodeći računa o kvalitetu (oštrini) i veličini digitalnog zapisa. Rezolucija treba da bude 300dpi, format slike 10×15 cm, a format zapisa .JPG ili .TIFF. Ukoliko autori nisu u mogućnosti da dostave originalne fotografije, treba ih skenirati kao Grayscaleu rezoluciji 300 dpi i u originalnoj veličini i snimiti na CD.

Slike se mogu objaviti u boji, ali dodatne troškove štampe snosi autor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u programu Excel, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa nazivom na srpskom i engleskom jeziku (Graph). Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona na srpskom i engleskom jeziku. Svaki grafikon odštampati na posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

Sheme (crteži). Sheme raditi u programu Corel Draw ili Adobe Illustrator (programi za rad sa vektorima, krivama). Svi podaci na shemi kucaju se u fontu Times New Roman, na srpskom i engleskom jeziku (Scheme, Drawing), veličina slova 10 pt. Korišćene skraćenice na shemi treba objasniti u legendi ispod sheme na srpskom i engleskom jeziku. Svaku shemu odštampati na posebnoj listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada (ukupno tri primerka za rad koji se predaje).

Zahvalnica. Navesti sve one koji su doprineli stvaranju rada a ne ispunjavaju merila za autorstvo, kao što su osobe koje obezbeđuju tehničku pomoć, pomoć u pisanju rada ili rukovode odeljenjem koje obezbeđuje opštu podršku. Finansijska i materijalna pomoć, u obliku sponzorstva, stipendija, poklona, opreme, lekova i drugo, treba takođe da bude navedena.

Literatura. Spisak referenci je odgovornost autora. Citirani članci treba da budu lako pristupačni čitaocima časopisa. Reference numerisati rednim arapskim brojevima prema redosledu navođenja u tekstu. Broj referenci ne bi trebalo da bude veći od 30, osim u pregledu literature, u kojem je dozvoljeno da ih bude do 50. Broj citiranih originalnih radova mora biti najmanje 80% od ukupnog broja referenci, odnosno broj citiranih knjiga, poglavlja u knjigama i preglednih članaka manji od 20%. Ukoliko se domaće monografske publikacije i članci mogu uvrstiti u reference, autori su dužni da ih citiraju. Većina citiranih naučnih članaka ne treba da bude starija od pet godina. Izbegavati korišćenje apstrakta kao reference, a apstrakte starije od dve godine ne citirati. Reference članaka koji su prihvaćeni za štampu treba označiti kao "u štampi" (in press) i priložiti dokaz o prihvatanju rada.

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primerne navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet-stranici http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html. Prilikom navođenja literature veoma je važno

pridržavati sepomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa. Pravilnim navođenjem literature Praxis medica bi dobio na kvalitetu i bolje bi se kotirao na listi svetskih naučnih časopisa.

Propratno pismo. Uz rukopis obavezno priložiti: - Odobrenje etičkog komiteta ustanove u kojoj je zapošljen autor rada, - Odobrenje uprave ustanove u kojoj je zapošljen autor, - Svojeručni potpisi autora i koautora, i izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih

dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

Napomena. Rad koji ne ispunjava uslove ovog uputstva ne može biti upućen na recenziju i biće vraćen autorima da ga dopune i isprave. Pridržavanjem uputstva za pisanje rada za Praxis medica znatno će se skratiti vreme celokupnog procesa do objavljivanja rada u časopisu, što će pozitivno uticati na kvalitet i redovnost izlaženja svezaka.

E-mail: praxismedica@med.pr.ac.rs

Internet adresa: <http://med.pr.ac.rs>

55 GODINA ČASOPISA PRAXIS MEDICA

