

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

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

Glavni i odgovorni urednik
Prof. dr LJILJA MIJATOV UKROPINA

Pomoćnici urednika
Doc. dr BILJANA SRDIĆ GALIĆ
Asist. dr sc. med. BOJAN ZARIĆ

REDAKCIJSKI ODBOR

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

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

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

Lektor za srpski jezik: Dragica Pantić
Lektor za engleski jezik: Jasminka Anojčić
Tehnički sekretar: Vesna Šaranović
Tehnička podrška: „Grafit“, Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad

MEDICINSKI PREGLED izlazi dvomesečno (šest dvobroja godišnje), u tiražu od 1000 primeraka. Akontacija pretplate za pojedince sa teritorije Srbije za 2013. godinu iznosi 3.000,00 dinara (sa uračunatim PDV-om), a 4.000,00 dinara za pojedince van teritorije Srbije, a za ustanove 8.000,00 dinara (uz dodavanje PDV-a). Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70 ili 115-13858-06, s naznakom „Dodatna članarina za Medicinski pregled“.

Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

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

MEDICAL REVIEW
JOURNAL OF THE SOCIETY OF PHYSICIANS OF VOJVODINA OF THE
MEDICAL SOCIETY OF SERBIA
THE FIRST ISSUE WAS PUBLISHED IN 1948

Editor-in-Chief
Prof LJILJA MIJATOV UKROPINA, MD, PhD

Assistants to the Editor-in-Chief
Assist. Prof BILJANA SRDIC GALIC, MD, PhD
Asist. BOJAN ZARIĆ, MD, PhD

EDITORIAL BOARD

President: Prof PETAR SLANKAMENAC, MD, PhD
Secretary: Prof VIKTOR TILL, MD, PhD

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

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

Proof-reading for Serbian Language: Dragica Pantić
Proof-reading for English Language: Jasminka Anojčić
Technical Secretary: Vesna Šaranović
Technical Support: "Grafit" Novi Sad

UDK and descriptor prepared by: the Library of the Faculty of Medicine, Novi Sad

MEDICAL REVIEW is published two-monthly (six double issues per a year) in the circulation of 1000 copies. Advance payment for individuals from the territory of Serbia for the year 2013 is 3,000.00 dinars (the VAT being calculated in) and 4,000.00 dinars for the individuals outside the territory of Serbia, and 8,000.00 dinars (+ the VAT) for the institutions. The payments are to be made to the account number 340-1861-70 or 115-13858-06, with the remark "Additional membership fee for the Medical Review".

Copyright © Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva Novi Sad 1998.

**The manuscripts are to be submitted to the secretary of the
Editorial Board of the journal "Medical Review" to the following address:
Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajica 9,
Tel. 021/528-767; Tel/Fax. 021/521-096;
E-mail: dlv@neobee.net; Web: www.dlv.org.rs**

SADRŽAJ

UVODNIK

Rajko M. Jović
 MESTO HIRURGIJE U SAVREMENOM TRETMANU KARCINOMA LARINKSA..... 349-356

Branislava Soldatović Stajić i Mina Cvjetković Bošnjak
 STIGMA U PSIHIJATRIJI..... 357-359

ORIGINALNI NAUČNI RADovi

Siniša S. Babović, Biljana Đ. Srdić Galić, Branislava Soldatović Stajić, Mina Cvjetković Bošnjak, Bojana S. Krstonošić i
 Đendi Siladi Mladenović
 EKSPRESIJA NEUROPEPTIDA Y PRI ISHEMIJI MOZGA PACOVA..... 361-366

Aleksandra Bošković, Ivana Kitić, Dragan Prokić i Ivica Stanković
 REPREZENTATIVNOST UZORKA I UČESTALOST KOMPLIKACIJA BIOPSIJE JETRE TEHNIKAMA IGLE VE-
 ČEG DIJAMETRA (1,6 MM) I MANJEG DIJAMETRA (1,2 MM) KOD DECE SA HOLESTAZNIM SINDROMOM.... 367-371

PREGLEDNI ČLANCI

Svetlana Goločorbin Kon, Aleksandra Vojinović, Mladena Lalić Popović, Nebojša Pavlović i Momir Mikov
 LEKOVI „SIROČIĆI“ 373-378

STRUČNI ČLANCI

Roberta Teofilo Marković, Marina Deljanin Ilić, Zoran Milošević, Milena Vasić, Dragan Bogdanović i Čedomir Šagrić
 PROCENA ZADOVOLJSTVA ZAPOSLENIH U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA NIŠAVSKOG I TOPLIČKOG
 OKRUGA POSLOM KOJI OBAVLJAJU..... 379-385

PRIKAZI SLUČAJEVA

Miroslav Milankov, Vaso Kecojić, Nemanja Gvozdenović i Mirko Obradović
 IŠČAŠENJE GORNJEG GOLENJAČNO-LIŠNJAČNOG ZGLOBA..... 387-391

Radosav Radosavkić, Dušan Vapa i Vladimir Pilija
 UBISTVO ILI SAMOUBISTVO ZADAVLJENJEM – PRIKAZ SLUČAJA..... 392-395

Igor Ivanov, Jadranka Dejanović, Olivera Ivanov, Milovan Petrović, Robert Jung i Gordana Panić
 MIOPERIKARDITIS – DIJAGNOSTIČKE DILEME U ODNOSU NA AKUTNI INFARKT MIOKARDA..... 396-400

Radica Dragojlović Ružičić, Vladimir Jakovljević, Vladimir Živković, Siniša Vujić, Pavle Varagić i Predrag Nikodijević
 TUBERKULOZNI SPONDILITIS KOMPLIKOVAN PRELOMOM PRŠLJENOVA, PARAPAREZOM I EMPIJEMOM
 PLEURE – PRIKAZ SLUČAJA..... 401-405

Tatjana Stojković Jovanović, Dobrivoje Martinov i Ksenija Bošković
 NEUROVASKULARNA LEZIJA NAKON UGRADNJE TOTALNE PROTEZE KUKA KOD KONGENITALNE DIS-
 PLAZIJE KUKA – PRIKAZ SLUČAJA..... 406-410

Željka Savić, Vladimir Vračarić, Ljiljana Hadnađev, Zora Petrović i Dragomir Damjanov
 HEREDITARNA KOPROPORFIRIJA SA ASPEKTA KLINIČARA – PRIKAZ SLUČAJA..... 411-415

SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI

Radmila Sparić, Biljana Lazović, Zoran Stajić, Sanja Mazić, Marina Đelić i Saša Kadija
 TROMBOEMBOLIJSKE KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI I U TOKU POROĐAJA..... 417-423

PISMA UREDNIŠTVU..... 425-429

IZ RADA DRUŠTVA..... 431-434

CONTENTS

EDITORIAL

- Rajko M. Jović
ROLE OF SURGERY IN MODERN TREATMENT OF LARYNGEAL CARCINOMA..... 349-356
- Branislava Soldatović Stajić and Mina Cvjetković Bošnjak
STIGMA IN PSYCHIATRY..... 357-359

ORIGINAL STUDIES

- Siniša S. Babović, Biljana Đ. Srdić Galić, Branislava Soldatović Stajić, Mina Cvjetković Bošnjak, Bojana S. Krstonošić and Đendi Silađi Mladenović
EXPRESSION OF NEUROPEPTIDE Y IN RAT BRAIN ISCHEMIA..... 361-366
- Aleksandra Bošković, Ivana Kitić, Dragan Prokić and Ivica Stanković
SAMPLE REPRESENTATIVENESS AND INCIDENCE OF LIVER BIOPSY COMPLICATIONS CAUSED BY NEEDLES OF BIGGER DIAMETER (1.6 MM) AND SMALLER DIAMETER (1.2 MM) IN CHILDREN WITH CHOLESTATIC SYNDROME..... 367-371

REVIEW ARTICLES

- Svetlana Goločorbin Kon, Aleksandra Vojinović, Mladena Lalić Popović, Nebojša Pavlović and Momir Mikov
ORPHAN DRUGS..... 373-378

PROFESSIONAL ARTICLES

- Roberta Teofilo Marković, Marina Deljanin Ilić, Zoran Milošević, Milena Vasić, Dragan Bogdanović and Čedomir Šagrić
LEVEL OF JOB SATISFACTION AMONG EMPLOYEES WORKING AT HEALTH INSTITUTIONS IN NIŠAVA AND TOPLICA DISTRICT..... 379-385

CASE REPORTS

- Miroslav Milankov, Vaso Kecojević, Nemanja Gvozdenović and Mirko Obradović
DISLOCATION OF THE PROXIMAL TIBIOFIBULAR JOINT..... 387-391
- Radosav Radosavkić, Dušan Vapa and Vladimir Pilija
HOMICIDE OR SUICIDE BY STRANGULATION – CASE REPORT..... 392-395
- Igor Ivanov, Jadranka Dejanović, Olivera Ivanov, Milovan Petrović, Robert Jung and Gordana Panić
MIOPERICARDITIS – DIAGNOSTIC DILEMMAS IN RELATION TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION..... 396-400
- Radica Dragojlović Ružičić, Vladimir Jakovljević, Vladimir Živković, Siniša Vujić, Pavle Varagić and Predrag Nikodijević
TUBERCULOUS SPONDYLITIS OF VERTEBRA WITH FRACTURE, PARAPARESIS AND PLEURAL EMPYEMA COMPLICATIONS – CASE REPORT..... 401-405
- Tatjana Stojković Jovanović, Dobrivoje Martinov and Ksenija Bošković
NEUROVASCULAR LESION AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN CONGENITAL HIP DYSPLASIA – CASE REPORT..... 406-410
- Željka Savić, Vladimir Vračarić, Ljiljana Hadnadev, Zora Petrović and Dragomir Damjanov
HEREDITARY COPROPORPHYRIA FROM CLINICIAN'S POINT OF VIEW - A CASE REPORT..... 411-415

SEMINAR FOR PHISICIANS

- Radmila Sparić, Biljana Lazović, Zoran Stajić, Sanja Mazić, Marina Đelić and Saša Kadija
THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS DURING PREGNANCY AND DELIVERY..... 417-423

- LETTERS TO EDITORIAL BOARD..... 425-429

- OUT OF ACTIVITY OF SOCIETY..... 431-434

SUTENT[®] kapsule
sunitinib malat

TAZOCIN^{IV}™
piperacilin/tazobaktam

Tygacil[®]
tigeciklin

IV/Oral
ZYVOX[®]
(linezolid)

AROMASIN[®]
eksemestan tablete

EFECTIN[®] ER
Venlafaksin

NEURONTIN[®]
gabapentin

Xanax[®]
alprazolam

Zoloft[®]
(sertralin)

ZELDOX[®]
(ziprasidon)

Detrusitol[®]
tolterodin tartrat

SERMION[®] 30
nicergolin

VIAGRA[®]
(sildenafil citrat)

Genotropin[®]
somatotropin (rbe)

Aricept Evess
donepezil

Aricept[®]
donepezil

CELEBREX[®]
(CELEKOKSIB)

Fragmin[®]
dalteparin natrijum

Sortis[®]
atorvastatin

NORVASC[®]
amlodipin besilat

Inspira[®]
eplerenon

IV/PO
VFEND[®]
vorikonazol

Conbriza[®]

LYRICA[®]
PREGABALIN

Xalatan[®]
latanoprost

Xalacom[®]
latanoprost/timolol maleate

Prevenar 13[®]
Pneumokokna polisaharidna konjugovana vakcina, adsorbovana

VIBRAMYCIN[®] D
doksiciklin

Pfizer

Radimo zajedno za zdraviji svet!

Pfizer

Pfizer H.C.P. Corporation, Predstavništvo Beograd
Trešnjinog cveta 1/VI, 11070 Novi Beograd
Tel. 011/ 3630 000 • Faks 011/ 3630 033

UVODNIK EDITORIAL

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za bolesti uva, grla i nosa
Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad
Medicinski fakultet

Uvodnik
Editorial
UDK 616.22-006.6-089.87
DOI: 10.2298/MPNS1310349J

MESTO HIRURGIJE U SAVREMENOM TRETMANU KARCINOMA LARINKSA

ROLE OF SURGERY IN MODERN TREATMENT OF LARYNGEAL CARCINOMA

Rajko M. JOVIĆ

Sažetak

Strategija prezervacije organa primenom hemoradioterapije u lečenju karcinoma larinksa, koja je intenzivno zastupana od 90-ih godina 20. veka, sada je pred preispitivanjem njene dalje održivosti. I pored dobrih rezultata kod drugih lokalizacija karcinoma glave i vrata, kod karcinoma larinksa nije opravdala očekivanja. Jedno od objašnjenja je manje učešće humanog papiloma virusa tip 16 u etiologiji karcinoma larinksa. Koncept lečenja karcinoma larinksa u najvećem broju zemalja u razvoju oslanja se na primarnu hirurgiju sa naknadnom radioterapijom, jer su cene operacija karcinoma mnogo niže nego u razvijenim zemljama, a oprema skupa. Endoskopska hirurgija T1 karcinoma, u savremenim uslovima vođenja anestezije sa mogućnošću lokalne primene adrenalina, izvodljiva je u svim sredinama primenom hladne hirurgije. Prednost joj je niska cena od 481,46 evra, što je niže od cene hordektomije putem laringofisure, koja iznosi 785,46 evra. Uvođenje lasera u terapiju opravdalo bi i početna ulaganja i proširilo indikacije, te bi hirurgija početnog T1 i T2 karcinoma, primenom lasera trebalo da bude standardna procedura u svim zemljama i sredinama koje se bave patologijom larinksa. T2 i neki T3 karcinomi se mogu lečiti konzervativnom hirurgijom larinksa. Većina T3 i T4 karcinomi su indikacije za totalnu laringektomiju, ili za *near* totalnu laringektomiju u odabranim slučajevima. Ako se radi kao primarna hirurgija, zarastanje rana je dobro, a komplikacije retke. To u velikoj meri smanjuje cenu operacije, koja je 1 910,15 evra. Hirurgija nakon radioterapije, posebno nakon hemoradioterapije, dovodi češće do komplikacija koje znatno produžavaju lečenje i uvećavaju troškove lečenja. Tako biološka priroda karcinoma larinksa i njegove specifičnosti u velikoj meri približavaju pristup u terapiji karcinoma u svim regijama sveta.

Ključne reči: Laringealni karcinomi; Operativne hirurške procedure + trendovi; Endoskopija; Laringoskopija; Radioterapija; Hemoterapija

Uvod

Način tretmana pojedinih bolesti danas, u velikoj meri zavisi od tehničke opremljenosti pojedinih

Summary

The strategy of organ preservation by applying chemoradiotherapy in the treatment of laryngeal carcinoma, which has been extensively used since 1990s, is now being reviewed regarding its further justification. Despite good results in other localization of head and neck cancer, it has not met the expectations in case of laryngeal cancer. One explanation is the lower participation of human papillomavirus type 16 in the etiology of laryngeal cancer. A lot of developing countries base their concept on primary surgery with subsequent radiotherapy, because the cost of operations for cancer of the larynx is much lower than in developed countries. Endoscopic surgery of T1 cancers is feasible in all environments using cold surgery thanks to modern management of anesthesia with the possibility of local application of adrenaline. Its price is € 481.46, and if it is performed through laryngofissure, the price is € 785.46. The introduction of lasers into the treatment would justify the initial investment and extend indications, and the surgery of T1 and T2 cancers with laser application should be the standard practice in all countries and regions dealing with laryngeal pathology. T2 and some T3 cancers can be treated by conservation surgery of the larynx. Most of T3 and T4 cancers are indications for total laryngectomy or near-total laryngectomy in selected cases. If it is the primary surgery, wound healing is good and complications are rare. This greatly reduces the cost of operation, which is €1910.15. Surgery after radiotherapy, particularly after chemoradiotherapy, may result in complications that significantly prolong the treatment and increase its costs. Thus, the biological nature of laryngeal cancer and its specificity make this approach to the treatment of cancer available in all regions of the world.

Key words: Laryngeal Neoplasms; Surgical Procedures, Operative + trends; Endoscopy; Laryngoscopy; Radiotherapy; Drug Therapy

nih institucija i od mogućnosti institucija i društva da prate upravo tehnološki razvoj i novine koje taj tehnološki razvoj nosi. Bogatija društva lakše prate i prilagođavaju se savremenim zahtevima, koja

Skraćenice

CDDP	– cisplatina
5-FU	– 5-fluoromacil
EORTC	– <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i>

nudeći sve bolju opremu povećavaju efikasnost, smanjujući morbiditet različitih terapijskih postupaka, što vodi bržem oporavku pacijenata, skraćuje dužinu lečenja, povećava efikasnost terapije, snižava troškove lečenja. U polju onkologije tokom 20. veka, menjali su se stavovi oko primarnog tretmana malignih tumora glave i vrata. Radioterapiju uvedenu početkom 20. veka, zamenjuje hirurška terapija koja doživljava svoj procvat u hirurgiji karcinoma larinksa 50-ih, 60-ih i 70-ih godina 20. veka. Veliki broj sjajnih hirurga unosi nove hirurške tehnike koje su omogućavale da se onkološka radikalnost postigne resekcijom velikog dela larinksa, zahvaljujući saznanju da je osnovna funkcionalna jedinica koja dozvoljava čuvanje svih larinksnih funkcija disanja, gutanja i produkcije glasa, jedna aritenoidna hrskavica sa bazom jezika uz intaktnu krikoidnu hrskavicu.

Histološke studije na izvađenim larinksima nakon totalne laringektomije [1,2] pokazuju da karcinomom nikada nije zauzeta kompletna struktura larinksa, već je 1/3 do 2/5 cirkumferencije larinksa slobodno od tumora. Ta istraživanja su dalje pokazala da se oko 30 do 50% larinksa neopravdano odstranjuje tokom različitih hirurških konzervacijskih operacija, a da opravdanje za totalnu laringektomiju postoji kod svega 15% pacijenata. Cilj svih hirurških zahvata je da se onkološki radikalno odstrani malignitet, a da se sačuvaju funkcije larinksa i da se izbegne traheostoma kao najteže prihvatljivo stanje za svakog pacijenta. To je moguće učiniti kod ranih T1 i T2 i odabranih T3 karcinoma larinksa, ali kod uznapredovalih T4 i većine T3 karcinoma, totalna laringektomija pruža neophodnu onkološku radikalnost. Najveći problem osoba kod kojih je urađena totalna laringektomija je trajna traheostoma preko koje se obezbeđuje disanje, uz sve uticaje na psihološko-socijalni status osobe i nemogućnost produkcije glasa, a time i zvučnog govora što je za neke pacijenate bilo neprihvatljivo prilikom odlučivanja o načinu tretmana karcinoma larinksa. Problem glasa je donekle rešen zapažanjem Pearsona [3,4] da za njegovu produkciju nije potrebna intaktna krikoidna hrskavica. Tehnika koju je on uveo, *near* totalna laringektomija, postala je popularna jer je pomerila indikacije za hirurgiju karcinoma larinksa, smanjivši procenat totalnih laringektomija. I pored toga se i dalje veliki broj hirurških intervencija karcinoma larinksa završava totalnom laringektomijom, a govorna rehabilitacija postiže ezofagealnim govorom, vokalnim protezama i laringofonom.

Dva paralelna sistema primarnog tretmana karcinoma larinksa egzistiraju, jedan anglosaksonski (Severna Amerika i Engleska) koji prednost daje radioterapiji, a hirurgija služi kao spasonosna (*salvage*) kod neuspeha radioterapije, i drugi (Južna

Amerika, Evropa i ostatak sveta) gde je prednost u tretmanu davana hirurgiji, sa postoperativnom radioterapijom u određenim indikacijama. Komparativne studije su pokazivale za 10% bolje rezultate u ukupnom preživljavanju primarno hirurški lečenih pacijenata. Kod primarne radioterapije, samo 15% pacijenata je sačuvalo svoj larinks 5 godina, jer je zbog recidiva primenjivana hirurgija, mahom totana laringektomija sa visokim morbiditetom, pre svega faringogutanah fistula kod i do 50% operisanih [5].

Hemoradioterapija u tretmanu karcinoma larinksa i koncept prezervacije organa

Prvu primenu hemoterapije u tretmanu karcinoma larinksa objavili su Hong i saradnici 1985. godine [6]. Prema njihovom istraživanju, odgovor na hemoterapiju 5-fluorouracilom (5-FU) sa cisplatinom (CDDP) predviđa odgovor na radioterapiju. Odgovor na hemoterapiju može biti parcijalan ili kompletan i on je važan faktor u lokalnoj kontroli bolesti.

Ovaj rad je ostao nezapažen do 90-ih godina kada se pojavljuje više studija koje analiziraju primenu novog protokola u lečenju karcinoma glave i vrata. Prva je velika studija *Department of Veterans Affairs (VA) Laryngeal Cancer Study Group* iz 1991. godine [7], koja je imala uticaj na promenu koncepta lečenja karcinoma larinksa. Objavljena je 1991. godine i pokazala da neoadjuvantna terapija ili indukciona hemoterapija i radioterapija pokazuju male razlike u preživljavanju u poređenju sa pacijentima koji su podvrgnuti laringektomiji i postoperativnoj radioterapiji.

U toj randomiziranoj studiji pacijenti sa stadijumom III i IV karcinoma larinksa primali su indukcionu hemoterapiju CDDP i 5FU i kod pozitivnog odgovora podvrgavani radioterapiji, a kod negativnog laringektomiji. Larinks je sačuvan kod 64% pacijenata sa indukcionom hemoterapijom bez razlike u preživljavanju u dve grupe.

Slično kreiranu studiju na karcinomu hipofarinksa objavio je u Evropi Lefebvre i saradnici 1996. godine [8], *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Studija je započela 1990. godine i pacijenti su randomizirano podeljeni u dve grupe. U prvoj grupi, pacijenti sa karcinomom hipofarinksa su podvrgnuti totalnoj laringektomiji, parcijalnoj faringektomiji i postoperativnoj radioterapiji (50–70 Gy) i druga grupa, gde je primenjena hemoterapija 5FU sa CDDP i nakon svakog ciklusa endoskopski proveravan efekat terapije. Nakon dva ciklusa, ako je odgovor bio parcijalan ili kompletan, davan je treći ciklus hemoterapije. Ako je postignut kompletan odgovor nakon dva ili tri ciklusa hemoterapije, primenjena je radioterapija 70 Gy. Kod pacijenata bez odgovora, primenjena je hirurgija i postoperativna radioterapija (50–70 Gy). *Salvage* hirurgija je primenjena kod pojave recidiva na hemoradioterapiju. Neuspeh tretmana sa pojavom lokalnog, regionalnog recidiva ili udaljene metastaze pri-

bližno je isti u obe grupe, ali je procenat udaljenih metastaza statistički značajno manji u hemoradioterapijskoj grupi. Prosečno preživljavanje hirurški tretiranih pacijenata bilo je 25 meseci, a 44 meseca u hemoradioterapijskoj grupi, sa funkcionalno sačuvanim larinksom kod 42%. EORTC je prihvatila neoadjuvantu ili indukcionu hemoterapiju sa radioterapijom kao novi standard u tretmanu karcinoma hipofarinksa.

Dve druge studije Richarda i saradnika [9] a potom i Forastiere i saradnika [10] tzv. *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) pokazuju da konkurentna hemoterapija sa radioterapijom daje bolje rezultate od pojedinačne terapije ili samo radioterapije u kontroli III ili IV stadijuma laringealnog karcinoma. U studiji Forastiere i saradnika [10] pacijenti sa uznapredovalim karcinomom larinksa randomizirano su tretirani jednim od terapijskih modaliteta: indukcionom hemoterapijom (5FU plus CDDP) sa radioterapijom, radioterapijom sa konkurentnom hemoterapijom (CDDP) i samo radioterapijom. Cilj sva tri terapijska modaliteta je prezervacija larinksa. Analizirano je 547 pacijenata i nakon 2 godine procenat pacijenata sa intaktnim larinksom bio je 88% kod radioterapije i konkurentne hemoterapije (CDDP), u grupi na indukcionoj hemoterapiji i radioterapije 75%, a u grupi na radioterapiji 70%. Obe studije sa hemoterapijom imaju dobru kontrolu udaljenih metastaza, i bolje *disease free* preživljavanje od radioterapijske grupe. Ono što je zabeleženo jeste visok stepen toksičnosti (akutne i kasne) u studijama sa primenom hemoterapije, 81% kod indukcione i 82% kod konkurentne hemoterapije u poređenju samo sa radioterapijom – 61%. Incidencija 3. i 4. stadijuma kasne toksičnosti zabeležena je kod 24% pacijenata na indukcionoj hemoterapiji, 30% na konkurentnoj i 36% na radioterapiji. Najveći kasni toksični efekat se registruje na larinksu, ždreću, jednjaku, pljuvačnim žlezdama i potkožnom tkivu. Toksični efekat na sluznicu je dva puta češći kod konkurentne hemoterapije u poređenju sa indukcionom i radioterapijom. Smrtnost u grupi indukciono terapije je 3%, konkurentne 5% i radioterapije 3%. I pored visoke toksičnosti i mortaliteta, u zaključku je preporuka za radioterapiju i konkurentnu hemoterapiju u poređenju sa druga dva modaliteta lečenja – lokoregionalnoj kontroli bolesti i prezervaciji larinksa.

Primena koncepta prezervacije organa sa primenom protokola indukciono hemoterapije i radioterapije zaživeo je u najvećem broju zemalja razvijenog sveta. Brojni protokoli su se redali sa ciljem poboljšanja primenjene hemoterapije i smanjenja akutne i kasne toksičnosti koja je u studiji Richarda i saradnika [9] iznosila 43%.

Rana toksičnost se odnosila na: mukozitis, raš, neutropenije, stomatitis, trombocitopenije, suvoću usta, hipogeuziju i ageuziju, disfagiju, gušobolju, pneumoniju, ototoksičnost, nefrotoksičnost, neurotoksičnost i druge.

Kasna toksičnost se ispoljavala u vidu kserostomije, osteoradionekroze, disartrije, fibroze koja

vodi disfagiji i promuklosti, hematotoksičnosti, fibrozi pluća, trajnoj disgeuziji, uznapredovalom karijesu zuba i fibrozi tkiva. Kod oko 10% pacijenata razvijale su se teške komplikacije.

Radi smanjenja toksičnosti i poboljšanja konkomitantne hemoradioterapije, u protokol se uvođe taksani [11]. Postignuta je niža toksičnost. Protokol je pokazao visok stepen prezervacije organa kod orofaringealnog karcinoma ali ne i larinksa.

Biete Sola i saradnici [12] u svom trajalu primenjuju konkomitantnu hemoradioterapiju sa docetakselom davanim nedeljno, kod uznapredovalih karcinoma glave i vrata. Onkološki rezultati su isti kao pri primeni CDDP ali su toksični efekti mnogo više izraženi nego pri primeni CDDP. Incidencija III i IV stadijuma mukozitisa bila je 88%, neutropenije 72%, toksičnosti kože 92%, a incidencija teške kasne toksičnosti (stadijuma III i IV) na radioterapiju sa hemoterapijom registrovana kod 31,4% pacijenata.

Pointreau i saradnici [13] (GORTEC trajal) efikasnost indukciono hemoterapije sa 5FU i CDDP popravili su primenom trećeg leka, docetaksela, kod uznapredovalog karcinoma larinksa i hipofarinksa. Pacijenti su sa uznapredovalim karcinomom randomizirano podeljeni u dve grupe. Jedna je primala dvostruku hemoterapiju 5FU sa CDDP, a druga trostruku gde je, pored dva naznačena, uveden i treći hemoterapeutik, docetaksel. Trogodišnja prezervacija larinksa u grupi sa tri hemoterapeutika bila je 70,3% a u grupi sa dva hemoterapeutika 57,5%. Trostruka indukciona hemoterapija je efikasnija od dvostruke, ali pacijenti sa trostrukom hemoterapijom imaju mnogo težu neutropeniju, alopeciju, dok oni sa dvostrukom imaju više stomatitisa, trombocitopenije i porasta kreatinina. Ukupni odgovor trostruke terapije je 80% a dvostruke 59,2%. U preživljavanju nema razlike, ali je prezervacija larinksa bolja sa trostrukom. Uvođenje trostruke terapije je poboljšalo preživljavanje.

Adelstein i saradnici [14] poredili su rezultate lečenja pacijenata samo primenom radioterapije i kombinacije radioterapije sa konkurentnom hemoterapijom (5-FU i CDDP). Nakon primene hemoterapije, kod pacijenata bez odgovora primenjena je hirurgija pa radioterapija. Ukupno preživljavanje se nije razlikovalo u obe grupe, ali je prezervacija organa postignuta u radioterapijskoj grupi kod 35%, a u 57% slučajeva u konkurentnoj hemoradioterapiji. Incidencija umerne do teže akutne toksičnosti registrovana kod 74% pacijenata koji su primili kombinovani modalitetni tretman sa visokom incidencijom akutne toksičnosti stadijuma 3 i 4.

Endoskopska endolaringealna hirurgija

Uporedo sa primenom hemoradioterapijskih protokola u većini klinika razvijenog sveta uvedena je endoskopska hirurgija, pre svega početnih karcinoma larinksa, sa jasnim i preciznim indikacijama i obimima resekcije [15,16]. Ove hirurške procedure se mahom rade primenom lasera koji daje odlič-

nu preglednost i operaciju bez krvarenja. Napredak anesteziološke službe i uvođenje novih preparata za intravensku anesteziju omogućio je primenu vazokonstriktora tokom endolarinksnih hirurških intervencija, što daje mogućnost i u sredinama bez laserske opreme da izvode ove hirurške intervencije sa dobrim rezultatima [17]. Prednost je ipak u laserskoj tehnici, jer se u beskrvnom polju postiže bolja preglednost uz mogućnost mnogo većeg obima resekcije. Pored malih T1 i T2 karcinoma moguća je resekcija i uznapredovalih karcinoma, ali ove intervencije mogu da izvode malobrojne ustanove, te nisu široko primenjivane.

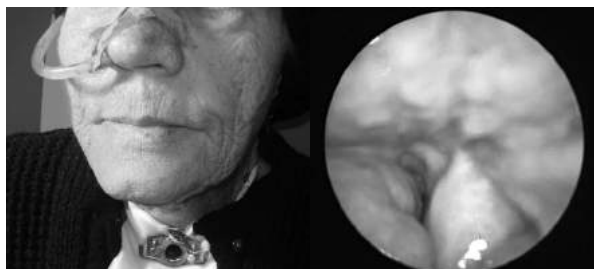
U svom radu Silver i saradnici [18] navode da se danas, u radovima objavljenim u značajnim časopisima, ne mogu naći radovi koji prikazuju rezultate konvencionalne konzervativske hirurgije kod početnih karcinoma supraglotisa i glotisa. Standardni terapijski protokol kod početnih T1 i T2 pa i nekih T3 karcinoma larinksa je transoralna endoskopska laserska hirurgija i radioterapija ili konkomitantna hemoradioterapija. Onkološki rezultati endoskopske laserske hirurgije identični su otvorenim hirurškim operacijama uz značajno manji morbiditet, brži oporavak pacijenata i sa kraćom hospitalizacijom. Manola i saradnici [19] postižu lokalnu kontrolu bolesti kod 96% operisanih.

Komplikacije i nedostaci hemoradioterapije u terapiji karcinoma larinksa

Nedostaci indukcione hemoradioterapije su kane toksičnosti koje dovode do sistemskih komplikacija: neutropenije, pneumonije, disfagije ili disfonije [18]. Posebno je teško pratiti pojavu recidiva nakon hemoradioterapije, jer karcinom raste submukozno i teško se uočava pri endoskopskoj pretrazi ili pri imidžing dijagnostici. Rekurentna bolest je obično odmakla u vremenu kada se dijagnostikuje, a rezultati naknadne spasonosne (*salvage*) hirurgije su loši i sa visokim procentom faringokutanih fistula 15–80%. Čuvanje laringealnih funkcija postignuto primenom hemoradioterapije u godinama koje slede ne garantuje očuvanost funkcije larinksa iako je larinks bez znakova rasta ili recidiva maligniteta. Disfagija, koja se registruje nakon samo radioterapije, više je izražena nakon primene konkurentne hemoradioterapije. Pacijent ima intaktan ali nefunkcionalan larinks i često mu je potrebna gastrostoma za ishranu i traheostoma za disanje (Slika 1). Kvalitet života tih pacijenata je mnogo lošiji nego pacijenata koji su primarno podvrgnuti totalnoj laringektomiji i imaju rehabilitovan glas i govor jednom od metoda.

Samant i saradnici [20] ukazuju da više od 30% pacijenata sa karcinomom piriformnog sinusa nije u mogućnosti da guta nakon kompletne hemoradioterapije.

S druge strane, Pearson [21] iznosi da hirurška rekonstrukcija, čak i nakon ekstenzivnih resekcija kod totalne laringofaringektomije, omogućava urednu ishranu tečnom i kašastom hranom kod 90% pacijenata.



Slika 1 A. Pacijentkinja 35 godina nakon završetka zračne terapije karcinoma. Zbog otežanog disanja urađena traheostoma, zbog aspiracije plasirana nazogastrična sonda za ishranu

Slika 1 B. Larinks pacijentkinje fibrozno izmenjen, sa teško prepoznatljivim strukturama, nepokretnim glasnica, disajni prostor sužen, bez znakova recidiva maligne bolesti

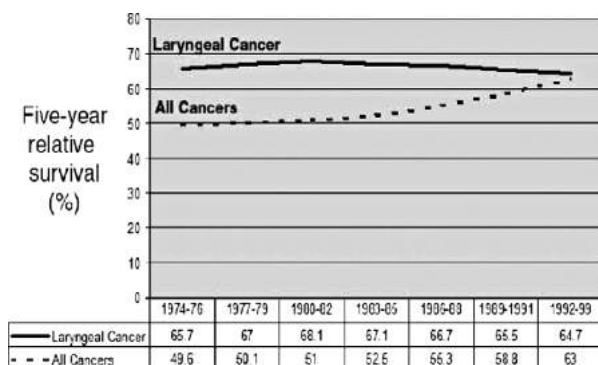
Fig. 1 A. The patient, aged 35 years, after the radiation treatment of cancer was subjected to tracheostomy due to difficulties in breathing and a nasogastric tube for feeding was placed due to aspiration.

Fig. 1 B. The patient's larynx shows some fibrous changes with barely recognizable structures, immobile vocal cords, narrow breathing passage, without the signs of recurrent malignant disease

Poređenje rezultata hemoradioterapije i naknadne hirurgije sa rezultatima primarne hirurgije sa naknadnom radioterapijom

Richard i saradnici [9] poredili su rezultate lečenja pacijenata sa T3 karcinomom larinksa pri čemu je jedna grupa lečena totalnom laringektomijom i naknadnom radioterapijom, a druga indukcijom hemoradioterapijom. Ukupno preživljavanje i *disease free* preživljavanje je signifikantno gore u grupi sa indukcijom hemoradioterapijom. Dvogodišnje preživljavanje je 69% u grupi sa indukcijom hemoradioterapijom i 84% u grupi lečenoj hirurški. Njihov zaključak je da indukcijom hemoradioterapije ne može biti standardna terapijska procedura uznapredovalih karcinoma larinksa. Pritom su svi pacijenti u ovoj studiji imali fiksaciju glasnice, dok su Wolf i Gross u svojoj studiji zabeležili da je manje od 60% imalo fiksaciju jedne glasnice [7]. To znači da je hemoradioterapijom tretiran početni T1 i T2 karcinom larinksa što je očekivano dalo dobre rezultate.

Hofman i saradnici [22] su analizirali preživljavanje od karcinoma larinksa u Sjedinjenim Američkim Državama u periodu 1980–1999. godine. Registrovali su porast 5-godišnjeg preživljavanja kod 23 lokalizacije karcinoma glave i vrata, ali samo kod karcinoma larinksa registruje se pad preživljavanja sa 68,1% u periodu 1980–1982. na 64,7% u periodu 1992–1997. godine. Kod T3N0M0 karcinoma larinksa 5-godišnje preživljavanje na hemoradioterapiji je 59,2%, samo na radioterapiji 42,7%, kod hirurgije sa radioterapijom 65,2%, a samo primenom hirurgije 63,3%. U posmatranom periodu, kako je upotreba hemoradioterapije u tretmanu karcinoma larinksa



Grafikon 1. Pad preživljavanja pacijenata sa laringealnim karcinomom nakon primene protokola hemoradioterapije u posmatranom periodu u studiji Hoffman i sar.

Graph 1. Decreased survival rate of patients with laryngeal cancer after the administration of chemoradiotherapy protocol throughout the period covered by the study of Hoffman and associates

Preuzeto iz/Taken from: Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics patterns of care, and survival. *Laryngoscope*. 2006;116 (9Pt 2 Supl 111):1-13.

rasla, tako je opadao procenat preživljavanja. Novi protokoli u tretmanu ovog karcinoma su manje efikasni 90-ih godina nego što su bili 80-ih godina (**Grafikon 1**). Očito da se karcinom larinksa ponaša sasvim drugačije od karcinoma druge lokalizacije glave i vrata. Jedno od mogućih objašnjenja je da je učešće humanog papiloma virusa u etiopatogenezi ovog karcinoma manje nego što je to kod karcinoma gornjeg dela aerodigestivnog trakta.

O dobrim rezultatima primarne hirurške terapije karcinoma larinksa nalazimo podatke u velikom broju objavljenih radova. Lokalnu 5-godišnju kontrolu nakon suprakrikoidne parcijalne laringektomije kod uznapredovalog T3 karcinoma larinksa Dufour i saradnici [23] postižu kod 91,4% operisanih. Samo su pozitivne ivice resekcije imale značajan uticaj na pojavu lokalnog recidiva. U duhu moderne prezervacije organa, prezervacija larinksa je postignuta kod 89,8% operisanih pacijenata.

Kod IV stadijuma karcinoma larinksa, Chen i Halpern [24] zabeležili su značajno bolje preživljavanje primenjujući hirurgiju nego hemoradioterapiju ili samo radioterapiju. U III stadijumu je preživljavanje podjednako pri primeni hirurgije i hemoradioterapije.

Poremećaj funkcije kod hipofaringealnog karcinoma se odnosi na gutanje i produkciju glasa. Takes i saradnici [25] zaključili su da se hirurškom terapijom, koja podrazumeva totalnu laringektomiju sa parcijalnom ili totalnom faringektomijom i naknadnom radioterapijom, bolje obezbeđuje funkcija gutanja, a uz pomoć vokalne rehabilitacije i vokalna funkcija, nego ako se primeni hemoradioterapija gde je gutanje loše, a vokalna funkcija u „smrznutom” larinksu nemoguća.

Spector i saradnici [26] smatraju da je i dalje kontroverzan najbolji terapijski pristup IV stadijumu glotisnog karcinoma larinksa.

Savremeno razmatranje prezervacije organa i funkcionalne prezervacije i faktori koji utiču na odabir terapijskog protokola

Savremeni pristup problemu karcinoma larinksa, pored onkološke radikalnosti, bavi se mnogo više kvalitetom života. Nijedan od terapijskih protokola nije pokazao napredak u preživljavanju. Pri laringektomiji se postavlja mnogo pitanja u vezi sa kvalitetom života, mnogo više nego pri odstranjenju bilo kog drugog organa. To su pitanja koja se odnose na važne funkcije organizma u koje svakako spadaju disanje, gutanje i fonatorna funkcija larinksa. Pritom nije samo pitanje da li su one sačuvane već i na koji način. To svakako mora biti prihvatljivo ne samo za lekare već i za pacijente. Upravo zbog toga jedan broj pacijenata prihvata alternativna rešenja u lečenju karcinoma larinksa iako ona ne nude i onkološki bolje rezultate.

Prezervacija organa podrazumeva održavanje organa u njegovom nepromenjenom stanju. To nije uvek u vezi sa očuvanošću funkcije organa. Kad se govori o prezervaciji larinksa onda bi to značilo da je larinks bez tumora, pacijent bez traheostome, urednog gutanja, bez nazogastrične sonde ili gastrostome, sa očuvanom fonatornom funkcijom, s tim da je promuklost različitog stepena prihvatljiva. Tretman karcinoma larinksa koji sačuva larinks u celini, bez tumora, a pritom je on nefunkcionalan i pacijent ima i traheostomu i velike poteškoće sa gutanjem – nije prihvatljiv, jer se teži poremećaji gutanja ne mogu drugačije rešiti osim gastrostomom ili nazogastričnom sondom u kraćem vremenskom periodu, ili laringektomijom koju prati veliki morbiditet, posebno visok procenat faringokutanih fistula. Stoga su Horman i Sadick [27] zaključili da su potrebni mnogo stroži sandardi pri primeni strategije prezervacije organa i da treba reevaluirati ulogu hirurgije u terapiji karcinoma glave i vrata.

Drugi termin je funkcionalna prezervacija i odnosi se na očuvanost funkcije, a organ može biti delimično ili potpuno sačuvan [28]. Ovo se postiže primenom velikog broja konzervacijsko-rekonstruktivnih hirurških tehnika. Da bi se primenile, potrebno je dobro poznavanje biološke prirode i pravca širenja karcinoma larinksa, poznavanje principa onkološke hirurgije, ali i stalna praktična primena sa ciljem sticanja dobre hirurške veštine i uigranih hirurških timova. U dobro postavljanim indikacijama, sa dobrom hirurškom tehnikom, naknadna radioterapija nije potrebna, osim kod prisutnih metastaza u limfnim čvorovima vrata. Radioterapija ne treba da pokrije lošu indikaciju, neadekvatnu resekciju. Zato se čini da je kod pozitivnih ivičnih preprata bolja strategija reoperacija, nego dodatna radioterapija, jer se takvim principom gubi smisao konzervacijske hirurgije [29].

Ovo je teško izvodljivo u sredinama gde je prednost u terapiji data hemoradioterapiji. Rest-tumori i recidivi i pri tom protokolu zahtevaju nadoknađujuću hiruršku intervenciju. Podmukao tok bolesti, otežana dijagnostika i procena pravca širenja karcinoma, loša mikrocirkulacija, usporeno zarastanje rane, čini da su veliki broj pošteđenih konzervacijsko-rekonstruktivnih hirurških tehnika neprimjenjive, te da alternativa takvom pristupu ostaje totalna laringektomija, ali u mnogo lošijim uslovima za pacijenta [30].

Na izbor lečenja utiče veći broj faktora. Jedan od značajnih faktora je i cena lečenja, u koju spada cena opreme i lekova, s jedne, i cena rada stručnih timova s druge strane. Cena opreme je u svim delovima sveta ista, dok se cena hirurških timova razlikuje. U sredinama gde je cena hirurških timova niska, prednost se daje hirurškoj terapiji, jer je ulaganje u skupu aparaturu i lekove preveliko. Posledica je nedostatak savremene dijagnostičke opreme koja poboljšava ranu dijagnostiku maligniteta, nedostatak dovoljnog broja izvora zračne terapije sa dugim listama čekanja, nedostatak citostatika, nedostatak opreme koja se koristi u terapiji, kao što su laser, gama nož, sistem *Da Vinci*, 3D navigacija.

I pored brojnih radova koji pokazuju da je endolarinska hirurgija CO₂ laserom jeftinija od konzervacijske otvorene hirurgije larinksa ili radioterapije T1 i T2 karcinoma, laser nije standardna oprema kliničkih centara u Srbiji. U radu Diaz de Cerio i saradnici [31] iznose cene tretmana različitim tehnikama u Španiji za početni glotisni karcinom. Cena laserske CO₂ hordektomije je 2 289,79 evra, radioterapije 4 804,72 evra, a hordektomije putem laringofisure 13 229,75 evra. Cena hordektomije urađene u ustanovi autora endolaringealno (operacija + tri dana ležanja), upotrebom hladne hirurgije je 481,46 evra, putem laringofisure (operacija + 7 dana ležanja) je 785,46 evra.

Cena totalne laringektomije u Holandiji, prema radu Van Aghtovena i saradnika [32] je 19 870 evra, a cena iste u ustanovi autora je 1 910,15 evra.

Poslednjih godina se sve više saznaje o individualnim biološkim faktorima koji stvaraju tumor kod svake osobe. Brojne studije sa biomarkerima trebalo je da ukažu na individualne karakteristike malignog tumora i ukažu na odabir optimalnog individualnog tretmana. Za sada je prognoza ishoda primene hemoradioterapije na osnovu primene biomarkera nepouzdana, stoga oni nisu pogodni kod donošenja pojedinačnih odluka [33]. Jedino je dobro poznat uticaj humanog papiloma virusa tip 16 u nastanku poremećaja ćelijskih regulatornih ciklusa i njegov značaj u onkogenezi karcinoma orofarinksa, ali ne potpuno i kod karcinoma larinksa.

Karcinom larinksa ima drugačija svojstva u odnosu na ostale karcinome glave i vrata. Karci-

nom larinksa ne pokazuje isti odgovor na istu primenenu terapiju. U proceni pristupa terapiji karcinoma larinksa mnogo drugih značajnih faktora ima uticaj i treba ih uzeti u razmatranje. To su godine, zanimanje, komorbiditet, stepen obrazovanja, radna sposobnost. Najbolja terapija je ona koja je najprihvatljivija za pacijenta. To znači da ni traholestomu neće isto prihvatiti dve različite osobe. Otuda zahtevi pacijenata za kvalitetom života nakon primene jednog od terapijskog protokola nisu svuda isti, kao što ni mogućnosti društva u primeni svih raspoloživih savremenih tehničko-tehholoških sredstava nisu iste.

Samo razvijena društva u stanju su da koriste sve prednosti tehnoloških inovacija, koja doprinose što ranijoj dijagnostici malignih bolesti, kao što je primena kompjuterizovane tomografije, magnetne rezonancije, pozitronska emisija tomografija, što je preduslov dobrih onkoloških rezultata. Tu je i skupa oprema korišćena u terapiji maligniteta kao što su konformalna radioterapija, *gama nož*, sistem *Da Vinci* koji treba da poprave i kvalitet terapije.

Hirurgija i dalje predstavlja bazični oslonac u tretmanu karcinoma larinksa bez obzira na protokol koji se inicijalno primenjuje. Prednost treba dati endoskopskoj hirurgiji u svim sredinama kod početnog karcinoma larinksa, jer ona opravdava uloženo u pogledu onkoloških, funkcionalnih rezultata i cene lečenja. Kod T3 i T4 karcinoma larinksa, bez obzira da li je inicijalni tretman hemoradioterapija, hirurgija ostaje kao sigurna i za sada jedina koja odgovara zahtevima u svim situacijama.

Zaključak

Prednost koja je od 90-ih godina davana hemoradioterapiji u tretmanu karcinoma larinksa u padu je i pred intenzivnom preispitivanju dalje strategije lečenja uznapredovalih T3 i T4 karcinoma. Hirurška terapija nema alternativu sa naknadnom radioterapijom, u indikovanim slučajevima, daje bolje onkološke i funkcionalne rezultate i pored toga što je pacijent suočen sa gubitkom tako značajnog organa kao što je larinks. Hirurgija pre primenjene radioterapije daje odlične postoperativne rezultate, sa manjim procentom komplikacija i dobrim zarastanjem rana. Kod početnih karcinoma larinksa, kad god je to moguće, prednost treba dati endolarinskoj hirurgiji, jer je oporavak pacijenta brži, uz dobre funkcionalne i onkološke rezultate i funkcija mnogo brži nego kod otvorene hirurgije uz dobre onkološke rezultate. Samo rano otkriven karcinom ima dobru prognozu, stoga rad na zdravstenoj prosvetčenosti nacije, na prevenciji i ranoj dijagnostici daje veće šanse za izlečenje i bolje rezultate nego svi do sada predloženi protokoli lečenja.

Literatura

- Kirchner JA, Som MI. Clinical significance of fixed vocal cord. *Laryngoscope*. 1971;81:1029-44.
- Olofsson J, van Nostrand APW. Growth and spread of laryngeal and hypopharyngeal carcinoma with reflections on the effect of pre-operative irradiation; 139 cases studied by whole organ serial sectioning. *Acta Otorhinolaryngol*. 1973;308:1-84.
- Pearson BW, De Santo LW. Near total laryngectomy. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;1:28-41.
- Pearson WB, Woods DR, Hartman ED. Extended hemilaryngectomy for T3 glottic carcinoma with preservation of speech and swallowing. *Laryngoscope*. 1980;90:1950-61.
- McLean JN, Nicholas C, Duggal P, Chen A, Grist WG, Losken A, et al. Surgical management of pharyngocutaneous fistula after total laryngectomy. *Ann Plast Surg*. 2012;68(5):442-5.
- Hong WK, O'Donoghue GM, Sheetz S, Forfonoff S, Dorman EB, Welch J, et al. Sequential response patterns to chemotherapy and radiotherapy in head and neck cancer: potential impact of treatment in advance laryngeal cancer. *Prog Clin Biol Res* 1985;201:191-7.
- Wolf GTHW, Gross Fisher S. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324:1685-90.
- Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, Kirkpatrick A, Collette L, Sahnoud T. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer: phase III trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996;88(13):890-9.
- Richard JM, Sancho-Garnier H, Pessey JJ, Luboinski B, Lefebvre JL, Dehesdin D, et al. Randomized trial of induction chemotherapy in larynx carcinoma. *Oral Oncol*. 1998;34(3):224-8.
- Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, Pajak TF, Weber R, Morrison W, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(22):2091-8.
- Cmelak AJ, Li S, Goldwasser MA, Murphy B, Cannon M, Pinto H, et al. Phase II trial of chemoradiation for organ preservation in resectable stage III or IV squamous cell carcinomas of the larynx or oropharynx: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2399. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3971-7.
- Biete Solà A, Marruecos Querol J, Calvo Manuel FA, Verger Fransoy E, Roviroso Casino A, Grau de Castro JJ, et al. Phase II trial: concurrent radio-chemotherapy with weekly docetaxel for advanced squamous cell carcinoma of head and neck. *Clin Transl Oncol*. 2007;9(4):244-50.
- Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, Sire C, Tuchais C, Tor-tochoux J, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(7):498-506.
- Adelstein DJ, Saxton JP, Lavertu PI, Tuason L, Wood BG, Wanamaker JR, et al. A phase III randomized trial comparing concurrent chemotherapy and radiotherapy with radiotherapy alone in resectable stage III and IV squamous cell head and neck cancer: preliminary results. *Head Neck* 1997;19:567-75.
- Remacle M, Eckel H, Antonelli A, Brasnu D, Chevalier D, Friedrich G, et al. Endoscopic chordectomy: a proposal for a classification by the Working Committee, Europea Laryngeal Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2000;257:227-31.
- Remacle M, Hantzakos A, Eckel H, Evrard AS, Bradley PJ, Chevalier D, et al. Endoscopic supraglottic laryngectomy: a proposal for a classification by the working committee on nomenclature, European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(7):993-8.
- Kasapoglu F, Erisen L, Coskun H, Basut O. Endolaryngeal cordectomy using cold instruments for treatment of T1 glottic cancers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264:1065-70.
- Silver CE, Beitler JJ, Shaha AR, Rinaldo A, Ferlito A. Current trends in initial management of laryngeal cancer: the declining use of open surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2009;266(9):1333-52.
- Manola M, Moscillo L, Costa G, Barillari U, Lo Sito S, Mastella A, et al. Conservative laser microsurgery for T1 glottic carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 2008;35:141-7.
- Samant S, Kumar P, Wan J, Hanchett C, Vieira F, Murry T, et al. Concomitant radiation therapy and targeted cisplatin chemotherapy for the treatment of advanced pyriform sinus carcinoma: disease control and preservation of organ function. *Head Neck* 1999;21:595-601.
- Pearson BW. Subtotal laryngectomy. *Laryngoscope*. 1981;91:1904-12.
- Hoffman HT, Porter K, Karnell LH, Cooper JS, Weber RS, Langer CJ. Laryngeal cancer in the United States: changes in demographics patterns of care, and survival. *Laryngoscope*. 2006;116(9Pt 2 Supl 111):1-13.
- Dufour X, Hans S, De Mones E, Brasnu D, Ménard M, Laccourreye O. Local control after supracricoid partial laryngectomy for "advanced" endolaryngeal squamous cell carcinoma classified as T3. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(9):1092-9.
- Chen AY, Halpern M. Factors predictive of survival in advanced laryngeal cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(12):1270-6.
- Takes RP, Strojjan P, Silver CE, Bradley PJ, Haigentz MJr, Wolf GT. Current trends in initial management of hypopharyngeal cancer: the declining use of open surgery. *Head Neck* 2012;34:270-81.
- Spector GJ, Sessions DG, Lenox J, Newland D, Simpson J, Haughey BH. Management of stage IV glottic carcinoma: therapeutic outcomes. *Laryngoscope*. 2004;114(8):1438-46.
- Hörmann K, Sadick H. Role of surgery in the management of head and neck cancer: a contemporary view of the data in the era of organ preservation. *J Laryngol Otol*. 2013;8:1-7.
- Nakayama M, Laccourreye O, Holsinger FC, Okamoto M, Hayakawa K. Functional organ preservation for laryngeal cancer: past, present and future. *Jpn J Clin Oncol*. 2012;42(3):155-60.
- Aslan I, Baserer N, Yazicioglu E, Oysun C, Tinaz M, Kiyak E, et al. Near-total laryngectomy for laryngeal carcinomas with subglottic extension. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;128:1-7.
- Wang CJ, Knecht R. Current concept of organ preservation in head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268:481-7.
- Diaz-de-Cerio P, Preciado J, Santaolalla F, Sanchez-Del-Rey A. Cost-minimisation and cost-effectiveness analysis comparing transoral CO₂ laser cordectomy, laryngofissure cordectomy and radiotherapy for the treatment of T1-2, N0, M0 glottic carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(4):1181-8.

32. van Agthoven M, Heule-Dieleman HA, Knegt PP, Kanders JH, Baatenburg de Jong RJ, Kremer B, et al. Compliance and efficiency before and after implementation of a clinical practice guideline for laryngeal carcinomas. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2006;263(8):729-37.

Rad je primljen 17. VI 2013.

Prihvaćen za štampu 17. VI 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:349-356.

33. Dietz A, Wichmann G. Head and neck cancer: effective prevention in youth and predictive diagnostics for personalised treatment strategies according to biological differences *EPMA J.* 2011;2(2):241-9.

University of Novi Sad, Faculty of Medicine
Clinical Centre of Vojvodina
Department of Psychiatry

Uvodnik
Editorial
UDK 616.89:316.647.8
DOI: 10.2298/MPNS1310357S

STIGMA IN PSYCHIATRY

STIGMA U PSIHIJATRIJI

Branislava SOLDATOVIĆ STAJIĆ and Mina CVJETKOVIĆ BOŠNJAK

Stigmatization of people suffering from mental disorders implies their negative labeling, marginalization and avoidance of such individuals [1,2].

In the distant past, slaves and convicts were branded with red-hot iron to convey a clear message to the environment that they were disempowered people of less value. Presently, people with psychiatric disorders are not as visibly marked, but they are slaves and victims of prejudice and wrongful attitudes of other members of the community, which result in rejection and discrimination against the mentally ill.

One possible approach to stigmatization of psychiatric patients is to differentiate active and passive stigmatization. A significant number of people express their hostility, disdain, and contempt for mentally ill people directly and openly. On the other hand, many people recognize the irrationality and injustice of such behavior, but by their inaction they in fact give a passive support to stigmatization.

Previous studies have not yielded consistent results on the impact of education, socioeconomic status and other demographic parameters on the formation of stereotypes regarding the mentally ill. However, attention is drawn to the fact that several studies have confirmed that medical students are prone to stigmatization, which will probably have a negative impact on their relationship with such a patient while doing medical practice [3].

Psychiatric patients suffer in two different ways: having a mental disorder is a source of suffering by itself (anxiety, depression, suicidal thoughts, psychotic symptoms...) and it can disrupt their family and social functioning, and the stigma which comes with the psychiatric diagnosis additionally prevents them from re-establishing their position and role in society (even in the phase of full clinical recovery).

Stigma affects patients with psychotic and with non-psychotic mental disorders

It is evident that stigmatization of patients with psychotic disorders is more obvious and "harsher". The most common prejudice related to patients with schizophrenia and other psychotic disorders is that the disease is incurable, and that the patients

are aggressive, with unpredictable behavior and dangerous to the environment. They should be avoided and business contacts and marital relationships should not be made with them.

Stigma accompanying non-psychotic disorders (anxiety disorders, depression...) may not be so obvious, but it is nonetheless devastating for the patients. The most common bias related to non-psychotic disorders is that it is not a disease but a manifestation of laziness and weakness of the individual.

Whatever form of stigma is associated with the mental patients, from the pessimism regarding the prognosis and treatment options to the non-recognition of certain psychiatric disorders, stigma causes great damage by its unfavorable influence on the course of disease, the outcome of treatment and the rehabilitation of patients.

Self-Stigma

Public stigma implies social devaluation, discrimination and rejection of the mentally ill imposed by the society under the influence of prejudice and stereotyping. Being under the burden of public stigma, the patients are often subject to self-stigma [4]. Psychiatric patients, who have experienced a violating episode of contempt and avoidance and/or have been afraid of getting exposed to stigma, often lose self-esteem, blame themselves for the disease, avoid social contact and communication, withdraw from society, enter isolation, become passive and fall into the trap of double stigmatization. Self-isolation of the patient creates a situation of mutual avoidance of the healthy and sick where the sick and suffering can further reduce their chances of successful recovery [5]. Many patients find it much harder to bear the impact of stigma than the actual symptoms of their mental disorders.

Stigma affects both the patient's family and psychiatric profession

Stigma can spread even on to the family of mentally ill patients and can exert negative effects in numerous ways [6-8]. Some families often feel guilty;

and having the sense of responsibility for the family member's mental illness, they question themselves about the cause. The parents of the patient can grow apart from each other because they may blame one another for the genes inherited from their side or just poor parenting in general. Many families are ashamed of the patient and can lose their self-esteem, being afraid of condemnation and rejection as well as exclusion from their social networks. They sometimes experience discrimination in the sense that their neighbors and friends may "ignore" them, to get fired or lose their apartment, because they have become "problem families". Some families put in a lot of energy and effort to mask the disease as a "family secret." The family is torn between caring for the mentally diseased person (which itself causes mental suffering and prejudice) and fighting off the pressures of their surrounding environment. Family cohesion and quality of life are tested greatly and families often need the help of psychologists and/or participation in anti-stigma programs to overcome the difficulties involved.

Stigma can also affect psychiatrists dealing with the diagnosis and treatment of mental disorders [9,10]. Prejudice and/or stereotype often form the opinion that most mental disorders are incurable, and the remaining disorders are not actual disorders but those who have them are a group of spoiled weaklings who do not require treatment, but should instead be "shaken-up" by physical work. Based on that, a "logical" conclusion is often deemed that the job of the psychiatrist is in vain and unnecessary. Psychiatrists are often seen as doctors who treat by methods that are not scientifically based and who manipulate patients without therapeutic success. On the other hand, most psychiatrists think that their work is underestimated in society and under-recognized. In the professional medical community, stigma is now considered a professional stress accompanying the psychiatric profession, which can reduce job satisfaction and may make some professionals leave this field of work.

Stigma as a barrier to a timely diagnosis and the treatment of psychiatric disorders

The basic therapeutic principle in psychiatry as well as in other areas of physical medicine states that it is necessary to:

- diagnose the disorder as early as possible and begin treatment
- give proper dosage of the medication for therapy
- apply the medical treatment for the required amount of time

However, a substantial number of patients, especially those with anxiety and depressive disorders, are so afraid of stigma induced by the diag-

nosis of mental disorders that they do not seek any medical attention. Many of them resort to some form of self-treatment by using alcohol and/or other substances and anxiolytic drugs in an attempt to suppress their anxiety and depressed mood.

If they do seek medical attention, these patients usually do so after many years during which their illness has not been treated properly, or only when clear psychiatric complications develop (comorbid substance abuse, depression...), so the underlying psychiatric disorder is often overlooked because other psychiatric problems are highlighted. This complicates treatment and affects the outcome adversely.

Patients with non-psychotic disorders (anxiety, depression...) generally emphasize only their physical problems to their general practitioners and unless they are asked about the psychological symptoms directly, they rarely mention their issues spontaneously. So, the general practitioners often group the symptoms and then send the patient to a cardiologist, gastroenterologist or other specialist of body medicine instead to a psychiatrist.

Patients with psychotic disorders often have an impaired judgment of reality and they are unaware of their disorder and the need to seek medical help. In such cases, the family has a key role in the initiation of treatment, but sometimes the family tends to cover up and try to conceal the illness of their family member, thus delaying treatment and losing valuable time.

It happens that patients who have mental disorders are hospitalized for their comorbid physical illness in a department that manages somatic diseases. Because of the fear that they may be treated differently than other hospital patients, some patients keep quiet about their possible psychiatric heredity as well as their diagnosis and stop taking psychotropic drugs. This may lead to diagnostic uncertainty and the reappearance of the mental disorder.

Measures to overcome the stigma in psychiatry

- educational programs for patients, their families, health care professionals and society in general
- correction of often sensationalist and inappropriate reporting and the attitude of the public media in relation to people with psychiatric disorders
- legislation and measures to protect the rights of psychiatric patients

The Section on Stigma and Mental Health of the World Health Organization has launched a series of activities in order to reduce and eliminate stigma, legalize the rights of people with mental disorders and ensure that medical treatment is available to everyone [11].

References

1. Corker E. Stigma and discriminatin: the silent disease. *Int J Clin Pract.* 2001;55(2):138-40.
 2. Byrne P. Psychiatric stigma. *Br J Psychiatry.* 2001;178: 281-4.
 3. Munjiza A, Stojković D, Milekić B, Jašović Gašić M, Marić N. Stigmatizacija usled odlaska kod psihijatra zavisi od pola posmatrača. *Med Pregl* 2010;63(9-10):638-42.
 4. Ivezić S. Stigma psihičke bolesti. *Medix.* 2006;(64):108-10.
 5. Watson AC, Corrigan P, Larsson JE, Sells M. Self-stigma in people with mental illness. *Schizophrenia Bull.* 2007; 33(6):1312-8.
 6. Corrigan P, Miller F. Shame, blame and contamination: a review of the impact of mental illness stigma on family members. *J Mental Health.* 2994;13(6):537-48.
 7. Larson JE, Corrigan P. The stigma of families with mental illness. *Acad Psychiatry.* 2008;32(2):87-91.
 8. Ostman M, Kjellin L. Stigma by association: psychological factors in relatives of people with mental illness. *Br J Psychiatry.* 2002;181:494-8.
 9. Schulze B. Stigma and mental health professionals: a review of evidence on an intricate of relationship. *Int Rev Psychiatry.* 2007;19(2):137-55.
 10. Sartorius N, Gaebel W, Cleveland HR, et al. WPA guidance on how to combat stigmatization of psychiatry and psychiatrists. *World Psychiatry.* 2010;9(3):131-44.
 11. Byrne P. Stigma of mental illness and ways to diminishing it. *Adv Psychiatr Treat.* 2000;6:65-72.
- Rad je primljen 31. VII 2013.
Prihvaćen za štampu 31. VII 2013.
BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:357-359.

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI ORIGINAL STUDIES

Univerzitet u Novom Sadu
Medicinski fakultet Novi Sad, Zavod za anatomiju¹
Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za psihijatriju²

Originalni naučni rad
Original study
UDK 611.81.018:612.82.085
UDK 576.385 i UDK 577.2
DOI: 10.2298/MPNS1310361B

EKSPRESIJA NEUROPEPTIDA Y PRI ISHEMIJI MOZGA PACOVA

EXPRESSION OF NEUROPEPTIDE Y IN RAT BRAIN ISCHEMIA

Siniša S. BABOVIĆ¹, Biljana Đ. SRDIĆ GALIĆ¹, Branislava SOLDATOVIĆ STAJIĆ²,
Mina CVJETKOVIĆ BOŠNJAK², Bojana S. KRSTONOŠIĆ¹ i Đendi SILAĐI MLADENOVIĆ²

Sažetak

Uvod. U ovoj studiji je imunohistochemijskim putem praćena ekspresija citoplazmatičnog proteina – neuropeptida Y. Cilj istraživanja bio je da se utvrde regije ekspresije ovog proteina, da se pokaže njegova lokalizacija u mozgu, da se mapiraju i pokažu histološki tipovi zastupljenih ćelija. **Materijal i metode.** Obuhvaćeni su svi regioni velikog, srednjeg i međumozga pacova izloženih rezistentnoj i tranzitornoj ishemiji, a time smo postavili dobar poligon na kom smo posmatrali reakciju neurona na jedan atak ishemije, ili na ponovljene atake. Mapiranje je vršeno unošenjem naših rezultata u mape atlasa mozga pacova *George Paxinos*, *Charles Watson*, a fotografisanje je vršeno pomoću *Analysis*-programa i *Scion J* programa. **Rezultati.** Rezultati ovog istraživanja pokazuju da postoji razlika između grupe pacova sa rezistentnom i grupe sa tranzitornom ishemijom, posebno u kaudoputamenu, dentatnom girusu, amigdaloidnom telu, izraženija u njegovom medijalnom jedru, a zatim u sekundarnoj slušnoj kori, uglavnom u laminama V/VI, ali i u manjim grupama neurona hipokampalne regije (CA1, CA2, CA3). **Diskusija.** I filogenetski stariji delovi mozga – rinencefalon, takođe pokazuju reakciju, koja nas navodi na zaključak da su i novije i starije strukture mozga reagovala imunohistochemijski. Histološki podaci su pokazali da su najviše bili zastupljeni mali neuroni, a potom velike piramidalne ćelije multipolarnog i bipolarnog tipa, različitih oblika tela. **Zaključak.** Naši rezultati su potvrdili rezultate u retkim radovima koji se bave ovim problemom, i dodatno precizirali sve morfološke delove velikog, srednjeg i međumozga koji su imunohistochemijski reagovali na neuropeptid Y.

KLjučne reči: Neuropeptid Y; Ishemija mozga; Pacovi; Imunohistochemija; Mapiranje mozga; Neuroni; Piramidalne ćelije

Uvod

Neuropeptid Y (NPY) je organska struktura; sastavljen je od 36 aminokiselina, a izolovan naj-

Summary

Introduction. The immunohistochemical method was used to follow the expression of neuropeptide Y in the course of pre ischemia of the rat brain. The aim of the study was to define all the areas of expression of this protein, show their localization, their map of distribution and histological types. **Material and Methods.** All the sections of telencephalon, diencephalon and midbrain were studied in resistant, and transitory ischemia, which enabled us to observe the reaction of neurons to an ischemic attack or to repeated attacks. The mapping was done for all three proteins by introducing our results into the maps of rat brain atlas, *George Paxinos*, *Charles Watson*. Photographing and protein expression was done using *Analysis* program. **Results.** The results of this research show that there is a difference in reaction between the resistant and transitory ischemia groups of rats, especially in the caudoputamen, gyrus dentatus, corpus amygdaloideum, particularly in the medial nucleus. The mapping shows the reaction in caudoputamen, gyrus dentatus, corpus amygdaloideum – especially in the central nucleus, then in the sensitive and secondary auditory cortex, mostly in the laminae V/VI, but less in neuron groups CA1, CA2, CA3 of hippocampus. **Discussion.** The phylogenetically older parts of the brain-rhinencephalon, also showed reaction, which lead us to conclude that both newer and older brain structures reacted immunohistochemically. Histological data have shown that small neurons are most commonly found while the second most common ones are big pyramidal cells of multipolar and bipolar type, with a different body shape. **Conclusion.** Our findings have confirmed the results obtained in some rare studies dealing with this issue, and offered a precise and detailed map of cells expressing neuropeptide Y in the rat brain following ischemic attack.

Key words: Neuropeptide Y; Brain Ischemia; Rats; Immunohistochemistry; Brain Mapping; Neurons; Pyramidal Cells

pre iz ekstrakta gušterače. Rasprostranjen je u svim strukturama centralnog i perifernog nervnog sistema i kolokalizira s mnogim neurotransmiterima i neuromodulatorima. Skoro svi neokortikalni

Skraćenice

AuD, AuV	– sekundarna auditivna kora, dorzalna i ventralna area
b	– tačka spajanja koronalnog i sagitalnog šava – bregma
BLP	– zadnji deo bazolateralnog amigdalooidnog jedra
CA1,2,3	– polje hipokampa (<i>Cornu Ammonis</i>)
Cl	– claustrum
DI	– disgranularna inzularna kora
DEn	– dorzalno endopiriformno jedro
DT	– dorzalno terminalno jedro pomoćnog optičkog traktusa
Ect	– ektorinalna kora
GI	– granularnainzularnakora
LEnt	– lateralna entorinalna kora
PRh	– peririnalna kora
PP	– peripedunkularno jedro
RSA	– retrosplenalna agranularna kora
R	– rezistentna grupa ishemije
S1	– primarna somatosenzorna kora
TeA	– temporalna asocijativna kora
T	– tranzitorna grupa ishemije
V2L	– sekundarna vizuelna kora
V2ML	– sekundarna vizuelna kora, dorzalni deo
VEn	– ventralno endopiriformno jedro
DG	– <i>gyrus dentatus</i>
AIP	– agranularna i granularna kora
i	– interauralni dijametar
ZO	– zonalni sloj gornjeg kolikulusa
SuG	– površinski sloj sive mase gornjeg kolikulusa
Op	– sloj optičkog nerva u gornjem kolikulusu
InG	– središnji sloj sive mase gornjeg kolikulusa
LPAG	– lateralna periakveduktalna siva masa
PIL	– zadnje intralaminarno talamičko jedro
OT	– <i>nc. n. optici</i>

i neostrijatni neuroni sadrže pored NPY i somatostatina; veliki broj adrenergičkih i noradrenergičkih ćelijskih grupa sadrže i NPY.

NPY se nalazi u simpatičkom delu perifernog nervnog sistema. U produženoj moždini je nađen u *area postrema*, *nc. tractus solitarii*, *nc. n. facialis*, *nc. n. hypoglossi*, *formatio reticularis*. U Varolijevom mostu ga ima u predelu dorzalnog tegmentalnog jedra i u *locuscoeruleus*. U srednjem mozgu je naročito zastupljen u zadnjem pedunkularnom jedru i svojoj masi. U međumozgu su posebno bogati *nc. arcuatus*, *eminentia mediana*, *nc. paraventricularis*, periventricularna zona hipotalamusa, spoljašnji hipotalamus.

Strukture velikog mozga koje ga naročito imaju su: amigdaloidni kompleks, hipokampus, neostrijatum (*putamen* i *nc. caudatus*), *nc. accumbens*, *tuberculum olfactorium*, Kahalova ostrva [1]. Prisutan je u različitim senzitivnim delovima kore, motornom, limbičkom i asocijativnom delu kore, što odgovara poljima po Brodmanu 17, 18, 7, 22, 3, 4, 6, 24 i 9. U radu koji su objavili Kuljis i Rakić, neuropeptid Y imunoreaktivni neuroni (NPY-IR) bili su određivani po njihovoj laminarnoj organizaciji, po veličini perikariona, obliku i grananju. U prvom sloju su opisani kružni, mali neuroni, u drugom sloju su bile granularne ćelije; u II/III sloju, kao i u V/VI nalazile su se

stelatne ćelije tankih dendritskih spinova; potom stelatne ćelije retkih spinova itd. [2].

Prva pojava NPY-IR kod mačjeg mozga je nađena oko 50. dana, kada ćelije sa ovim proteinom kreću prema dubljim slojevima mozga i tako čine bogatiju ventrikularnu zonu [3].

Pravilna laminarna organizacija je viđena i kod majmuna (u laminama II/III, V/VI), ali pri istom eksperimentu na mozgu pacova, sem razgranate mreže neuropila, nije nađena pravilna laminarna raspodela peptida; najpozitivnija NPY-IR struktura bila je agranularna kora u lamini I i III [4].

U poslednjih petnaest godina, naročito je ispitivana uloga NPY u problemu gojaznosti, pa je pored proopiomelanokortina, najispitivanija supstancija u okviru ispitivanja unosa energije [5].

Njegovim pronalaženjem u paraventricularnom jedru, suprahijazmatičkom jedru, amigdalooidnom kompleksu, hipokampu, entorinalnoj kori, piriformnoj kori i u svim vezama između struktura mozga, pokazalo se da ima ulogu u vegetativnoj regulaciji, cirkadijalnom ritmu, modulaciji vegetativnih funkcija, da učestvuje u prenosu signala za lučenje kortikotropnog rilizing faktora (CRF) na nivou jedara hiptlamusa, čime se pokazao i kao klasični neurotransmiter i kao neuromodulator.

Eksepimentalno je dokazano da davanje ovog peptida izaziva anksiozno ponašanje, sedaciju, sniženje lokomotorne aktivnosti, da povećava toleranciju na stresor; kod depresija mu je niži nivo u likvoru; manje ga ima u temporalnom režnju mozga shizofreničara, Alchajmerovoj bolesti, Hantingtonovoj horei. Posebno su zanimljivi poremećaji ishrane, u kojima se ovaj peptid pokazao kao veliki stimulator ishrane i depresor seksualnih aktivnosti kod krtice [6]. Ubrizgan u paraventricularno jedro pacova, indukuje ekscitativno uzimanje hrane, pri čemu je najsnažniji stimulator sa dugotrajnim dejstvom; kod anoreksičnih osoba, povišena je koncentracija NPY u likvoru [7].

Tranzitorna fokalna ishemija kod pacova kojima su izvađeni jajnici, nije prouzrokovala promenu nivoa ovog peptida u hipokampu ni nakon 3, 7 ili 14 dana od ishemije [8]. Tranzitorna ishemija povećava NPY-IR u delovima amigdalooidnog tela, inzularnoj kori [9], i kaudoputamenu (10,1-114, 107), što neki autori tumače kao relativnu neuronalnu prezervaciju i moguće povećanje sinteze peptida u ishemiji. Mizushima piše da se NPY-IR u amigdalooidnom telu povećava u prvih 6 sati nakon ishemije, a vraća na početne vrednosti nakon 12 sati od ishemije [11]. Povećanje NPY-IR neurona u kaudoputamenu se smatra posledicom smanjenja mase strijatalnog tkiva [12].

Druga grupa autora smatra da se snižava broj NPY-IR neurona u hipokampu, posebno u *Cornu Ammonis* (CA), njegovoj CA1 grupi ćelija, kao i dorzalnom strijatumu, pri tranzitornoj ishemiji [13]. Do smanjenja broja NPY-IR neurona u kaudoputamenu dolazi nakon 4 sata, i 1–7 dana od ishemije [12,13].

Shao-Hua Chen pronalazi da periferna i centralna administracija NPY u ishemiji smanjuje protok krvi u mozgu i povećava zapreminu infarkta [14].

Najinteresantnije viđenje uloge NPY u stresnom odgovoru i povezanost sa stvaranjem protoonkogene- na i regulacijom *c-Fos* proteina na preživljavanje ćelije, dao je Wu Y. sa saradnicima, rekavši čak da funkciju *c-Fos* proteina modulira delom NPY [15].

Materijal i metode

Materijal na kom je ispitivan NPY činilo je devet mozgov pacova, podeljenih u dve grupe, koji su ppodvrgnuti ishemiji po Pulsinelijevoj metodi [16].

Prvu grupu činilo je pet pacova koji su izloženi totalnoj ishemiji ligaturom četiri krvna suda (koagulacija vertebralne arterije, uz obostranu ligaturu karotidnih arterija parafinskim koncem 10 minuta, a potom perfuzija 60 minuta), označeni i kao rezistentna (**R**) grupa pacova: **R10, R15, R33, R34, R35**.

Druga grupa obuhvatala je četiri pacova koji su izloženi ishemijskom tolerantnom ataku (koagulacija vertebralne arterije, uz obostranu ligaturu karotidnih arterija parafiniranim koncem 4 minuta, a potom ponovljena za 72 sata u trajanju od 10 min), označeni kao tranzitorna (**T**) grupa pacova: **T4, T5, T6, T9**.

U ispitivanju su učestvovala i dve kontrolne grupe:

- prva kontrolna grupa u kojoj nije bilo intervencije, 1 životinja;
- druga kontrolna grupa za tolerantnu ishemiju (koagulacija vertebralne arterije uz ligaturu 4 minuta obe karotidne arterije bez desetominutne religature), 1 životinja.

Pacovima je data anestezija prvog dana – ketamin (100 mg/kg), kada je načinjena elektrokauterizacija *a. vertebralis*. Sledećeg dana u anesteziji halotanom (1,5–2%), preparisane su obe zajedničke karotidne arterije i podvezane parafiniranim koncem, kako bismo zaštitili zid krvnog suda od oštećenja koncem pri zatezanju. U grupi **R**, okluzija karotidnih arterija trajala je 4 minuta, nakon čega su životinje žrtvovane, a u grupi sa ishemijom 10 minuta, nakon čega je presecanjem konca postignuta recirkulacija krvi. U tolerantnoj, grupi **T**, nakon 72 sata od prve okluzije, *a. carotiscommunis* je okludirana 10 minuta, a nakon 60 minuta po okluziji životinje su žrtvovane u stanju anestezije ketaminom (100 mg/kg), dok je mozak intrakranijalno reperfundovan 4% paraformaldehidom.

Tokom hirurških intervencija, telesna temperatura životinja je bila održavana grejnom lampom na 37^o S. Tokom prvih 15-20 min od reperfuzije, životinje su bile pasivne, nisu se pokretale, a 1 sat nakon okluzije bile su žrtvovane.

Nakon fiksacije tokom noći, tkivo je bilo u krioprotektivu, 20% saharozu, a potom sledi rezanje *free floating* tehnikom, na rezove debljine 50 μm.

U radu smo koristili imunohistohemijsku tehniku avidin-biotin peroksidaze, kao semikvantitativnu metodu za detekciju traženih proteina. Preseci su ispirani 0,1M fosfatnim puferom, inkubirani u 0,5% Triton-H-100 i 10% normalnom kozjem rastvoru 60 minuta. Nakon toga sledila je inkubacija 48 h sa spe-

cifičnim antitelima NPY *rabbit polyclonal IgG Sant Biotechnology, Inc.*, Santa Kruz, SAD), u razređenju 1: 4 000. Sledeći korak je inkubacija sekundarnim zečjim antitelima 60 minuta, a potom u istom vremenskom trajanju dodata je avidin-biotin peroksidaza. Ispiranje se vrši 0,1M fosfatnim puferom (rN 7,26). Antigen-antitelo kompleks je vizualiziran 3,3' diamino-benzidinom i 0,03% H₂O₂.

Trajni histološki preparati dobijeni su montiranjem pokrovnih stakala na osušene isečke pomoću kanada balzama tj. permount medijuma (Fisher). Medijum se sušio oko 48 sati. Preparati su posmatrani, analizirani na mikroskopu *Leica*. Fotografije su načinjene *Analysis* programom.

Za mapiranje mozgov koristili smo mape atlasa *George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997*. Sve mape su poslužile za unošenje naših rezultata konsektivno, na kojima su obeležene strukture sa pozitivnom reakcijom, dok je dubina mozga već kod autora označena na slici i obeležena brojevanim vrednostima dvaju parametara: međuušni ili interauralni dijametar (**i**) i tački spajanja koronalnog i sagitalnog šava – bregme (**b**). S obzirom na različit stepen obojenosti u grupama **R** i **T** i među presecima, i među strukturama u okviru jednog preseka, koristili smo samo dve vrednosti veličine tačaka (*Adobe Photoshop 1 pxi 3 px*) kojima smo obeležavali mesta određenih vrednosti pozitivne reakcije u ćeliji, i tako prikazali lokaciju pozitivne reakcije.

Imunopozitivna reakcija na NPY (*NPY-IR*) u kori je jasno pokazivala laminarnu organizaciju histološke građe mozga, što nam je bila okosnica za opis i analiziranje mapa.

Na fotografijama su pokazane regije mozga koje sadrže neurone sa imunopozitivnom reakcijom na NPY. Budući da se imunoreaktivnost citoplazme neurona ne poklapa sa izgledom ćelije već samo pozitivnim molekulama traženog proteina, nismo pravili dublju analizu podele po tzv. *non-pyramidal* podeli u rezultatima NPY-IR ćelija. Drugi razlog je i to što se NPY-IR tela neurona poklapaju sa veoma izraženo rektivnim neuropilima, što bi semikvantitativnim merenjem dalo lažne rezultate.

Rezultati

Mape NPY pozitivnih struktura R mozga

U svim strukturama **R** mozgov, vrednost imunopozitivne reakcije na NPY je veličine obeležene tačke 3 px jer je veličina piramidalne ćelije veća od ostalih ćelija, a ni intenzitet NPY-IR ne zaostaje. Gustina i intenzitet NPY-IR su približni u **R** i u **T** grupama pacova.

Na mapama su NPY-IR neuropili, kojima nismo mogli naći ishodišno telo, označeni crvenim prugama. Broj NPY-IR neuropila je bio mnogo veći spram paralelno ispitivane imunoreaktivnosti somatostatina, koji su se prostirali u svim delovima hipotalamusa, talamusa, celoj inzularnoj kori, svim delovima *bed* nukleusa, i amigdaloidnog tela, što očito govori u prilog širokoj rasprostranjenosti ovog peptida.

Pregledali smo mozgove pacova R10, R15, R33, R34, R35. U delovima mozga nivoa i 6,2 mm/b -2,8 mm, u vidnom polju je najizraženija šara NPY-IR neuropila, kroz koje se mogu uočiti retki neuroni u svim ventralnim delovima mozga, od piriformne kore, amigdaloidnog tela, delova olfaktivnog mozga, jedara oko prednje i ventralne endopiriformne kore, do klasturuma koji pokazuje nešto veću NPY-IR.

Kora mozga je NPY-IR u laminama II/III samo u motornoj kori, sasvim dorzalno, a lamine V/VI u sledećim strukturama: primarna somatosenzorna kora (S1), sekundarna somatosenzorna kora (S2), granularna kora (GI), disgranularna inzularna kora (DI) i agranularna i granularna kora (AIP), zadnji deo. Kora je slabo NPY-IR u laminama II/III i V/VI, u strukturama: retrosplenalna agranularna kora (RSA), sekundarna vizuelna kora (V2MM), medijalni deo, sekundarna vizuelna kora (V2ML), dorzalni deo, sekundarna vizuelna kora (V2L), parjetalna asocijativna kora (PtA), sekundarna slušna kora (AuD), dorzalna area, primarna slušna kora (Au1), sekundarna slušna kora (AuV), ventralna area, temporalna asocijativna akora (TeA), entorinalna kora (Ect), peririnalna kora (PRh), lateralna entorinalna kora (LEnt). Neuroni u klasturumu (C1), dorzalnom endopiriformnom jedru (DEn), ventralnom endopiriformnom jedru (VEn) su NPY-IR u svim nivoima preseka, ali u manjem broju.

Preseci mozga u kojima se uočava i hipokamp, bili su obojeni u delovima gyrus dentatus (DG), polje Amonovog roga 1 (CA1), polje Amonovog roga 2 (CA2), polje Amonovog roga 3 (CA3), ali mnogo manje. Posmatrajući ceo hipokamp, u neuronima CA3 je najmanji broj ćelija bio NPY-IR.

Prikaz svih pomenutih struktura je dat u mapi 1.

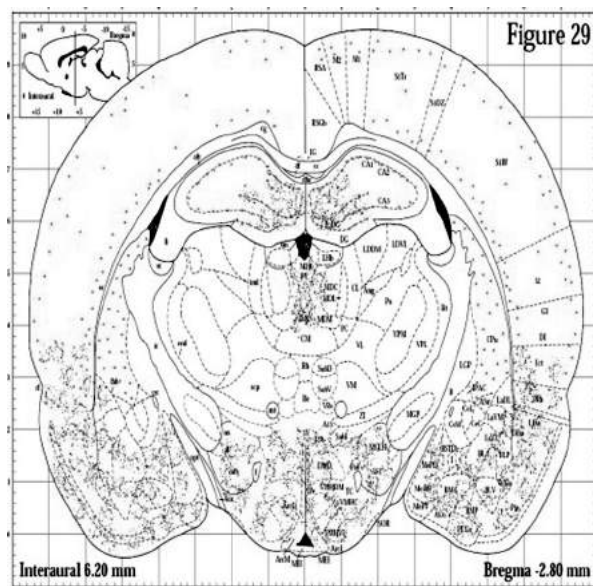
U delovima mozga nivoa i 4,2 mm/b-4,8 mm, u vidnom polju je najizraženija šara NPY-IR neuropila.

Rezovi mozga u kojima se uočava i hipokamp, bili su obojeni u delovima DG, CA1, CA2, CA3.

Ventralno postavljene strukture posteromedijalno kortikalno amigdaloidno jedro (PMCo), amigdalohipokampalna area (AHiPM), posteromedijalni deo, zadnji deo bazolateralnog amigdaloidnog jedra (BLP); amigdalopiriformna tranziciona area (APir) su NPY-IR u svim nivoima preseka, ali u manjem broju.

Mape NPY pozitivnih struktura T mozga

U svim presecima mozga T4, T5, T6 i T9 pacova najizraženiji su NPY-IR u neuropilima, i to u svim delovima hipotalamusa, talamusa, celoj inzularnoj kori, bed nucleus u svim delovima, i amigdaloidnog tela. Obojeni neuropili su bili prisutni i u regijama srednjeg mozga, na nivoima preseka ispod i 3,2 mm/b – 5,8 mm, i to u sledećim anatomskim strukturama: zonalni sloj gornjeg kolikulusa (Zo), površinski sloj sive mase gornjeg kolikulusa (SuG), sloj optičkog nerva u gornjem kolikulusu (Op), središnji sloj sive mase gornjeg kolikulusa (InG), lateralna periakveduktalna siva masa (LPAG), kao i šire okruženje akveduktusa srednjeg mozga, zadnje intralaminarno talamičko jedro (PIL), peripedunkularno jedro (PP), *nc. n. optici* (OT), dorzalno terminalno jedro pomoćnog optičkog traktusa (DT).



Mapa 1. Prikaz NPY-IR area u mozgu pacova R35. Nivo reza i 6,2 mm/b -2,8 mm. Objašnjenje dato u tekstu (Mapa je preuzeta iz atlasa: George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997) **Map 1.** Image of NPY-IR area in the brain of rat R35. The level of slice is i 6.2 mm/b- 2.8 mm. NPY-IR neuropils are marked with red color. The explanation is given in the text (This map is taken over from the atlas: George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997)

Osim veće neuronske NPY-IR u hipokampu, i to DG, CA1, CA2, CA3, obojenost citolazme je ista na svim mestima koje smo naveli u R mozgovima i po mestu i po intenzitetu.

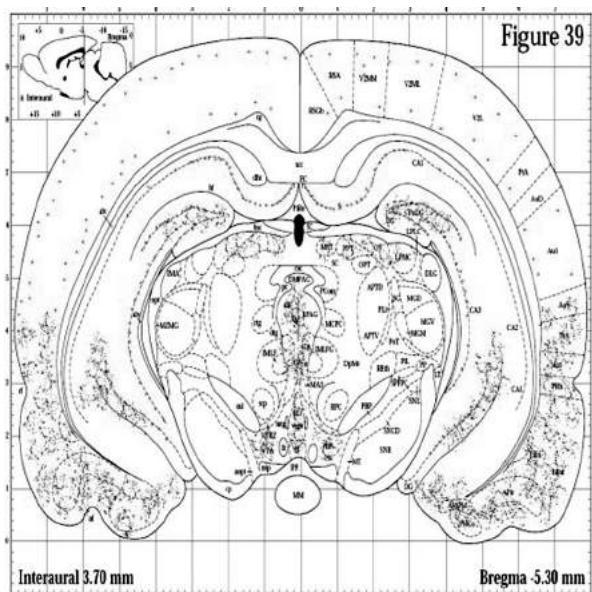
Prikaz svih pomenutih struktura je dat u mapi 2.

Posmatranjem i analizom mapa NPY-IR neurona, zaključujemo da je ekspresija R i T grupe približnih vrednosti, ali da se obojenost neuropila znatno razlikovala u „korist” grupe T pacova.

Histološki tipovi NPY-IR neurona

U svim pregledanim preparatima nađene su ćelije koje možemo grubo podeliti u tri grupe. Podela je nekonzistentna, jer ne možemo načiniti pouzdaniju podelu spram izgleda tela neurona, pa smo ih podelili na bipolarne, multipolarne i „male” ćelije koje su po intenzitetu bojenja zapremale malu površinu, što ne mora odgovarati njihovoj veličini, jer su im obojeni samo delovi perikariona, a vlakna su im veoma kratka. Međutim, treba napomenuti da se, posmatrajući oblik tela neurona, ipak mogu naći oblici sferičnih, triangularnih i nepravilnih neurona – što bi odgovaralo tipu II neurona po Goldžiju, kratkih su vlakana i odgovarale bi interneuronima.

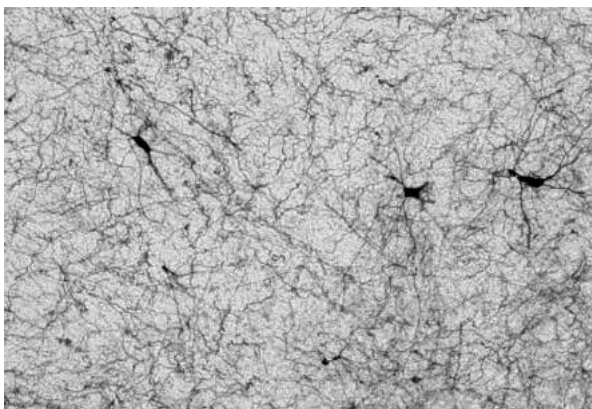
Velike ćelije, koje bi odgovarale tipu I neurona po Goldžiju, tipične su piramidalne ćelije, dužih su vlakana, i nađene su u V/VI lamini kore. Ćelije nepravilnog, a najčešće sferičnog oblika su nađene u kaudoputamenu.



Mapa 2. Prikaz NPY-IR area u mozgu pacova T9. Nivo reza i 3,7 mm/b -5,3 mm. Objašnjenje dato u tekstu (Mape su preuzete iz atlasa: George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997)
Map 2. Image of NPY-IR area in the brain of rat T9. The level of slice is i 3.7 mm/b -5.3 mm. NPY-IR neuropils are marked with red color. The explanation is given in the text (This map is taken over from the atlas: George Paxinos, Charles Watson: The rat brain in stereotaxic coordinates, Academic press, 1997)

Piramidalne ćelije kore, koje su ispoljile NPY-IR, jasno su histološki podeljene u laminama II/III i V/VI, iako se mogu naći obojeni neuroni, jasno raspoznatljivih vlakana, u preostalim laminama.

U površnijim slojevima, sloju II/III, nalaze se po veličini nešto manje multipolarne ćelije, čija su vlakna različitih smerova. Među njima nismo mogli razlikovati piramidalne neurone od sitnih,



Slika 1. Piriformna kora. Prikaz NPY-IR ćelija, koje su bez pravilne orijentacije vlakana. Fotografija uvećana 40 puta
Fig. 1. Piriform cortex. Image of NPY-IR cells, which are without regular orientation of fibers. The photograph is magnified 40 times



Slika 2. Parijetalna kora T4 pacova u lamini II/III. Prikaz NPY-IR neurona sferičnog oblika leve hemisfere. Neuroni su multipolarni i bipolarni. Fotografija uvećana 20 puta
Fig. 2. Parietal cortex T4 of the rat in lamin II/III. Image of NPY-IR neuron with specific shape of the left hemisphere. Neurons are multipolar and bipolar. The photograph is magnified 20 times

Martinotijevih neurona, čija vlakna idu ka površini mozga. U dubljim slojevima, V i VI sloju, mogu se češće naći krupnije multipolarne ćelije vertikalno postavljenih vlakana, koja često dosežu druge slojeve. Prikaz je dat na **slikama 1 i 2.**

Bipolarne ćelije su slabije razgranate, vlakna su im najčešće bila postavljena normalno u odnosu na površinu ćelije.

Ćelije u prednjem amigdaloidnom jedru, klaustumu i kaudoputamenu su multipolarne i bipolarne, a sferičnih i nepravilnih oblika srednje veličine. Amigdaloidno jedro, kao i klaustum, prekriven neuropilima, pa se u vidnom polju preklapaju ove dve imunohistohemijski, pozitivne ćelijske strukture.

U piriformnoj kori je ćelijski kontigent nepravilnih i sferičnih neurona, bipolarni i multipolarni, bez pravilne orijentacije ćelijskih vlakna, koja su usmerene u svim pravcima.

Najreaktivnija je bila periventrikularna zona III moždane komore, gde su bile zastupljene sve navedene vrste neurona, veoma razgranatih vlakana koja se veoma prepliću, i, usled tolike gustine, ne možemo sagledati put kretanja vlakna, a teško se mogu uočiti i njihovi počeci.

Diskusija

NPY je ispitivan u svim delovima velikog, srednjeg i međumozga, najdublje do nivoa i 2,96 mm/b – 6,04 mm. Naši nalazi ne odudaraju od opisanih nalaza u radovima koji se bave NPY-IR u amigdaloidnom telu, inzularnoj kori [9], kaudoputamenu [1,10], hipotalamusu, hipokampu [8]. Naš nalaz pokazuje da nema veće razlike u intenzitetu obojenosti neurona na NPY, ali uzimajući u obzir da se ovaj protein povećava u neuronu do 6 sati nakon ishemije, u R grupi pacova i nije moglo da dođe do značajnije ekspresije proteina. U grupi T pak, nakon pada NPY-IR, posle 12 sati od ishe-

mijskog ataka, nismo našli mnogo veći intenzitet obojenosti neurona.

Kora je pokazivala veću obojenost ovim proteinom u laminama II/III motorne kore, bazalnije postavljenoj grupi jedara amigdaloidnog kompleksa, dorzalnom i ventralnom endopiriformnom jedru, kaudoputamenu, a u hipokampu u: DG, CA1, CA2, i nešto slabije u CA3.

Kaudoputamen, u kom se opisuju ili smanjenja ili povišenja NPY-IR, u našem radu nije pokazivao veća odstupanja poredeći grupe R i T.

Reakcija u hipokampu u našem radu bila je slična nalazima A. Theodorssona, koji navodi da ni nakon 14 dana od ishemije nije došlo do povećanja ovog proteina u strukturama hipokampa [8].

Važnost ispitivanja „ponašanja” ovog proteina u mozgu pokazuje se posebno u tome što povećavajući toleranciju na efekte stresora mozga daje veće

šanse za preživljavanje [17]. Pri istom eksperimentu ishemijskih ataka ispitivano je ponašanje i drugih proteina, kao npr. somatostatin ili c-fos [18].

Histološki posmatrano, naši nalazi potvrđuju nalaze Mizukave, Hendry-a i Yamasita o obliku neurona u kojima se opisuju mali, bipolarni i multipolarni neuroni [4,19,20,21]. U našim nalazima navodimo još oblik sferičnih, triangularnih i nepravilnih neurona i u kori, i u ostalim NPY-IR strukturama mozga.

Zaključak

Naši rezultati su potvrdili rezultate u retkim radovima koji se bave ovim problemom, i dodatno precizirali sve morfološke delove velikog, srednjeg i međumozga koji su imunohistohemijski reagovali na neuropeptid Y.

Literatura

1. Ubeda-Banon I, Novejarque A, Mohedano-Moriano A, Pro-Sistiaga P, Insasusti R et al. Vomeronasal inputs to the rodent ventral striatum. *Brain Res Bull* 2008;75:467-73.
2. Kuljis RO, Rakic P. Multiple types of neuropeptide Y-containing neurons in primate neocortex. *J Comp Neurol*. 1989;208(3):393-409.
3. Chun JJ, Shatz CJ. The earliest-generated neurons of the cat cerebral cortex: characterization by MAP2 and neurotransmitter immunohistochemistry during fetal life. *J Neurosci*. 1989;5:1648-67.
4. Hendry SHC, Jones EG, Emson PC. Morphology, distribution, and synaptic relations of somatostatin- and neuropeptide Y-immunoreactive neurons in rat and monkey neocortex. *The J Neurosci*. 1984;4(10):2497-517.
5. Beck B. Neuropeptides and obesity. *Nutrition*. 2000;16(10):916-23.
6. Bojkowska K, Hamczyk M, Tsai HW, Riggan A, Rissman E. Neuropeptide Y influences acute food intake and energy status affect NPY immunoreactivity in the female musk shrew. *Hormones Behav*. 2008;53(2):342-50.
7. Paunović V, Babinski T. *Biološka psihijatrija 1: molekularna osnova mentalnih poremećaja*. Beograd: Medicinski fakultet; 1995. str. 483-91.
8. Theodorsson A, Theodorsson E. Estradiol increases brain lesions in the cortex and lateral striatum after transient occlusion of the middle cerebral artery in rats: no effect of ischemia on galanin in the stroke area but decreased levels in the hippocampus. *Peptides* 2005;26(11):2257-64.
9. Allen GV, Cheung RTF, Cecheto DF. Neurochemical changes following occlusion of the middle cerebral artery in rats. *Neuroscience*. 1995;68(4):1037-50.
10. Johnston M, Hanson GR, Gib JW, Adair J, Filloux F. Effect of neonatal hypoxia-ischemia on nigro-striatal dopamine receptors and on striatal neuropeptide Y, dynorfin A and substance P concentrations in rats. *Dev Brain Res*. 1994;83:109-18.
11. Mizushima H, Sakaki K, Shimazu M, Arai Y, Matsumoto K, Shioda S, et al. Time-dependent changes of vasoactive substances in rat cerebral ischemia. *Brain Res Bull* 1994;34(6):541-5.
12. Grimaldi R, Zoli M, Agnati LF, Ferraguti F, Fuxe K, Toffano G, et al. Effect of transient for brain ischemia on peptidergic neurons and astroglial cells: evidence for recovery of peptide immunoreactives in neocortex and striatum but not hippocampal formation. *Exp Brain Res*. 1990;82(1):123-36.
13. Johansen FF, O'Hare MM. Loss of somatal neuropeptide Y immunoreactivity in the rat hippocampus following transient cerebral ischemia. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1989;1(4):339-45.
14. Chen SH, Cheung RTF. Peripheral and central administration of neuropeptide Y in a rat middle cerebral artery occlusion stroke model reduces cerebral blood flow and increases infarct volume. *Brain Res*. 2002;927(2):138-43.
15. Wu Y, Zhang D, Lou D, Fan Y, Aronow B, Xu M, et al. C-fos regulates neuropeptide Y expression in mouse dentate gyrus. *Neurosci Lett*. 2004;363(1):6-10.
16. Pulsinelli WA, Brierley JB. A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized. *Stroke*. 1979;10:267-72.
17. Paunović V, Babinski T. *Biološka psihijatrija 1: molekularna osnova mentalnih poremećaja*. Beograd: Medicinski fakultet; 1995. str. 263-81.
18. Puškaš L, Puškaš N, Babović SS, Velicki L, Ivanov D, Mijatov-Ukropina Lj. Ekspresija c-fos proteina u parijetalnoj kori i olfaktivnom tuberkulumu pri hipoksiji mozga pacova. *Med Pregl* 2007;60(3-4):128-33.
19. Yamashita A, Hayashi M, Shimitzu K, Oshima K. Ontogeny of somatostatin in cerebral cortex of macaque monkey an immunohistochemical study. *Dev Brain Res*. 1989;45:103-11.
20. Johansen FF, Sorensen T, Tonder N, Zimmer J, Diemer NH. Ultrastructure of neurons containing somatostatin in the dentate hilus of the rat hippocampus after cerebral ischemia, and a note on there commissural conntention. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1992;18(2):145-57.
21. Babović SS. *Regionalna ekspresijac-Fos proteina, somatostatina i neuropeptida Y pri atacima ishemije u mozgu pacova (doktorska disertacija)*. Novi Sad: Medicinski fakultet u Novom Sadu; 2008.

Rad je primljen 29. VII 2013.

Recenziran 2. VIII 2013.

Prihvaćen za štampu 12. VIII 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:361-366.

Institut za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić", Beograd
Služba za ispitivanje i lečenje bolesti organa za varenje
sa Endoskopskim odsekom

Originalni naučni rad
Original study
UDK 616.36-076-053.31
UDK 615.472.2.06
DOI: 10.2298/MPNS1310367B

REPREZENTATIVNOST UZORKA I UČESTALOST KOMPLIKACIJA BIOPSIJE JETRE TEHNIKAMA IGLE VEĆEG DIJAMETRA (1,6 mm) I MANJEG DIJAMETRA (1,2 mm) KOD DECE SA HOLESTAZNIM SINDROMOM

*SAMPLE REPRESENTATIVENESS AND INCIDENCE OF LIVER BIOPSY COMPLICATIONS CAUSED
BY NEEDLES OF BIGGER DIAMETER (1.6 mm) AND SMALLER DIAMETER (1.2 mm) IN CHILDREN
WITH CHOLESTATIC SYNDROME*

Aleksandra BOŠKOVIĆ, Ivana KITIĆ, Dragan PROKIĆ i Ivica STANKOVIĆ

Sažetak

Uvod. Perkutana punkciona biopsija jetre i histomorfološka analiza tkiva jetre predstavljaju važan dijagnostički postupak u ispitivanju dece sa holestaznim sindromom u neonatalnom i ranom odojačkom uzrastu. Cilj ovog rada je ispitivanje postojanja razlika u učestalosti komplikacija posle biopsije jetre iglom različitog promera (1,2 mm i 1,6 mm) kao i razlika u reprezentativnosti uzorka nakon biopsije jetre iglama različitog dijametra. **Materijal i metode.** Podaci su prikupljeni iz istorija bolesti 156 odojčadi sa hroničnim holestaznim sindromom, koja je bila hospitalizovana u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta, Srbije. Studija je retrospektivna. **Rezultati.** Kod 109 pacijenata je urađena biopsija jetre *Menghini* tehnikom iglom većeg dijametra (1,6 mm), a kod 47 pacijenata *Menghini* tehnikom iglom manjeg dijametra (1,2 mm). Ne postoji razlika u učestalosti komplikacija nakon biopsije jetre iglom manjeg ili većeg dijametra. Mortalitet posle biopsije jetre iznosio je 0%, učestalost svih komplikacija prilikom korišćenja igle većeg dijametra bila je 3,8%, dok je učestalost teških komplikacija iznosila 0,6%. Među biopstatima tkiva jetre *Menghini* tehnikom iglom većeg dijametra (1,6 mm) bilo je 108/109 reprezentativnih uzoraka (> 5 portnih prostora u uzorku), a iglom manjeg dijametra (1,2 mm) 34/47 reprezentativnih uzoraka. Od 109 biopтата jetre dobijenih *Menghini* tehnikom iglom većeg dijametra, dobijeno je 109 reprezentativnih uzoraka (> 3 portna prostora u uzorku), a iglom manjeg dijametra 42/47 reprezentativnih uzoraka. **Zaključak.** Naši rezultati ukazuju da je reprezentativnost uzoraka bila značajno veća kada je prilikom biopsije jetre *Menghini* tehnikom korišćena igla većeg dijametra, a da pri tome nije bilo razlika u učestalosti komplikacija.

Ključne reči: Odojčće; Biopsija jetre; *Menghini* tehnika

Uvod

Definicija holestaze zavisi od oblasti interesovanja autora [1]. Pedijatri često definišu holestazu

Summary

Introduction. Percutaneous liver biopsy and histomorphological analysis of liver tissue is an important diagnostic procedure in the investigation of neonates and infants with cholestatic syndrome. This study has been aimed at determining whether there is a difference in the incidence of complications after liver biopsy performed by *Menghini* technique using a needle of 1.6 mm as compared to 1.2 mm diameter and if there is a difference in the sample representativeness of liver tissue after liver biopsy with those two different needle diameters. **Material and Methods.** We retrospectively reviewed medical records of 156 neonates and infants with chronic cholestatic syndrome, hospitalized at Mother and Child Health Care Institute, Serbia. **Results.** One hundred and fifty six children underwent liver biopsy. There was no difference in frequency of liver biopsy complications performed by *Menghini* technique using a larger diameter needle (1.6 mm) as compared to 1.2 mm diameter. The mortality after liver biopsy was 0% while the frequency of complications with a needle of 1.6 mm in diameter was 3.8%, the percentage of serious complications being 0.6%. Among the samples of liver biopsy taken by a larger diameter needle (1.6 mm), 108/109 were representative samples (> 5 portal areas), and among those taken by a smaller diameter needle (1.2 mm), 34/47 were representative samples. Of 109 liver biopsy specimens obtained by *Menghini* technique using a needle of larger diameter (1.6 mm), 109/109 were representative samples (> 3 portal areas), and when a smaller diameter needle (1.2 mm) was used, 42/47 were representative samples. **Conclusion.** Our results indicate that the sample representativeness was significantly higher when a larger diameter needle was used for liver biopsy by *Menghini* technique; however, no difference in the incidence of complications was observed.

Key words: Infants; Liver biopsy; *Menghini* technique

povišenom koncentracijom konjugovanog bilirubina (više od 20% od koncentracije ukupnog bilirubina) koja se održava duže od dve nedelje, drugi smanjenim formiranjem i tokom žuči, treći žuti-

Skraćenice

HS	– holestazni sindrom
SHS	– sindrom hroničnog hepatitisa
HHS	– hronični holestazni sindrom

com s visokom aktivnošću alkalne fosfataze i svrabom, zadržavanjem produkata koji se inače izlučuju u žuč [1]. Bez obzira na tip definicije, posledice holestaze su promptne, raznovrsne i teške. U holestazi, zbog retencije žuči, nastaje žutica, svrab, ksantomatoza, a zbog hepatotoksičnosti žučnih soli i bakra – nastaje fibroza/ciroza sa portnom hipertenzijom kao posledicom [1–4]. U svim fazama holestaze, zbog smanjenog izlučivanja žuči nastaje dijareja, malnutricija, usporeno rastenje i razvoj, slepilo, osteoporozna, rahitis, neuromišićne degeneracije i krvarenja [1–4].

Holestazni sindrom u dojenačkom uzrastu (HS) teško je klasifikovati zbog brojnih sličnosti sa sindromom hroničnog hepatitisa (SHS). Prema trajanju bolesti [3], navode se akutni i hronični holestazni sindrom (HHS). Postoji nekoliko klasifikacija HHS, najpraktičnija je na: holestaze koje se hirurški leče i one koje ne zahtevaju hirurško lečenje. Naglašena je promptnost u postupku dijagnoze sa ciljem utvrđivanja hirurških uzroka HHS i njihovog hirurškog lečenja.

Ispitivanje dece sa holestaznim sindromom u neonatalnom i ranom odojačkom uzrastu zasniva se na dobrom poznavanju kliničke prezentacije različitih holestaznih sindroma, dostupnih laboratorijskih i radioloških metoda, kao i izvođenju punkcione biopsije jetre i histomorfološke analize tkiva.

Perkutana biopsija jetre je od 1883. godine (Paul Ehrlich) do 21. veka, i pored modernih biohemijskih, imunoloških, radiografskih ispitivanja i dalje standard u ispitivanju brojnih bolesti jetre [1,3–6]. Perkutana biopsija jetre je ostala stožer i u ispitivanju HHS i dijagnostikovanju holestaza koje se hirurški leče, jer se koristi u lokalnoj anesteziji, uz

specifičnost od 76% i senzitivnost 90–100%, pod uslovom da je uzorak reprezentativan (više od 5 portnih prostora) [7].

Komplikacije nakon biopsije jetre se mogu podeliti na lake (bol na mestu izvođenja biopsije i umerena tranzitorna hipotenzija) i teške (hemoragija - intraperitonealna, intrahepatička, hematotoraks; perforacija žučne kese sa razvojem bilijarnog peritonitisa; pneumotoraks) [8]. Nakon biopsije jetre 60% svih komplikacija nastaju unutar prva dva sata nakon biopsije, a 95% u prvih 24 h.

Materijal i metode

Studijsku grupu čine deca s holestaznim sindromom, uzrasta do 12 meseci, koja su lečena u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije, “Dr Vukan Čupić”, u desetogodišnjem periodu od 2001. godine do 2010, kod kojih je učinjena biopsija jetre *Menghini* tehnikom iglom većeg dijametra (1,6 mm x 90 mm). Biopsija iglom manjeg dijametra (1,2 mm x 60 mm) rađena je pre 1994. godine pa kontrolnu grupu čine deca s holestaznim sindromom, istog uzrasta, nad kojim je sprovedena ista procedura dijagnoze, pre 1994. godine. Perkutana slepa punkciona biopsija jetre izvođena je u lokalnoj anesteziji lidokain hloridom, *Menghini* tehnikom (interkostalni srednji aksilarni pristup) [9]. Nakon biopsije praćeni su vitalni znaci (srčana frekvencija, respiratorna frekvencija, arterijski pritisak). Krvna slika je kontrolisana u prvom i trećem satu nakon biopsije jetre kao i 24 h posle. Pad hemoglobina veći od 2 g/dl u prvih 24 h nakon biopsije bez vidljivog krvarenja smatran je težom komplikacijom [10,11]. Kontrolni ultrazvuk abdomena je rađen 24 h posle biopsije radi rane detekcije komplikacija kao što su intraparenhimski, supkapsularni, intraperitonealni hematomi. Svi simptomi koji su ukazivali na komplikacije uključujući iritabilnost odojčeta, bledilo i temperaturu su opservirani.

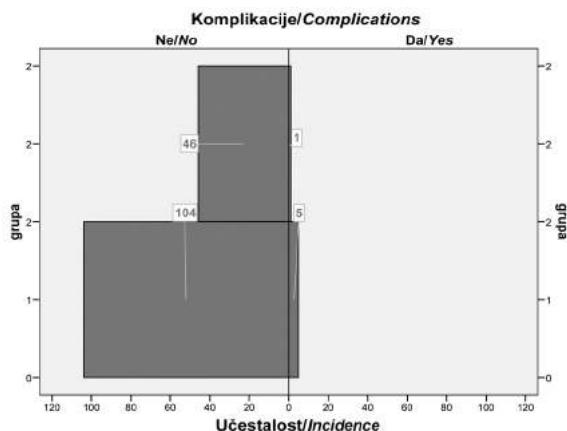
Prikupljena obeležja posmatranja su i poslužila za formiranje baze podataka za statističku obradu u programskom paketu SPSS. Korišćeni su neparametrijski statistički testovi (hi-kvadrat test homogenosti i/ili Fišerov test tačne verovatnoće).

Rezultati

Kod 156 odojčadi sa HHS učinjena je punkciona biopsija jetre.

Kod 109/156 ispitanika urađena je biopsija jetre *Menghini* tehnikom, iglom većeg dijametra (1,6 mm x 90 mm), a kod 47 ispitanika *Menghini* iglom, tehnikom manjeg dijametra (1,2 mm).

Nakon biopsije jetre *Menghini* tehnikom, iglom većeg dijametra (1,6 mm), došlo je do komplikacija kod 5/109 ispitanika dok je kod 1/47 ispitanika nastala komplikacija nakon biopsije jetre *Menghini* tehnikom, iglom manjeg dijametra (1,2 mm) (**Grafikon 1**). Razlika u učestalosti komplikacija nije značajna po grupama; $p > 0,05$.



Grafikon 1. Učestalost komplikacija posle biopsije jetre iglom različitog promera (1,2 mm i 1,6 mm)

Graph 1. Incidence of complications after liver biopsy performed by the needles of different diameter (1.2 mm and 1.6 mm)

Tabela 1. Učestalost lakih i teških komplikacija posle biopsije jetre iglom različitog promera (1,2 mm i 1,6 mm)
Table 1. Incidence of mild and severe complication after liver biopsy performed by a needle of different diameter (1.2 mm and 1.6 mm)

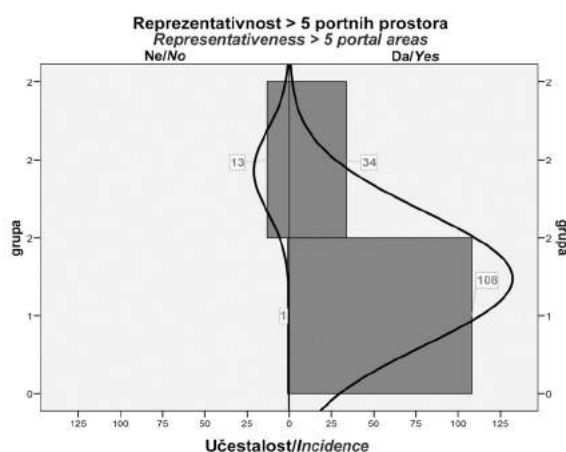
Lake/Mild		Komplikacije/Complications	
		Teške/Severe	
Bol na mestu punkcije <i>Pain at the site of puncture</i>	1	Intraperitonealna hemoragija <i>Intraperitoneal hemorrhage</i>	0
Tranzitorna arterijska hipotenzija <i>Transitory arterial hypotension</i>	0	Intrahepatička hemoragija <i>Intrahepatic hemorrhage</i>	0
		Hematoraks/Hemothorax	0
		Perforacija žučne kese sa peritonitisom <i>Gallbladder perforation with peritonitis</i>	0
		Pneumotoraks/Pneumothorax	0
		* Pad hemoglobina >2 g/dl/Decrease in hemoglobin >2g/dl	5
Ukupno/Total	1		5

Kod jednog ispitanika nakon biopsije jetre, iglom manjeg dijametra i kod 4 ispitanika kod kojih je urađena biopsija jetre iglom većeg dijametra u toku prva 24 h od biopsije jetre došlo je do pada hemoglobina > 2 g/dl bez dokazanog mesta krvarenja (**Tabela 1**). Kod jednog odojčeta je, na osnovu izrazite iritabilnosti, procenjeno prisustvo bola na mestu biopsije jetre iglom većeg dijametra.

Biopsijom jetre *Menghini* tehnikom iglom većeg dijametra (1,6 mm) dobijeno je 108/109 reprezentativnih uzoraka (> 5 portnih prostora u uzorku), dok je biopsijom iglom manjeg dijametra (1,2 mm) dobijeno 34/47 reprezentativnih uzoraka (**grafikoni 2 i 3**). Razlika po grupama je značajna $p < 0,01$.

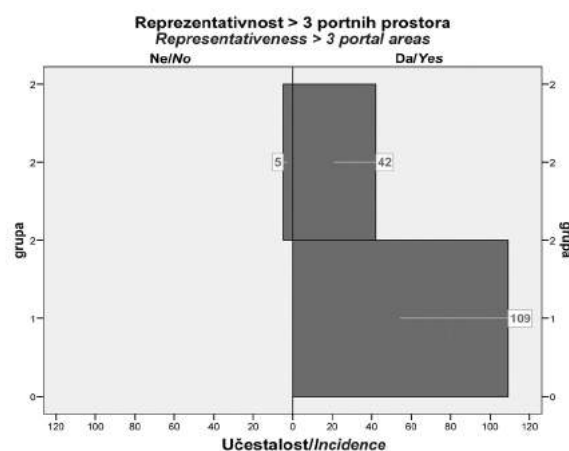
Biopsijom jetre *Menghini* tehnikom, iglom većeg dijametra (1,6 mm) dobijeno je 109/109 reprezentativnih uzoraka (> 3 portna prostora), a biopsijom jetre iglom manjeg dijametra (1,2 mm) 42/47

reprezentativnih uzoraka (**grafikoni 3 i 4**). Razlika po grupama je značajna $p < 0,01$.



Grafikon 2. Reprezentativnost uzorka tkiva jetre (> 5 portnih prostora u uzorku) između dve grupe – studijske (igla većeg promera 1,6 mm) i kontrolne (igla manjeg promera 1,2 mm)

Graph 2. Sample representativeness of liver tissue (> 5 portal areas) between the two groups – study group (1.6 mm needle) and control group (1.2 mm needle)

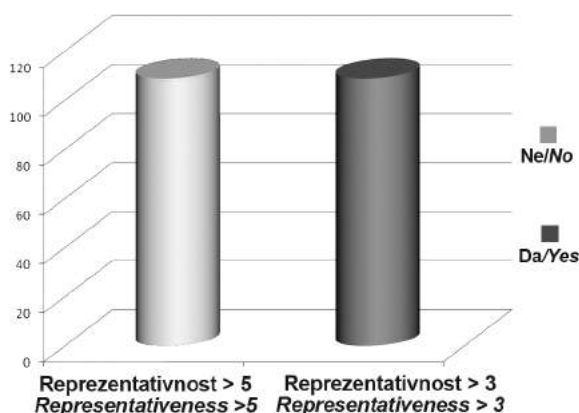


Grafikon 3. Reprezentativnost uzorka tkiva jetre (kriterijumom > 3 ili > 5 portnih prostora) primenom *Menghini* tehnike iglom većeg dijametra

Graph 3. Sample representativeness of liver tissue (> 3 or > 5 portal areas) when *Menghini* technique was performed using a larger diameter needle

Diskusija

Brojne su kontroverze kada je reč o biopsiji jetre i preporukama s njom u vezi. Grant u svojim preporukama o biopsiji jetre citira 73 rada bez metaanaliza i dve randomizovane kontrolisane studije. Kontroverzan je i izbor metode biopsije jetre zbog nepostojanja metaanaliza i randomizovanih studija [12–15]. Prema navedenoj preporuci izbor metode zavisi od ličnog izbora izvođača biopsije i njegovog iskustva. Najveća kontroverza jeste odgovor na pitanje: Da li je biopsija jetre iglom većeg dijametra praćena povećanim mortalitetom i morbiditetom? Mali je broj studija čiji je predmet izučavanja biopsija jetre iglom većeg dijametra i uče-



Grafikon 4. Representativnost uzorka tkiva jetre (> 3 portna prostora u uzorku) između dve grupe – studijske (igla većeg promera 1,6 mm) i kontrolne (igla manjeg promera 1,2 mm)

Graph 4. Sample representativeness of liver tissue (> 3 portal areas) between the two groups – study group (1.6 mm needle) and control group (1.2 mm needle)

stalost mogućih komplikacija [12,16]. Forssell [17] je dokazao da nema povećanja mortaliteta i morbiditeta pri korišćenju igala većeg dijametra (1,6 mm : 1,9 mm). Lachaux [18] takođe navodi da je učinjena biopsija jetre *Menghini* iglama 1,6 mm x 90 mm kod dece mlađe od godinu dana bez povećanja mortaliteta i morbiditeta u odnosu na druge studije s pedijatrijskim iglama 1,2 mm. Naša studija takođe ukazuje da nema povećanog mortaliteta i morbiditeta pri primeni igle većeg dijametra (1,6 mm). Mortalitet u našoj studiji iznosi 0% što je u skladu sa navodima Piccino [19] i Mayo klinike gde je mortalitet 0,1% [20], za razliku od opštih bolnica u Ujedinjenom Kraljevstvu kod kojih je mortalitet tri puta veći 0,13–0,33% [20]. Jedno od važnih pitanja u vezi sa perkutanom biopsijom jetre jeste da li izvoditi slepu ili ultrazvukom vođenu biopsiju? Odgovor zavisi od veštine i iskustva hepatologa kao i od tehničkih mogućnosti (dostupnosti ultrazvuka). I dalje ostaje nedoumica da li ultrazvukom vođena biopsija jetre ima prednosti nad slepom metodom [21,22]. Shaha navodi da je mortalitet i morbiditet jednak nuli ako je biopsija rađena pod kontrolom ultrazvuka [23], dok Lindora ukazuje da je samo smanjena zastupljenost bola ali ne i drugih komplikacija [24]. U našoj studiji rađena je slepa perkutana punk-

ciona biopsija jetre sa mortalitetom jednakim nuli, što odgovara preporuci da izbor metode zavisi od ličnog izbora i iskustva izvođača biopsije. Mi verujemo da je perkutana slepa biopsija jetre sigurna procedura sa prihvatljivim rizikom od komplikacija. Kader navodi da je uspeo ultrazvukom da predvidi potencijalne komplikacije kod 15 od 58 dece, ali je i pored toga zastupljenost teških komplikacija 1,7% [25], dok je u našoj studiji učestalost teških komplikacija manja 0,6%, iako je biopsija izvođena slepom metodom. Prema istraživanju Choena i saradnika [26] mortalitet posle biopsije jetre u dečjem uzrastu je veći i iznosi 0,6%, dok je učestalost komplikacija čak 4,5% [18]. Po drugim autorima, na seriji od 483 biopsije jetre kod dece, registrovano je 11,7% komplikacija, odnosno 2,2% težih komplikacija [27]. U našoj studiji učestalost svih komplikacija bila je manja i iznosi 3,8%. U teške komplikacije spada i pad hemoglobina veći od 2 g/dl bez dokazanog mesta krvarenja [11]. U studiji iz Egipta od 80 dece, 5% je u prvih 24 h nakon biopsije jetre imalo pad hemoglobina veći od 2 g/dl, dok je kod drugih autora taj procenat nešto manji (1,6%) ali i dalje veći nego u našoj studiji [10,11]. Drugih teških komplikacija koje se navode u literaturi [18] nismo imali. U literaturi se takođe navodi da ponovljena biopsija značajno povećava učestalost komplikacija [8].

Kontroverzni su navodi o reprezentativnosti uzoraka nastalih perkutanom biopsijom jetre. U četvrtom izdanju udžbenika Gastroenterologija (Yamada T.) navodi se da je pri perkutanoj biopsiji nereprezentativnih uzoraka 4–12% [9]. Drugi autori navode da je nereprezentativnih uzoraka 18% [18]. U dečjem uzrastu je navedena reprezentativnost uzoraka 100% biopsijom jetre, iglom većeg dijametra kao što je opisao Lachaux [14] što je takođe u skladu sa našom studijom gde je reprezentativnost uzoraka (> 5 portnih prostora) dobijenih biopsijom jetre iglom većeg dijametra 99%, dok reprezentativnost uzoraka (> 3 portnih prostora) iznosi 100%.

Zaključak

Naši rezultati ukazuju da je biopsija jetre primenom *Menghini* tehnike iglom većeg dijametra (1,6 mm) kod odojčadi bezbedna, da je broj komplikacija mali a reprezentativnost uzorka velika, pod uslovom da biopsiju izvodi iskusan i dobro edukovan tim u terciarnom pedijatrijskom centru.

Literatura

- Suchy FJ. Approach to the infant with cholestasis. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. Liver disease in children. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 187-94.
- Zerbini MC, Gallucci SD, Maezono R, et al. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical ground. *Mod Pathol* 1997;10:793-9.
- Whittington PF. Chronic Cholestasis of Infancy. In: Leberthal E, ed. Pediatric Gastroenterology I: pediatric clinics of North America. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p. 1-26.
- Burt AD, Day CP. Pathophysiology of the liver. In: MacSween RNM, Burt AD, Portmann BC, Ishak KG, Scheuer PJ, Anthony PP, eds. Pathology of the liver. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002. p. 67-105.
- Hadžić N, Mieli-Vergani G. Chronic liver disease in childhood: aetiologies, presentation, and evaluation. *Int Semin Paediatr Gastroenterol Nutr* 1998;7:1-9.
- Lai MW, Chang MH, Hsu SC, et al. Differential diagnosis of extrahepatic biliary atresia from neonatal hepatitis: a prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;18:121-7.

7. Balistreri WF, Bove KE, Ryckman FC. Biliary atresia and other disorders of the extrahepatic bile ducts. In: Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, eds. *Liver disease in children*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 253-74.

8. Bandar AK, Mitchel S. Percutaneous liver biopsy in clinical practice. *Liver Int* 2007;9:1166-73.

9. Menghini G. One-second needle biopsy of the liver. *Gastroenterology* 1958;35:190-9.

10. Lichtman S, Guzman C, Moore D, Weber JL, Roberts EA. Morbidity after percutaneous liver biopsy. *Arch Dis Child* 1987;62:901-4.

11. El-Shabrawi M, El-Karakasy H, Okahsa S, Kamal N, El-Batran G, Badr K. Outpatient blind percutaneous liver biopsy in infants and children: is it safe? *Saudi J Gastroenterol*. 2012;18(1):26-33.

12. Grant A, Neuberger J. Guidelines on the use of liver biopsy in clinical practice. *Gut* 1999;45(Suppl IV):1-11.

13. Sporea I, Popescu A, Sirlu R. Why, who and how should perform liver biopsy in chronic liver diseases. *World J Gastroenterol*. 2008;14:3396-402.

14. Sparchez Z. Complications after percutaneous liver biopsy in diffuse hepatopathies. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14:379-84.

15. Friedman LS. Controversies in liver biopsy: who, where, when, how, why? *Curr Gastroenterol Rep*. 2004;6:30-6.

16. Govindarajan S, Bonacini M. Liver biopsy and histopathological diagnosis: technique of liver biopsy. In: Jamada T, Alpers HD, Kaplowitz N, Laine L, Owyang C, Powell WD, eds. *Textbook of gastroenterology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.

17. Forssell PL, Bronkowsky HL, Anderson PB, et al. Intrahepatic haematoma after aspiration liver biopsy: a prospective randomised controlled trial using two different needles. *Dig Dis Sci* 1981;26:631-5.

Rad je primljen 14. III 2013.

Recenziran 29. VII 2013.

Prihvaćen za štampu 2. VIII 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:367-371.

18. Lachaux A, Le Gall C, Chambon M, et al. Complication of percutaneous liver biopsy in infants and children. *Eur J Pediatr* 1995;154:621-3.

19. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, et al. Complications following percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1986;2:165-73.

20. Gissen P, Knisely AS. Inheritable cholestatic disorders. In: Arias MI, Alter JH, Boyer LJ, Cohen ED, Fausto N, Shafritz AD, editors. *The liver: biology and pathobiology*. 5th ed. Singapore: Blackwell; 2009. p. 662-71.

21. Gheorghe L, Iacob S, Gheorghe C. Liver biopsy under ultrasound control for diffuse liver disease: toward a faster, safer, cost-effective and easy acceptable procedure. *Rom J Gastroenterol*. 2005;14:97-8.

22. Spiezia S, Salvio A, Di Somma C, Scelzi C, Assanti AP, Giannattasio F, et al. The efficacy of liver biopsy under ultrasonographic guidance on an outpatient basis. *Eur J Ultrasound*. 2002;15:127-31.

23. Shah S, Mayberry JF, Wicks ACB. Liver biopsy under ultrasound control: implications for training in the Calman era. *Gut* 1999;45:628-9.

24. Lindor KD, Bru C, Jorgensen RA, et al. The role of ultrasonography and automatic-needle biopsy in outpatient percutaneous liver biopsy. *Hepatology* 1996;23:1079-83.

25. Kader AH, Bellah R, Maller ES, Mamula P, Piccoli AD. The utility of ultrasound site selection for pediatric percutaneous liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:364-7.

26. Cohen MB, A-Kader HH, Lambres D, et al. Complications of percutaneous liver biopsy in children. *Gastroenteropathology* 1992;102:629.

27. Jevon GP, Dimmick JE. Hepatopathologic approach to metabolic liver disease: part 1. *Pediatr Develop Pathol* 1998; 1:179-99.

PREGLEDNI ČLANCI

REVIEW ARTICLES

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Zavod za farmaciju¹
Univerzitet Crne Gore, Farmaceutski fakultet, Podgorica²
Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet
Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju³

Pregledni članci
Review article
UDK 615.012:174
DOI: 10.2298/MPNS1310373G

LEKOVI „SIROČIĆI”

ORPHAN DRUGS

Svetlana GOLOČORBIN KON^{1,2}, Aleksandra VOJINOVIĆ², Mladena LALIĆ-POPOVIĆ¹,
Nebojša PAVLOVIĆ³, Momir MIKOV³

Sažetak

Uvod. Lekovi „siročići” su u svetu poznati pod nazivom *orphan* jer su farmaceutske kompanije bile nezainteresovane da ih „usvoje”, tj. ulažu u njihovo istraživanje, razvoj i proizvodnju. Ovakav stav farmaceutskih kompanija bio je opravdan shodno činjenici da su to lekovi za mala tržišta, da je mali broj pacijenata dostupan za klinička istraživanja i da je razvoj lekova finansijski vrlo zahtevan za bolesti čija patogenezna u većini slučajeva nije bila razjašnjena. Cilj rada je da prikaže predašnji i sadašnji status lekova „siročića” kod nas i u svetu. **Početak razvoja lekova „siročića”.** Ovaj problem prvi su prepoznali u Kongresu Sjedinjenih Američkih Država te su donošenjem zakona *Orphan Drug Act* januara 1983. godine napravili prekretnicu u razvoju lekova za retke bolesti. Ovaj zakon farmaceutskim kompanijama stavlja na raspolaganje niz specifičnih olakšica, kako finansijskih koje im omogućavaju da povrate sredstva uložena u istraživanja i razvoj, tako i regulatornih. Sedmogodišnji period ekskluzivnosti na tržištu, kao svojevrsni patentni monopol, najvažnija je olakšica koja farmaceutskim kompanijama obezbeđuje veliki profit. **Zaključak.** Ne postoje dovoljni državni fondovi i institucije koje bi pružile finansijsku pomoć pacijentima pa je stoga neophodno da se neprestano podiže svest o retkim bolestima kod zdravstvenih profesionalaca kako bi se izbeglo gubljenje vremena u postavljanju prave dijagnoze i dobilo vreme za pronalaženje mogućnosti za lečenje obolelog od retke bolesti. Značaj otkrića, razvoja i proizvodnje lekova „siročića” leži u broju pacijenata čiji je kvalitet života znatno poboljšan njihovim postojanjem i primenom i u broju potencijalnih života koje mogu spasiti od vrlo verovatnog smrtnog ishoda.

KLjučne reči: Lekovi siročići; Farmaceutska industrija + ekonomija; Zakonodavstvo, lekovi; Retke bolesti; Znanje, stavovi, praksa u zdravstvu; Podizanje svesti; Kvalitet života

Summary.

Introduction. Drugs used for treatment of rare diseases are known worldwide under the term of *orphan drugs* because pharmaceutical companies have not been interested in “adopting” them, that is in investing in research, developing and producing these drugs. This kind of policy has been justified by the fact that these drugs are targeted for small markets, that only a small number of patients is available for clinical trials, and that large investments are required for the development of drugs meant to treat diseases whose pathogenesis has not yet been clarified in majority of cases. The aim of this paper is to present previous and present status of orphan drugs in Serbia and other countries. **The beginning of orphan drugs development.** This problem was first recognized by Congress of the United States of America in January 1983, and when the “Orphan Drug Act” was passed, it was a turning point in the development of orphan drugs. This law provides pharmaceutical companies with a series of reliefs, both financial ones that allow them to regain funds invested into the research and development and regulatory ones. Seven years of marketing exclusivity, as a type of patent monopoly, is the most important relief that enables companies to make large profits. **Conclusion.** There are no sufficient funds and institutions to give financial support to the patients. It is therefore necessary to make health professionals much more aware of rare diseases in order to avoid time loss in making the right diagnosis and thus to gain more time to treat rare diseases. The importance of discovery, development and production of orphan drugs lies in the number of patients whose life quality can be improved significantly by administration of these drugs as well as in the number of potential survivals resulting from the treatment with these drugs.

Key words: Orphan Drug Production; Drug Industry + economics; Legislation, Drug; Rare Diseases; Health Knowledge, Attitudes, Practice; Awareness; Quality of Life

Uvod

Naziv *homeless* ili *orphan drugs* prvi je upotrebio Provost u *American Journal of Hospital*

Napomena

Ovaj rad je raden u okviru projekta Ministarstva nauke i prosvete III 41012

Skraćenice

EU	– Evropska unija
SAD	– Sjedinjene Američke Države
FDA	– <i>Food and Drug Administration</i>
IND	– <i>Investigational Exemption of a New Drug</i>
NDA	– <i>New Drug Application</i>
ODA	– <i>Orphan Drug Act</i>
OOPD	– <i>Office of Orphan Products Development</i>

Pharmacy 1968. godine u opisivanju ovih lekova [1]. Lekovi za retke indikacije (eng. *Orphan drugs* – lekovi „siročići”) su medicinski proizvodi razvijeni i napravljeni sa ciljem postavljanja dijagnoze, prevencije ili terapije retkih bolesti. Nose naziv „siročići” jer, u normalnim tržišnim uslovima, nije isplativo za farmaceutske industriju da razvija i stavlja u promet proizvode namenjene samo malom broju pacijenata, kao što su pacijenti koji pate od retkih bolesti. Zbog malog broja obolelih, retke bolesti često ne „usvajaju” farmaceutske industrije. U proseku je potrebno 13,5 godina za razvoj jednog novog leka te su za farmaceutske kompanije često prioritet bolesti od kojih obolevaju veće populacije pacijenata. Primećeno je da bi određeni lekovi mogli biti u svakodnevnoj upotrebi ali nemaju dovoljno veliki potencijal za donošenje profita. Da bi jedan lek dobio status *orphan* u Evropskoj uniji (EU), mora da ispunjava jedan od kriterijuma:

- Namenjen je za dijagnozu, prevenciju ili lečenje životno ugrožavajuće ili hronično onesposobljavajuće bolesti koja pogađa ne više od 5 u 10 000 ljudi u EU u periodu podnošenja prijave za doeljivanje statusa;

- Namenjen je za dijagnozu, prevenciju ili lečenje životno ugrožavajuće ili hronično onesposobljavajuće ili ozbiljne i hronične bolesti i kada je bez olakšica malo verovatno da će profit od prodaje tog leka pokriti troškove ulaganja u razvoj leka.

Za razliku od Evrope, gde je retka bolest definisana kao bolest koja pogađa 5 od 10 000 ljudi, koja je fatalna ili onesposobljavajuća u velikoj meri, zakon u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) definiše retku bolest ili oboljenje kao stanje koje pogađa manje od 200 000 ljudi u SAD. Alternativno, to može biti bolest ili oboljenje koje pogađa više od 200 000 ljudi u SAD, a mala je verovatnoća da će sredstva uložena u razvoj i sintezu leka za takvu bolest biti vraćena od prodaje u SAD. Stoga, Agencija za hranu i lekove (FDA) može lek označiti kao *orphan*, ako se dokaže primenljivost zakonskog finansijskog kriterijuma, bez obzira na broj obolelih. Uprkos maloj učestalosti svake od retkih bolesti, uvek je za javnost iznenađujuća činjenica da, sudeći po prihvaćenim procenama, oko 30 miliona ljudi boluje od neke retke bolesti u 25 zemalja EU. To znači da 6–8% ukupne populacije predstavlja broj pacijenata koji pate od retkih bolesti. Cifra je ekvivalentna zbirnoj populaciji Holandije, Belgije i Luksemburga [2]. Retke bolesti i nisu tako retke. Procenjeno je da je 25 miliona ljudi iz Severne Amerike i 30 miliona Evropljana

obolelo od neke 5 000–6 000 poznatih retkih bolesti, čiji je uzrok uglavnom genetski [3].

Treba naglasiti da relativno česte bolesti mogu da sakriju simptome retkih bolesti (mentalna deficijencija, cerebralna paraliza, psihoze, autizam ili epilepsija), što može dovesti do pogrešne dijagnoze zbog toga što lekari veoma često ne primete da njihov pacijent boluje od retke bolesti ako u dijagnostičke metode nisu uključena genetska ispitivanja.

Uprkos velikoj raznolikosti, retke bolesti imaju mnogo toga zajedničkog:

- Retke bolesti su ozbiljne i teške bolesti, hronične, često degenerativne i životno ugrožavajuće;
- Prvi simptomi bolesti se javljaju već na rođenju ili u ranom detinjstvu (50%);

- Onesposobljavajuće su: kvalitet života pacijenata sa retkim bolestima često je ugrožen nedostatkom sposobnosti staranja o sebi;

- Predstavljaju veliki psihosocijalni teret, kako za samog pacijenta tako i za njegovu porodicu. Nedostatak nade za terapijom, odsustvo praktične podrške u svakodnevnom životu doprinosi očajanju;

- Većinom su neizlečive bolesti, bez postojanja adekvatne terapije. U nekim slučajevima, može se primeniti simptomatska terapija radi poboljšanja kvaliteta života;

- Većinom su genetskog porekla (80%);

- Najčešća posledica je trajni invaliditet.

Cilj ovog rada je da prikaže predašnji i sadašnji status lekova „siročića” kod nas i u svetu.

Početak razvoja lekova „siročića”

Zemlja u kojoj je počeo razvoj lekova „siročića” je SAD. Godine 1938. *Food, Drug and Cosmetics Act* i njegova dopuna, *Kefauver-Harris Amendments* 1962. godine iz korena su izmenili razvoj lekova u SAD. Ojačali su određivanje bezbednosti i efikasnosti za lekove, ali po cenu toga da industrija ostane nezainteresovana za razvoj lekova za retke bolesti. Talidomidska katastrofa i slučaj dietilen-glikola podstakli su Kongres da se od sponzora zahtevaju i dokazi o bezbednosti. Kako bi implementirali ova dva uslova, FDA je uvela proces ispitivanja za nove lekove (IND) koji je zahtevao od sponzora da testiraju i utvrde relativnu bezbednost pre pokretanja kliničkih ispitivanja za utvrđivanje efikasnosti leka. FDA je uvela proces podnošenja zahteva za dobijanje dozvole za novi lek (NDA), proces dobijanja dozvole, kako bi se procenila bezbednosti i efikasnost pre puštanja leka u promet [4–6].

Došlo je do razvijanja suštinskog uzajamnog dejstva između patentne zaštite i regulatornih zahteva. Patentna zaštita je postala ključna za *blockbuster* proizvode koje razvijaju firme koje se bave intenzivnim istraživanjem i koje su u potrazi za velikim tržištima kako bi opstale u eri povećanih troškova razvoja [7]. Patentno vreme utrošeno u IND i NDA premarketinškim fazama, skraćuje preostalo vreme za proizvođače da zaštite svoje proizvode, jednom kada izađu na tržište, od manje skupe

generičke konkurencije. Razvoj lekova je postao skuplji. Troškovi razvoja kasnih 60-ih i ranih 70-ih, pre primene FDA amandmana, procenjeni su na 2,7–16,9 miliona dolara po novom hemijskom entitetu [8,9]. Do kasnih 70-ih ovi troškovi su porasli na 54 miliona [10]. Od tada, beleži se samo rast: 124 miliona kasnih 80-ih, 231 milion 1991. godine i 500 miliona 1999. godine [11,12].

Drugi lekovi, koji nisu bili blokasteri, zahtevali su velika tržišta. Lekovi za retke bolesti se skoro nikad nisu uspeali ni probiti na tržište i postali su terapijski siročići. Postali su štice drzavnih organa i predmet kampanja za istraživanja koja su sponzorile univerzitetske jedinice [13–17].

Skupštinu organizacije o Lekovima sa niskom komercijalnom vrednošću (*Task Force on Drugs of Little Commercial Value*) FDA je sazvala 1979. godine kako bi se utvrdio način za pronalaženje sponzora. Te iste godine, Louis Lasagna, tada na Univerzitetu *Rochester*, pozvao se na Provostove stavove u članku objavljenom u časopisu *Regulation*, upitavši: „Ko će usvojiti lekove „siročiće“?” [18].

Zakon o lekovima „siročićima” (Orphan drug act)

Prepoznavši problem u nerazvijanju lekova za terapiju retkih bolesti u SAD i činjenici da bi farmaceutske kompanije pretrpele velike finansijske gubitke ako bi uložile sredstva u stvaranje takvih lekova, Kongres SAD je januara 1983. godine doneo zakon *Orphan Drug Act* (ODA). Akt omogućava olakšice za farmaceutske proizvođače prilikom razvoja lekova, biotehnoških proizvoda i medicinskih sredstava za lečenje retkih bolesti i stanja. Amandmani ovog zakona doneseni su u Kongresu 1984, 1985. i 1988. godine. Originalna svrha akta bila je da obezbedi olakšice za razvoj lekova za lečenje retkih bolesti koji bi inače bili neprofitabilni ili se nisu mogli patentirati. Prvobitno, kako bi se kvalifikovali za status *orphan* leka, proizvođači su morali da dokažu da bi razvoj određenog *orphan* leka bio neprofitabilan.

Amandmanom na zakon donesen 1984. godine utvrđen je brojčani prag za prevalenciju u definiciji za retku bolest ili stanje. Pre ovog amandmana sponzor leka je morao da pribavi finansijske informacije bez obzira na veličinu predložene ciljane populacije pacijenata. Sa ovim amandmanom, sponzor je i dalje mogao da traži dodeljivanje *orphan* statusa za lek pokazujući da je finansijski kriterijum zakona primenljiv, ali to ne bilo neophodno ako je ciljana populacija bila manja od 200 000 [19,20].

Zakon je ponovo dopunjen novim amandmanom 1985. godine, ovog puta kako bi se produžila ekskluzivnost na tržištu i za lekove koji se mogu patentirati i za one koji ne mogu. Svrha ovoga bila je da se zaštite oni proizvodi koji se mogu patentirati ali čiji bi patenti istekli pre ili nedugo nakon odobrenja za stavljanje u promet [21].

Dopuna zakona, 1988. godine, promenila je uslove za podnošenje prijave za status *orphan* leka. Na osnovu ovako revidiranog zakona, prijava za *Orphan Drug Designation* mora se podneti pre podnošenja prijave za dobijanje dozvole za stavljanje u promet, NDA ili prijave zahteva za dobijanje dozvole za novi lek (*Product Licence Application - PLA*) [22].

Glavne odredbe se sastoje u raspolaganju tržišnim olakšicama i redukciji regulatornih barijera, tj.:

1. Poreski krediti u iznosu od 50% od troškova kliničkih ispitivanja;

2. Sedam godina tržišne ekskluzivnosti za kompaniju koja prva dobije FDA dozvolu za stavljanje leka u promet;

3. Oslobođanje od plaćanja naknada prilikom podnošenja zahteva za dobijanje dozvole za lek kao i oslobođanje od plaćanja godišnjih FDA naknada;

4. Regulatorna pomoć tokom procesa razvoja;

5. Subvencije za istraživanja;

6. Finansijska pomoć za klinička ispitivanja.

Državni poreski krediti u iznosu od 50% su krediti za humana klinička testiranja sprovedena u bilo kojoj godini dati, u bilo kojoj godini koju je proizvođač predložio za prikupljanje podataka potrebnih za dobijanje dozvole od FDA za stavljanje u promet kroz uspešno kompletiranje NDA procesa. Kredit se odnosi na poreze nastale u prethodnoj godini i na period do 20 godina budućih poreza [23]. Poreska uprava sprovodi odredbe koje propisuju ODA koje se tiču poreskih kredita.

Garantovan sedmogodišnji monopol nad prodajom leka za kompaniju koja prva dobije FDA dozvolu za stavljanje leka u promet odnosi se samo na odobrenu upotrebu leka. Prijava za dodeljivanje statusa *orphan* leka za određenu indikaciju mora biti podneta pre dostavljanja NDA za dobijanje dozvole za stavljanje u promet [1]. Drugi proizvođači mogu da dobiju odobrenje za različit lek za terapiju iste retke bolesti ili mogu da dobiju odobrenje da stave u promet identičan lek za neku drugu *orphan* ili uobičajenu indikaciju.

Oslobođanje od plaćanja naknada prilikom podnošenja zahteva za dobijanje dozvole za lek kao i oslobođanje od plaćanja godišnjih FDA naknada obezbeđuje uštedu kompaniji od 1 247 200 dolara po prijavi [23].

Proizvođači mogu da zatraže protokolarnu pomoć pri istraživanju i pomoć u dizajnu studije kako bi osigurali uspešnu i brzu procenu od FDA. Formalnu procenu zahteva za protokolarnu pomoć sprovode *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) ili *Center for Biologic Evaluation and Research* (CBER). O tome da je zahtev kvalifikovan za razmatranje vodi računa Služba za razvoj lekova „siročića” (OOPD) koja i nadzire proces procene.

Još jedna finansijska olakšica za razvoj lekova „siročića” je program subvencija za istraživanja koji sprovodi OOPD na osnovu kog istraživači mogu da konkurišu za subvencije za sprovođenje kliničkih ispitivanja koje bi ubrzale ili potpomogle odobrava-

nje neodobrenih proizvoda, ili neodobrene nove upotrebe za proizvode koji su već na tržištu ali pokazuju obećavajuću primenu u lečenju retkih bolesti ili poremećaja. Novčana pomoć za klinička ispitivanja iznosi do 200 000 dolara (faza 1) po godini za period do 3 godine, do 400 000 dolara (faze 2 i 3) po godini za period do 4 godine [23].

Zakon omogućava da FDA dodeljuje pomoć za klinička ispitivanja *orphan* lekova koji su u fazi razvoja. Ova pomoć je od marta 2000. godine iznosila 126,3 miliona dolara [1].

Lekovi „siročići” u svetu posle usvajanja ODA

Od 1983. godine do marta 2000. godine, FDA je odobrila 201 *orphan* proizvod [1]. U periodu od 1988. do 1992. godine, dizajniranje biotehnoških proizvoda poraslo je za 31%, sa 8 na 39% od ukupnog broja *orphan* proizvoda [21]. Zabeležena je ukupna prodaja lekova „siročića” u vrednosti od više od jedne milijarde američkih dolara godišnje [24]. Pozitivan uticaj ODA je imao ne samo na živote pacijenata i njihovih porodica, već je takođe doprineo razvoju inovativnih biotehnoških proizvoda kao što su monoklonska antitela za potrebe dijagnostike i lečenja, kao i genske terapije. Trenutno postoji više od 110 farmaceutskih kompanija u SAD koje su dobile FDA odobrenje za stavljanje u promet bar jednog *orphan* leka i više dobro poznatih biotehnoških kompanija, uključujući *Genentech*, *Amgen* i *Genzyme Corporation*, čiji je prvi proizvod koji je dobio dozvolu za promet bio upravo *orphan* lek [25].

Uspeh donošenja ODA bio je podsticaj drugim zemljama za uvođenje legistative za lekove „siročiće” sa ciljem obezbeđenja terapije za pacijente koji pate od retkih bolesti. Slični zakoni su na snazi u Singapuru (1991), Japanu (1993), Australiji (1998) i skorije u EU (1999).

U decembru 1999. godine, Evropski parlament i Evropski savet usvojili su odredbu (EC) N° 141/2000 o medicinskim *orphan* proizvodima. Kao dodatak, Evropska komisija je usvojila i odredbu (EC) N° 847/2000 u aprilu 2000. godine, koja je omogućila uspostavljanje mera za primenu kriterijuma o tome koji se lekovi mogu smatrati „siročićima”. Prema Evropskoj odredbi N° 141/2000, samo lekovi za ljudsku upotrebu mogu biti imenovani kao „siročići”. Lekovi koji su imenovani kao lekovi „siročići”, uneti su u Zajednički registar medicinskih *orphan* proizvoda [26]. Od „usvajanja” lekova „siročića” razmotreno je više od 1 000 prijava za status *orphan* leka, i broj novih prijava raste iz godine u godinu. U periodu od 10 godina, 728 je dobilo status *orphan* leka a 60 je dobilo dozvolu za stavljanje u promet. Od svega ovoga, korist je imalo 2,5–2,6 miliona pacijenata. Postojeći trendovi ukazuju na to da će u proseku 10 novih *orphan* medicinskih proizvoda biti odobreno za tržište svake godine u EU u toku sledećih 5 do 10 godina [27].

Do jula 2001. godine, FDA je izdala dozvole za stavljanje u promet za 217 lekova „siročića” i dodelila *orphan* status za 1 090 proizvoda, uključujući lekove,

biološke proizvode i medicinska sredstva [20]. Radi poređenja, u periodu od 10 godina pre donošenja ODA, broj *orphan* proizvoda koje su proizvođači stavili na tržište iznosio je 34, od čega je samo deset razvijeno u farmaceutskoj industriji. Ostatak je dolazio iz istraživanja i razvoja koje je finansirala vlada [28].

Problem terapije lekovima „siročićima”

Tačni podaci o cenama, prodaji i profitu za lekove siročiće su ograničeni i variraju u zavisnosti od izvora. Zbog nedostatka dostupnih podataka, nije moguće obezbediti tačne analize za ukupnu prodaju, raspon cena i profita od lekova „siročića”. Neki podaci pokazuju da su ovi lekovi među onima koji donose najviše novca farmaceutskoj industriji [24]. Ovi izveštaji ističu da određeni *blockbuster* lekovi, kao što su terapija nadoknade enzima za Pompeovu bolest mogu biti veoma skupi, cena po pacijentu je 170 000–340 000 dolara godišnje. Međutim, drugi izveštaji navode da većina lekova „siročića” donosi male prihode, dok samo nekolicina donosi ekstremno velike prihode. Neke od manjih biotehnoških kompanija koje su bile uspešne u proizvodnji *orphan* proizvoda za lečenje bolesti kao što su narkolepsija, cistična fibroza, Fankonijeva anemija tek treba da ostvare profit [29]. U izveštaju iz 1991. godine navodi se da je 75% lekova „siročića” donelo zaradu manju od 10 miliona dolara u toku prve godine na tržištu, dok je 20% dostiglo prodaju u iznosu većem od 26 miliona dolara. Dva proizvoda su imala prodaju u iznosu većem od 100 miliona dolara [21]. Oni lekovi „siročići”, koji imaju visoke cene doveli su do velikih kontroverzi oko toga da li dozvola za tržišnu ekskluzivnost stvara preduslove za nepotreban monopol, održavajući time visoke cene.

Jedan skoriji primer je enzimaska terapija alglucerazom za Goševu bolest (urođena greška u metabolizmu). Terapija, koja je u početku zahtevala više od tone placenti godišnje kako bi se ekstrahovao i napravio lek, može da košta do 500 000 dolara godišnje po osobi, u zavisnosti od potrebne doze. Godine 1996., uprkos uspehu enzimske terapije, *National Institute of Health* (NIH) je zaključio da je terapija ograničena cenom. Njihov izveštaj navodi da je imperativ definisati odgovarajuće kliničke indikacije za terapiju i odrediti najjeftiniju efektivnu početnu dozu održavanja [30].

Jedna od mogućih posledica ograničene dostupnosti i visoke cene lekova „siročića” je rizik od ilegalnog stavljanja u promet falsifikovanih lekova „siročića” [31].

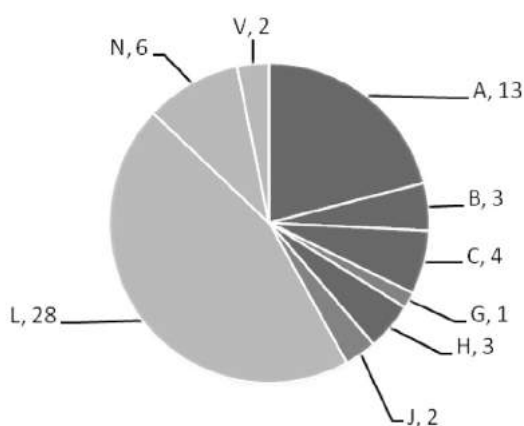
Lekovi „siročići” u brojkama

- Oko 8 000 retkih bolesti je otkriveno.
- Oko 75% obolelih su deca.
- Oko 30 miliona Evropljana pati od neke od retkih bolesti.
- Između 230 000 i pola miliona procena je da ima obolelih u Srbiji.

– Oko 80% retkih bolesti su genetskog porekla.
 – Od Gošeove bolesti boluju 32 pacijenta, od fenilketonurije oko 70, od Fridrihove atakse 4, od primarnih imunodeficita oko 100 pacijenata u Srbiji.

– Petnaest lekova za retke bolesti nalazi se na pozitivnoj listi u Srbiji [32].

Prema najnovijim podacima (**Grafikon 1**), od ukupnog broja *orphan* lekova u Evropi sa *orphan* kvalifikacijom i dozvolom za promet u Evropi, najveći broj čine lekovi iz L-grupe lekova (antineoplastici i imunomodulatori), zatim grupe A (lekovi za lečenje bolesti digestivnog trakta i metabolizma) i N (lekovi koji deluju na nervni sistem) [26].



Grafikon 1. Broj lekova „siročića” sa dozvolom za promet u Evropi prema Anatomsko-terapijsko-hemijskoj klasifikaciji

Graph 1. The number of orphan drugs with licence to go in the market in Europe according to Anatomical Therapeutic Chemical classification

Lekovi „siročići” u Srbiji i u regionu Crne Gore, Bosne i Hercegovine, Hrvatske i Makedonije

U Srbiji je 2012. godine Zakonom o zdravstvenoj zaštiti prepoznato postojanje retkih bolesti i regulisano. Slično je i sa zemljama u regionu. U Srbiji živi oko 500 000 osoba sa nekom od retkih bolesti; međutim, ne postoji registar retkih bolesti niti dovoljni fondovi za njihovo lečenje [28,29].

Prvi simpozijum o retkim bolestima u Crnoj Gori održan je u februaru 2012. godine. Na ovom simpozijumu je saopšteno da, prema procenama, u Crnoj Gori 35 000 – 45 000 građana boluje od retkih bolesti koje znatno umanjuju kvalitet života, pri čemu je vrlo ograničena njihova dijagnostika i terapija [33,34].

Veoma je važno podizanje svesti o retkim bolestima i potrebi za razvojem lekova „siročića” kod zdravstvenih radnika svih profila i populacije. U to treba da budu uključeni svi profili zdravstvenih radnika (iz oblasti medicine, farmacije, zdravstvene nege i rehabilitacije) [35,36].

Prema grubim procenama, s obzirom da ne postoji registar, u zemljama u okruženju (Crna Gora, Bosna i Hercegovina, Hrvatska, Makedonija) ima preko milion osoba obolelih od retkih bolesti. Za sada su učinjeni prvi koraci prepoznavanja ovih bolesti i time i potrebe za lekovima „siročićima” [37].

Zaključak

Danas je u svetu opisano oko 8 000 retkih bolesti koje su najčešće hronične, progresivne, degenerativne, onesposobljavajuće, većinom genetskog porekla i predstavljaju veliki psihosocijalni teret. Retke bolesti su često skrivene drugim bolestima, a lekari vrlo često ne prepoznaju da se radi o retkoj bolesti što, zajedno sa nedostatkom dijagnostičkih sredstava i nedostatkom znanja lekara, može odvesti do pogrešne dijagnoze. Oboleli od retkih bolesti često lutaju od jedne do druge dijagnoze. Uprkos olakšicama i ustupcima prilikom registracije i stavljanja u promet, cene lekova „siročića” su veoma visoke. Cene variraju u zavisnosti od potrebne doze i telesne mase pacijenta. U svetu postoje institucije i organizacije koje nude finansijsku pomoć pacijentima koji nisu u mogućnosti da plate visoke cene terapija. Razvijene zemlje izdvajaju sredstva iz svog državnog fonda. U nerazvijenim zemljama i zemljama u razvoju, situacija je mnogo teža. Osim nedostatka finansijska, nedostaju i dijagnostička sredstva i procedure za takve bolesti, pa pacijenti najčešće moraju da putuju u strane zemlje radi dijagnostike i terapije.

Ne postoje dovoljni državni fondovi i institucije koje bi pružile finansijsku pomoć pacijentima te je neophodno da se neprestano podiže svest o retkim bolestima kod zdravstvenih profesionalaca kako bi se izbeglo gubljenje vremena u postavljanju prave dijagnoze i dobilo vreme za pronalaženje mogućnosti za lečenje obolelog od retke bolesti.

Donošenje Zakona o lekovima „siročićima” i niza drugih legislativnih rešenja u zemljama širom sveta, a potom uvođenje registra retkih bolesti, bili su prvi koraci ka premošćavanju prepreka za „retke” i „neisplative”. Važnost otkrića, razvoja i proizvodnje lekova „siročića” leži u broju pacijenata čiji je kvalitet života znatno poboljšan njihovim postojanjem i primenom i u broju potencijalnih života koje mogu spasiti od vrlo verovatnog smrtnog ishoda.

Literatura

1. Asbury CH. Orphan drugs. In: Di Piro JT. Encyclopedia of clinical pharmacy. New York: Taylor and Francis; 2003; p. 627-34.
2. Rare diseases: understanding this public health priority. Available from: <http://www.eurordis.org>
3. Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:821-5.
4. Wastfelt M, Fadeel B, Henter J. A journey of hope: lessons learned from studies on rare diseases and orphan drugs. *JIM* 2006;260:1-10.
5. Silverman M, Lee PR. Pills, profits and politics. Berkeley: University of California Press; 1974.
6. Harris R. The real voice. New York: Macmillan; 1964. p. 21-5.
7. Temin P. Technology, regulation and market structure in the modern pharmaceutical industry. *Bell J Econ* 1979; 10(2):427-46.
8. Report of the panel on chemicals and health of the President's Science Advisory Committee, 73-500, NSF. Washington DC: U.S. Government Printing Office: 1973.
9. Schwartzman D. Innovation in the pharmaceutical industry. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1976. p. 106-7.
10. Hansen RW. The pharmaceutical development process; estimates of development costs and times and effects of proposed regulatory changes. In: Chien R, ed. Issues in pharmaceutical economics. Lexington, MA: Lexington Books; 1980. p. 151-81.
11. DiMasi J, Hanson R, Grabowski H, Lasagna L. The cost of innovation in the pharmaceutical industry and health economics. *J Health Econ* 1991;10:107-42.
12. Rosenbaum DE. The gathering storm over prescription drugs. *NY Times* 1999;Nov 14:1.
13. Van Woert M. Profitable and non-profitable drugs. *N Engl J Med* 1978;298(16):903-6.
14. Rawlins M. No utopia yet. *Br Med J* 1977;2:1076.
15. Rawlins M. Editorial. *Lancet* 1976;2(7970):835-6.
16. Walshe JM. Treatment of Wilson's disease with trientine (triethylene tetramine) dihydrochloride. *Lancet* 1982;1:643-7.
17. Asbury CH. Medical drugs of limited commercial interest: the development of federal policy. Baltimore: Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health Thesis; 1981. p. 157-75.
18. Lasagna L. Who will adopt the orphan drugs? *Regulation* 1979;3(6):27-32.
19. Asbury CH. Orphan drugs: medical vs. market value. Lexington, MA: D.C. Health; 1985. p. 136-55.
20. Villarreal MA. Orphan drug act: background and proposed legislation in the 107th congress. Washington: CRS Report for Congress; 2001;6:1.
21. Shulman S, Bienz-Tadmor B, Seo PS, Di Masi JA, Lasagna L. Implementation of the orphan drug act 1983-1991. *Food Drug Law J* 1992;47(4):363-403.
22. OOPD program overview. FDA/EMA orphan designation & Grant workshop October 12, 2012 Available from: <http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/default.htm>
23. Kumar M. Orphan drug products [cited 2009 Nov 3]. Available from: http://www.amarexcro.com/articles/docs/Webinar_Orphan_Drugs_Nov2009.pdf
24. Gray D. In quest to cure rare diseases, some get left out. *NY Times* 1999;Nov 16:1.
25. Haffner ME, Whitley J, Moses M. Two decades of orphan product development. *Nat Rev Drug Discov* 2002;1:821-5.
26. Lists of orphan drugs in Europe, Orphanet report series, orphan drugs collection, [cited October 2012]. Available from: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf
27. Tejada P. Celebrating 10 years of the Orphan Drug regulation [cited 2010 May 24]. Available from: <http://www.eurordis.org/content/celebrating-10-years-orphan-drug-regulation-europe>
28. Asbury CH. The orphan drug act: the first 7 years. *J Am Med Assoc* 1991;265:893-7.
29. Licking E. Jekyll and Hyde drug. *Business Week Online*. 2000:1-3.
30. NIH technology panel on gaucher disease. gaucher disease. current issues in diagnosis and treatment. *J Am Med Assoc* 1996;275(7):548-53.
31. Goločorbin-Kon S, Mikov M. Falsifikovani lekovi kao pretnja zdravlju. *Med Pregl* 2011;64(5-6):285-90.
32. Mišković I. O koncu visi život 200.000 obolelih od retkih bolesti [cited 2010 February 16]. Available from: <http://www.blic.rs/Vesti/Drustvo/176860/O-koncu-visi-zivot-200000-obolelih-od-retkih-bolesti>
33. T.B. U Crnoj Gori oko 45000 ljudi boluje od retkih bolesti [cited 2012 February 28]. Available from: <http://www.pobjeda.me/2012/02/28/u-crnoj-gori-oko-45-000-ljudi-boluje-od-retkih-bolesti/>
34. Stanulović M, Jakovljević V, Sabo A, Mikov M, Tomić Z, urednici. Lekovi u prometu 2012: priručnik o lekovima i njihovoj primeni. Novi Sad: OrtoMedics; 2012.
35. Goločorbin-Kon S, Mikov M. Odabrana poglavlja kliničke farmacije. Novi Sad: OrtoMedics; 2010; str. 1-55.
36. Goločorbin-Kon S, Lalić M, Rašković A, Vukmirović S, Tomić Z, Mikov M. Clinical pharmacology and clinical pharmacy: competition or collaboration? *Ther Pharmacol Clin Toxicol* 2009;13(1):33-40.
37. Pavlović N, Stanimirov B, Paut-Kusturica M, Stoimenova A, Goločorbin-Kon S, Mikov M. An insight on differences in availability and reimbursement of orphan medicines among Serbia, Bulgaria and Sweden. *B&BE* 2012;26(5):3236-41.

Rad je primljen 13. II 2013.

Recenziran 19. VI 2013.

Prihvaćen za štampu 26. VI 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:373-378.

STRUČNI ČLANCI *PROFESSIONAL ARTICLES*

Medicinski fakultet, Institut za javno zdravlje, Niš¹
Medicinski fakultet Niš, Institut Niška Banja²
Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"³

Stručni članak
Professional article
UDK 614.2-051:613.86(497.11)
DOI: 10.2298/MPNS1310379M

PROCENA ZADOVOLJSTVA ZAPOSLENIH U ZDRAVSTVENIM USTANOVAMA NIŠAVSKOG I TOPLIČKOG OKRUGA POSLOM KOJI OBAVLJAJU

*LEVEL OF JOB SATISFACTION AMONG EMPLOYEES WORKING AT HEALTHCARE FACILITIES IN
NIŠAVA AND TOPLICA DISTRICT*

Roberta TEOFILO MARKOVIĆ¹, Marina DELJANIN ILIĆ², Zoran MILOŠEVIĆ¹, Milena VASIĆ³,
Dragan BOGDANOVIĆ¹ i Čedomir ŠAGRIĆ¹

Sažetak

Uvod. Proizvod rada zdravstvenog sistema i zaposlenih u njemu je zdravstvena usluga čiji je kvalitet povezan sa zadovoljstvom i motivacijom zaposlenih u zdravstvu. Cilj ovog istraživanja bio je da se proceni i uporedi zadovoljstvo različitim aspektima posla među različitim kategorijama zaposlenih u primarnim, sekundarnim i tercijarnim zdravstvenim ustanovama Nišavskog i Topličkog okruga. **Materijal i metode.** Istraživanje je sprovedeno kao jednodnevno anketiranje, u 15 zdravstvenih ustanova primarnog nivoa zdravstvene zaštite, 2 opšte bolnice i 27 klinika Kliničkog centra u Nišu, upotrebom anonimnog upitnika. U istraživanju je učestvovalo 3 892 zaposlena, od toga 2 227 iz ustanova primarnog nivoa i 1 665 iz sekundarnog i tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite. **Rezultati.** Svi zaposleni na primarnom nivou zdravstvene zaštite su zadovoljniji većinom aspekata posla u odnosu na zaposlene na sekundarnom i tercijarnom nivou. Administrativni radnici daleko su najzadovoljniji svim aspektima posla u odnosu na ostale kategorije zaposlenih. Svi zaposleni na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite osećaju se psihički i fizički iscrpljeniji od zaposlenih na primarnom nivou. Psihički, najiscrpljeniji su zdravstveni radnici na sekundarnom i tercijarnom nivou. **Zaključak.** Postoji razlika u zadovoljstvu aspektima posla kod različitih kategorija zaposlenih kao i na različitim nivoima zdravstvene zaštite, u zdravstvenim ustanovama Nišavskog i Topličkog okruga. Zaposleni u zdravstvenim ustanovama primarnog nivoa generalno su zadovoljniji od zaposlenih u ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa. **Ključne reči:** Zadovoljstvo poslom; Motivacija; Upitnici; Pružanje zdravstvenih usluga; Zdravstveno osoblje; Administrativno osoblje

Uvod

Kvalitet pružanja usluga i kvalitet dobijenog proizvoda oduvek su bili izuzetno važni, ali danas

Summary

Introduction. The product of health system and its employees is health service whose quality is related to the satisfaction and motivation of people working in health system. The objective of this study was to assess and compare satisfaction with different aspects of work among different categories of employees in health-care facilities on primary, secondary and tertiary level of health care in Nisava and Toplica districts. **Materials and Methods.** The study was conducted as a one-day study in 15 healthcare facilities on primary level, in two public hospitals and 27 clinics of Clinical Centre of Nis, using anonymous questionnaire. Out of 3,892 employees, who took part in this study, 2,227 were from primary and 1,665 were from secondary and tertiary level. **Results.** All employees on primary level are more satisfied with the majority of aspects of job comparing with employees on secondary and tertiary level of health care. Administrative staff is in general more satisfied with all aspects of job comparing with other categories of employees. All employees on secondary and tertiary level are more physically and psychologically exhausted than employees on primary level of health care. Health workers on secondary and tertiary level are most psychologically exhausted. **Conclusion.** There is a difference in satisfaction with different aspects of job in different categories of employees, and on different levels of health, in healthcare facilities in Nisava and Toplica districts. Employees of healthcare facilities on primary level of health care are in general more satisfied than employees on secondary and tertiary level of health care. **Key words:** Job Satisfaction; Motivation; Questionnaires; Delivery of Health Care; Health Personnel; Administrative Personnel

su imperativ u svim segmentima rada i proizvodnje. Težnja za kvalitetom prisutna je svuda i u svemu, a u razvijenim zemljama sveta otišlo se i dalje: kvalitet nije dovoljan, teži se *izvrsnosti*. Kvali-

tetu se teži zbog većeg zadovoljstva korisnika, a time i veće konkurentnosti i zarade. Zdravstveni sistem i pružanje zdravstvene zaštite ni najmanje se po ovom pitanju ne razlikuju, ali jesu specifični i osetljiviji u odnosu na druge sfere rada. Procena i unapređivanje kvaliteta podrazumeva dinamičan proces, a ne samo kontrolu i održavanje postignutog nivoa kvaliteta, jer se nivoi potrebnog kvaliteta u zdravstvu pomeraju tokom vremena [1]. Proizvod rada zdravstvenog sistema i zaposlenih u njemu je zdravstvena usluga čiji je kvalitet posledično povezan sa zadovoljstvom i motivacijom zaposlenih u zdravstvu. Zadovoljstvo zaposlenih je kompleksan fenomen, veoma značajan za rukovođenje [2–5]. Mnogim istraživanjima se ukazuje na vezu između zadovoljstva radnika, njihove produktivnosti i predanosti poslu [6,7]. Zadovoljstvo je merljiva kategorija i može biti procenjavano kroz sumiranje uticaja različitih elemenata: motivacije, komunikacije, organizacije posla, uslova rada, izlaznog proizvoda, potrebe za promenama, finansijske nadoknade [8,9]. Zaposleni može biti zadovoljan nekim aspektima posla i istovremeno drugim aspektima nezadovoljan, ali menadžmentu svake ozbiljne organizacije je jako bitno da ustanovi koji su to aspekti i šta se može učiniti u smislu unapređenja ukupnog zadovoljstva poslom. U mnogim teorijama ljudskih resursa prepoznaje se povezanost zadovoljstva poslom zdravstvenih radnika i kvaliteta pružanja zdravstvene zaštite [10,11]. Kako je motivacija uvek u središtu zadovoljstva zaposlenih, procenjavanjem zadovoljstva zaposlenih, procenjuje se i njihova motivacija da posao obavljaju na odgovarajući način [12].

Zadovoljstvu zaposlenih u zdravstvenim ustanovama u Republici Srbiji je u poslednjih osam godina, kroz usvajanje Programa unapređenja kvaliteta rada, posvećena velika pažnja. Cilj ovog istraživanja bio je da se proceni i uporedi zadovoljstvo različitim aspektima posla među zaposlenima (zdravstveni radnici, zdravstveni saradnici, administrativni i tehnički radnici) u primarnim, sekundarnim i tercijarnim zdravstvenim ustanovama Nišavskog i Topličkog okruga Republike Sr-

bije. Radnom hipotezom se pretpostavljalo da postoji razlika u stepenu zadovoljstva zaposlenih različitim aspektima posla koji rade u zdravstvenim ustanovama primarnog, sekundarnog i tercijarnog nivoa.

Materijal i metode

Istraživanje zadovoljstva poslom zaposlenih u zdravstvenim ustanovama Nišavskog i Topličkog okruga sprovedeno je kao jednodnevno anketiranje, u skladu sa metodologijom koju je definisalo Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, uniformnim, anonimnim upitnikom. U zdravstvenim ustanovama primarnog nivoa istraživanje je sprovedeno tokom celodnevnog rada ustanova (dve smene), dok je u sekundarnim/tercijarnim ustanovama istraživanje trajalo tokom rada sve tri smene. Upitnik je ponuđen svim zaposlenima da ga na dobrovoljnoj osnovi popune i vrate u za to predviđenu kutiju. Rezultati istraživanja prikazanog u radu odnose se na anketiranje sprovedeno u 15 zdravstvenih ustanova primarnog nivoa, 2 opšte bolnice i 27 klinika Kliničkog centra u Nišu. Anketom su obuhvaćeni svi zaposleni prisutni na poslu na dan istraživanja. Distribuirano je 4 500 anketa; u istraživanju je učestvovalo 3 892 zaposlena, od toga 2 227 iz ustanova primarnog nivoa i 1 665 sekundarnog/tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite. Ukupan procenat učešća u anketi je 86,33% (od svih zaposlenih, prisutnih na poslu kojima je anketa distribuirana).

Radom je obuhvaćeno 16 pitanja od kojih se prvih 13 odnosi na različite aspekte posla koje su zaposleni ocenjivali petostepenom Likertovom skalom od „veoma zadovoljan” do „veoma nezadovoljan”, dok se 3 pitanja tiču emocionalnog i fizičkog zamora i ocenjivana su takode petostepenom Likertovom skalom od „uvek”, do „nikada”. Rezultati su prikazani kao srednje vrednosti zadovoljstva za svaki aspekt posla, po kategorijama zaposlenih. Pored ovoga, prikazano je zadovoljstvo poslom kao zbir rezultata svih prikazanih aspekata zadovoljstva poslom (zbir uticaja svih aspekata,

Tabela 1. Distribucija zaposlenih u zdravstvenim ustanovama po nivoima zdravstvene zaštite
Table 1. Distribution of employees in healthcare facilities by the levels of health care

Nivoi zdravstvene zaštite Levels of health care		Zanimanje/Occupation				Ukupno Total
		Zdravstveni radnici Health staff	Zdravstveni saradnici Health associate staff	Administrativni radnici Administrative staff	Tehnički radnici Technical staff	
Sekundarni/tercijarni nivo zdravstvene zaštite Secondary/tertiary health care	Broj/Number	1342	35	64	224	1665
	% od ukupnog broja % of total	34,5%	0,9%	1,6%	5,8%	42,8%
Primarni nivo zdravstvene zaštite Primary health care	Broj/Number	1826	54	144	203	2227
	% od ukupnog broja % of total	46,9%	1,4%	3,7%	5,2%	57,2%
Ukupno/Total	Broj/Number	3168	89	208	427	3892

od prvog do trinaestog pitanja). Konzistentnost skale proverena je Krombahovom alfa vrednošću. Radi poređenja nezavisnih uzoraka korišćen je t-test. Kao nivo statističke značajnosti tretiran je nivo greške $p < 0,05$.

Rezultati

Distribucija zaposlenih po nivoima zdravstvene zaštite prikazana je u **Tabeli 1**.

Rezultati ocene zadovoljstva različitim aspektima posla prikazani su u **Tabeli 2**.

Adekvatnošću opreme za rad u službi (pitanje br. 1, **Tabela 2**), najzadovoljniji su administrativni radnici na primarnom nivou ($p < 0,01$ u odnosu na sekundarni/tercijarni nivo), potom zdravstveni saradnici (sa statističkom značajnošću $p < 0,05$ u odnosu na sekundarni/tercijarni nivo). Zdravstveni radnici, generalno, u svim zdravstvenim ustanovama, manje su zadovoljni nego ispitanici iz osta-

Tabela 2. Srednje vrednosti zadovoljstva zaposlenih prikazane po različitim aspektima zadovoljstva poslom i po kategorijama zaposlenih

Table 2. Mean values of employees satisfaction shown by the different aspects of job satisfaction and category of employees

No Aspekti zadovoljstva poslom <i>Aspects of job satisfaction</i>	Zanimanje/Occupation							
	Zdravstveni radnici <i>Health staff</i>		Zdravstveni saradnici <i>Health associate staff</i>		Administrativni radnici <i>Administrative staff</i>		Tehničko osoblje <i>Technical staff</i>	
	Primarna zaštita <i>Primary health care</i>	Sekundarna /tercijarna zaštita <i>Secondary/ tertiary he- alth care</i>	Primarna zaštita <i>Primary health care</i>	Sekundarna /tercijarna zaštita <i>Secondary/ tertiary he- alth care</i>	Primarna zaštita <i>Primary health care</i>	Sekundarna /tercijarna zaštita <i>Secondary/ tertiary he- alth care</i>	Primarna zaštita <i>Primary health care</i>	Sekundarna /tercijarna zaštita <i>Secondary/ tertiary he- alth care</i>
1. Adekvatnost opremljenosti <i>Adequacy of equipment</i>	3,23 ±	3,01 ±	3,50 ±	3,03 ±	3,86 ±	3,47 ±	3,35 ±	3,04 ±
	1,10‡	1	1,01*	1,01	0,83†	0,87	1,17†	1
2. Međuljudski odnosi <i>Relationships</i>	3,32 ±	3,11 ±	3,60 ±	2,94 ±	3,51 ±	3,28 ±	3,46 ±	3,08 ±
	1,11‡	1,07	1,10†	1,11	0,88	1,09	1,09†	1,16
3. Direktna saradnja sa kolegama <i>Direct coope- ration with colleagues</i>	3,68 ±	3,57 ±	3,83 ±	3,29 ±	3,89 ±	3,81 ±	3,71 ±	3,44 ±
	0,95†	0,91	1,02*	1,02	0,82	0,83	1,04†	1,03
4. Autonomija u obavljanju po- sla <i>Autonomy in doing the job</i>	3,65 ±	3,44 ±	3,66 ±	3,26 ±	3,91 ±	3,55 ±	3,65 ±	3,14 ±
	0,93‡	0,92	0,90	0,98	0,80†	0,83	0,95‡	0,91
5. Mogućnosti profesionalnog razvoja <i>Opportunities for professional development</i>	3,30 ±	3,15 ±	3,25 ±	3,03 ±	3,53 ±	3,05 ±	3,36 ±	2,95 ±
	1,08‡	1,02	1,04	1,25	1,03†	1,02	1,07‡	0,99
6. Vreme za obavljanje po- sla/ <i>Time available to perform job</i>	3,50 ±	3,18 ±	3,50 ±	3,12 ±	3,84 ±	3,67 ±	3,68 ±	3,16 ±
	1,03‡	1,02	1,06	1,20	0,77	0,74	0,96‡	0,96
7. Mogućnost korišćenja znanja i vešti- na/ <i>Possibility of using knowledge and skills</i>	3,55 ±	3,40 ±	3,58 ±	3,17 ±	3,76 ±	3,41 ±	3,60 ±	3,14 ±
	0,98‡	0,96	1,05	1,25	0,82†	0,89	1,01‡	1,12

8.	Finansijska nadoknada	2,60 ±	2,27 ±	2,67 ±	2,32 ±	2,84 ±	2,27 ±	2,73 ±	2,17 ±
	<i>Financial compensation</i>	1,23‡	1,08	1,13	1,01	1,13†	1,16	1,32‡	1,15
9.	Mogućnost edukovanja	3,43 ±	3,21 ±	3,18 ±	2,94 ±	3,21 ±	2,85 ±	3,24 ±	2,86 ±
	<i>Opportunities for education</i>	1,08‡	1,03	1,20	1,11	1,11*	1,04	1,08‡	1,01
10.	Redovne evaluacije	3,43 ±	3,24 ±	3,45 ±	3,23 ±	3,54 ±	3,47 ±	3,53 ±	3,11 ±
	<i>Regular evaluation of the work</i>	0,99‡	0,97	0,86	1,06	0,99	0,87	1,01‡	1,02
11.	Podrška pret-postavljenih	3,45 ±	3,21 ±	3,80 ±	3,43 ±	3,78 ±	3,51 ±	3,77 ±	3,16 ±
	<i>Support of the superiors</i>	1,11‡	1,13	0,90	1,17	0,99	0,90	0,98‡	1,18
12.	Mogućnost razmene ideja	3,45 ±	3,24 ±	3,69 ±	3,26 ±	3,77 ±	3,66 ±	3,62 ±	3,11 ±
	<i>Opportunity to share ideas</i>	1,07‡	1,07	0,89	1,25	1,02	0,90	1‡	1,14
13.	Jasna uputstva za rad/ <i>Clear instructions for the work</i>	3,54 ±	3,39 ±	3,72 ±	3,46 ±	3,78 ±	3,53 ±	3,71 ±	3,23 ±
		1,01‡	0,97	0,96	1,09	0,86	0,91	0,94‡	1,02
14.	Ukupno zadovoljstvo **	44,46 ±	41,46 ±	45,93 ±	40,3 ±	47,65 ±	43,67 ±	46,07 ±	40,14 ±
	<i>Total job satisfaction</i>	10,24‡	9,56	9,68*	11,37	9,1†	7,54	10,86‡	10,63
15.	Emocionalna iscrpljenost	3,12 ±	3,49 ±	2,86 ±	3,40 ±	2,74 ±	3,31 ±	2,93 ±	3,38 ±
	<i>Emotional exhaustion</i>	1,29‡	1,17	1,23	1,33	1,13†	1,12	1,18†	1,17
16.	Fizička iscrpljenost	3,28 ±	3,64 ±	3,04 ±	3,31 ±	2,83 ±	3,26 ±	3,46 ±	3,74 ±
	<i>Physical exhaustion</i>	1,21‡	1,10	1,34	1,21	1,25*	1,02	1,24*	1,15
17.	Umor pri pomisli na odlazak na posao	2,52 ±	3,03 ±	2,47 ±	2,69 ±	2,23 ±	2,70 ±	2,50 ±	3,17 ±
	<i>Tiredness at the thought of going to work</i>	1,32‡	1,38	1,28	1,47	1,19*	1,12	1,25‡	1,37

*- $p < 0,05$ u odnosu na sekundarni/tercijarni nivo zdravstvene zaštite/*vs secondary level of health care*;

† - $p < 0,01$ u odnosu na sekundarni/tercijarni nivo zdravstvene zaštite/*vs secondary level of health care*;

‡ - $p < 0,001$ u odnosu na sekundarni/tercijarni nivo zdravstvene zaštite/*vs secondary level of health care*;

** Ukupno zadovoljstvo poslom – zbir rezultata zadovoljstva svim aspektima posla (sva pitanja)/*Total satisfaction- the sum of all scores of all aspects of satisfaction (all questions)*

lih kategorija, ali zadovoljniji su na primarnom nivou ($p < 0,001$).

Zdravstveni saradnici na primarnom nivou su daleko zadovoljniji međuljudskim odnosima u odnosu na ostale kategorije zaposlenih (pitanje br. 2). Njihovo zadovoljstvo veće je i u odnosu na zadovoljstvo zdravstvenih saradnika na sekundarnom/tercijarnom nivou, sa statističkom značajnošću ($p < 0,01$). Najmanje zadovoljno je tehničko osoblje.

Direktna komunikacija sa kolegama je ocenjena najvećim ocenama u odnosu na ostale ocenjivane aspekte posla (pitanje br. 3). Zadovoljstvo zdravstvenih saradnika na primarnom nivou značajno je veće u odnosu na njihove kolege na sekundarnom/tercijarnom nivou ($p < 0,05$). Zadovoljstvo zdravstvenih radnika, kao i tehničkog osoblja, na primarnom nivou značajno je veće u odnosu na kolege istih profesije na sekundarnom/terci-

jarnom nivou ($p < 0,01$, i u jednom i u drugom slučaju).

Najbolji doživljaj autonomije u obavljanju posla (pitanje br. 4) imaju svi zaposleni u ustanovama primarnog nivoa zdravstvene zaštite i zadovoljstvo ovom komponentom posla ocenili su vrlo visokim ocenama. Poredeći zadovoljstvo zdravstvenih radnika, na primarnom nivou su daleko zadovoljniji nego na sekundarnom/tercijarnom nivou ($p < 0,001$).

Svi zaposleni u ustanovama primarnog nivoa zdravstvene zaštite daleko su zadovoljniji mogućnošću profesionalnog razvoja, nego zaposleni u ustanovama sekundarnog/tercijarnog nivoa (pitanje br. 5). Na isti način je ocenjeno zadovoljstvo raspoloživim vremenom za obavljanje posla, kao i mogućnošću korišćenja znanja i veština prilikom obavljanja posla (pitanja br. 6 i br. 7). Zadovoljstvo finansijskom nadoknadom za rad (pitanje br. 8) ocenjeno je najnižim ocenama i to od svih zaposlenih, bez obzira na nivo zdravstvene zaštite i profesiju.

Mogućnošću za kontinuiranu edukaciju najzadovoljniji su zdravstveni radnici na sva tri nivoa zdravstvene zaštite (pitanje br. 9). Kada je u pitanju tehničko osoblje, administrativni radnici i zdravstveni saradnici, zadovoljstvo je veće na primarnom nivou zdravstvene zaštite. Administrativni radnici na primarnom nivou su zadovoljniji u odnosu na kolege na sekundarnom/tercijarnom nivou (sa statističkom značajnošću, $p < 0,05$).

Svi zaposleni na primarnom nivou zdravstvene zaštite zadovoljni su redovnom evaluacijom rada (pitanje br. 10). Zdravstveni radnici i tehničko osoblje na primarnom nivou zadovoljnije je, sa većom statističkom značajnošću, od kolega istih profesija na druga dva nivoa zdravstvene zaštite ($p < 0,001$).

Kada je u pitanju podrška pretpostavljenih (pitanje br. 11), najzadovoljniji su zdravstveni saradnici na primarnom nivou, kao i administrativni radnici i tehnički radnici. Tehničko osoblje na sekundarnom/tercijarnom nivou je najnezadovoljnije podrškom pretpostavljenih (primarni u odnosu na sekundarni/tercijarni nivo, $p < 0,001$), kao i zdravstveni radnici, najpre na primarnom, ali i na sekundarnom/tercijarnom nivou.

Mogućnošću razmene mišljenja (pitanje br. 12) najzadovoljniji su administrativni radnici na sva tri nivoa zdravstvene zaštite, potom zdravstveni saradnici i zdravstveni radnici primarnog nivoa. Primetno je najmanje zadovoljstvo mogućnošću razmene mišljenja među zdravstvenim radnicima, u odnosu na ostale profesije. Zadovoljstvo instrukcijama za obavljanje posla (pitanje br. 13) veće je u odnosu na zadovoljstvo ostalim aspektima posla kod svih zaposlenih na svim nivoima zdravstvene zaštite.

Ako analiziramo zadovoljstvo poslom kao zbir rezultata svih prikazanih aspekata zadovoljstva poslom, kroz pitanja u anketi, od 1. do 13. pitanja, Krombahovog alfa koeficijent je 0,934, što ukazuje na veliku konzistentnost skale. Sva pitanja u anketi povećavaju internu konzistentnost skale, a isključi-

vanje ma kog od pitanja vodi umanjenju vrednosti Krombahovog alfa koeficijenta. Na internu konzistentnost skale posebno utiču pitanja br. 11 (podrška pretpostavljenih) i pitanje br. 12 (mogućnost prezentovanja ideja). Po važnosti i uticaju na konzistentnost skale sledeće je pitanje br. 5 (mogućnost profesionalnog razvoja) i pitanje br. 10 (redovna evaluacija obavljenog posla). Najmanji uticaj na konzistentnost skale ima pitanje br. 6 (vreme za obavljanje posla).

Zadovoljstvo poslom mereno je i kroz procenu psihičke i fizičke iscrpljenosti nakon posla, kao i osećaja umora pri pomisli na odlazak na posao (pitanja br. 15, 16 i 17). Svi zaposleni na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite osećaju se psihički i fizički iscrpljeniji od zaposlenih na primarnom nivou: psihički, najiscrpljeniji su zdravstveni radnici na sekundarnom i tercijarnom nivou, dok je fizički najiscrpljenije tehničko osoblje i zdravstveni radnici na sekundarnom/tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Najumornije pri pomisli na odlazak na posao je tehničko osoblje i zdravstveni radnici sekundarnog i tercijarnog nivoa. Najrasterećenije se u psihičkom i fizičkom smislu osećaju administrativni radnici na primarnom nivou zdravstvene zaštite.

Diskusija

Zadovoljstvo poslom se definiše na različite načine, ali je zapravo rezultat subjektivnog doživljaja posla kroz njegove različite aspekte i karakteristike. Svaki od tih aspekata, strukturni, komunikacioni, motivacioni, organizacioni, utiču na ukupno zadovoljstvo poslom. Svaki zaposleni ima određena očekivanja u vezi sa poslom koji obavlja i nivo ostvarenja tih očekivanja određuje nivo zadovoljstva poslom [13]. Naravno da je zadovoljstvo zaposlenih u zdravstvenim ustanovama jako značajno jer se dovodi u vezu sa zadovoljstvom pacijenta i sa kvalitetom pružene zdravstvene usluge [14].

Rezultati ovog istraživanja pokazuju da su svi zaposleni u zdravstvenim ustanovama primarnog nivoa zdravstvene zaštite Nišavskog i Topličkog okruga zadovoljniji od zaposlenih u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa, da postoji razlika u zadovoljstvu različitim aspektima posla, čime je potvrđena hipoteza rada. Ovakav odnos je u skladu sa rezultatima procene zadovoljstva zaposlenih u zdravstvenim ustanovama Republike Srbije u periodu 2006–2011. godine; naime, zaposleni u domovima zdravlja su u kontinuitetu, godinama, zadovoljniji u odnosu na ostale zaposlene u zdravstvu i ovakav trend kretanja zadovoljstva se tokom godina ne menja [15].

Administrativni radnici daleko su najzadovoljniji svim aspektima posla u odnosu na ostale kategorije zaposlenih, a slični rezultati proističu i iz istraživanja sprovedenih u svetu [16]. Čak i po pitanju zadovoljstva finansijskom nadoknadom za rad, administrativni radnici na primarnom nivou su daleko najza-

dovoljniji, iako su njihova primanja, u skladu sa definisanim koeficijentima, daleko manja u odnosu na primanja zdravstvenih radnika. Kada je u pitanju psihička i fizička iscrpljenost, administrativni radnici na sekundarnom i tercijarnom nivou se osećaju iscrpljenije od administrativnih radnika na primarnom nivou. Posle administrativnih radnika, posmatrajući ukupno zadovoljstvo poslom, najzadovoljniji su tehnički radnici na primarnom nivou zdravstvene zaštite i zdravstveni saradnici, ponovo na primarnom nivou zdravstvene zaštite.

Posmatrajući zadovoljstvo zdravstvenih radnika kao zaposlenih koji imaju značaj kao najvažniji direktni pružaoci zdravstvenih usluga, u svim aspektima posla njihovo zadovoljstvo je veće na primarnom nivou zdravstvene zaštite. Takođe, oni se osećaju manje psihički i fizički iscrpljeni u odnosu na zdravstvene radnike na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite.

Rezultati koji se odnose na komunikaciju (međuljudski odnosi, saradnja sa kolegama, podrška pretpostavljenih i dobijanje jasnih uputstava) ukazuju na veće zadovoljstvo ovim aspektima posla u odnosu na druge. Saradnja s kolegama iste profesije je aspekt kojim su svi zaposleni najzadovoljniji. Ovo je jako značajno jer potvrđuje da promovisanje timskog rada i dobre komunikacije, na kojima se već godinama posebno insistira, daje svoje rezultate u kontekstu zadovoljstva.

Ako motivaciju posmatramo kroz mogućnost profesionalnog razvoja, mogućnost kontinuirane edukacije, finansijsku nadoknadu za rad i mogućnost iznošenja svojih ideja pretpostavljenima, zdravstveni radnici su zadovoljniji po pitanju mogućnosti kontinuiranog edukovanja, a administrativni radnici i zdravstveni saradnici su zadovoljniji mogućnošću profesionalnog razvoja i mogućnošću iznošenja ideja. Veće zadovoljstvo zdravstvenih radnika razumljivo je s obzirom na obavezu i mogućnost pohađanja akreditovanih edukacija sa ciljem relicenciranja [17]. Ipak i po pitanju ovog

aspekta ima prostora za unapređivanje, jer nivo zadovoljstva može se povećati s povećanjem mogućnosti za pohađanje konkretnih edukacija iz oblasti kojima se odgovarajući zaposleni bave.

Finansijskom nadoknadom za rad zaposleni su nezadovoljni, zapravo nivo zadovoljstva drastično je manji poredeći ga sa ostalim ocenjivanim aspektima. Ovo nije iznenađujuće s obzirom na ekonomsku situaciju u zemlji i posebno u Nišavskom i Topličkom okrugu.

Organizacionim aspektima posla (autonomija u obavljanju posla, raspoloživo vreme, mogućnost korišćenja svog znanja, postojanje redovnih evaluacija) najmanje su zadovoljni zdravstveni saradnici i tehničko osoblje na sekundarnom i tercijarnom nivou zdravstvene zaštite. Medicinska profesija se u ogromnoj meri oslanja na autonomiju u radu, te ovaj aspekt zahteva posebno sagledavanje u zdravstvenim ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa. Nezadovoljstvo ovim aspektom treba da bude signal top menadžerima da razmisle o aktivnostima koje će stvarati novu „klimu” u ustanovama [18,19].

Zaključak

Postoji razlika u zadovoljstvu pojedinačnim aspektima posla kod različitih kategorija zaposlenih u zdravstvenim ustanovama različitih nivoa zdravstvene zaštite, u zdravstvenim ustanovama Nišavskog i Topličkog okruga. Zaposleni u zdravstvenim ustanovama primarnog nivoa generalno su zadovoljniji od zaposlenih u ustanovama sekundarnog i tercijarnog nivoa. Zaposleni na sekundarnom i tercijarnom nivou nezadovoljni su različitim aspektima posla i osećaju veću psihičku i fizičku iscrpljenost u odnosu na zaposlene na primarnom nivou. Njihov doživljaj posla i zadovoljstvo ukazuju na potrebu stavljanja zadovoljstva zaposlenih na prioritetno mesto u procesu unapređenja kvaliteta zdravstvenog sistema.

Literatura

1. Grujić V, Martinov-Cvejin M. Quality of health care. In: Kovačić L, Zaletel-Kragelj L, editors. Management in health care practice: a handbook for teachers, researchers and health professionals. Zagreb: Hans Jacobs Publishing Company; 2008. p. 55-66.
2. Sarminah S. The effects of job satisfaction on organizational commitment and job performance relationship: a case of managers in Malaysia's manufacturing companies. Eur J Soc Sci 2011;18(4):602-3.
3. Faragher EB, Cass M, Cooper CL. The relationship between job satisfaction and health: a meta-analysis. Occup Environ Med 2005;62:105-11.
4. Atkins Mardeen P, Stevenson Marshall B, Javalgi RG. Happy employees lead to loyal patients. J Health Care Market 1996;16(4):14-23.
5. Peltier J, Dahl A. The relationship between employee satisfaction and hospital patient experiences. Forum. Wisconsin: University of Wisconsin; 2009.
6. Pierce JL, Dunham RB, Blackburn RS. Effects of communication direction on job performance and satisfaction: a moderated regression analysis. JBTC 2000;22(2):223-40.
7. Griffin RW. Objective and Social factors as determinants of task perceptions and responses: an integrated perspective and empirical investigation. Acad Manag J 1987;39(3):501-23.
8. West E. Management matters: the link between hospital organization and quality of patient care. Qual Health Care 2001; 10:40-8.
9. Syptak JM, Marsland DW, Ulmer D. Job satisfaction: putting theory into practice. Fam Pract Manag 1999;6(9):26-30.
10. Haas JS, Cook EF, Puopolo AL, Burstin HR, Cleary PD, Brennan TA. Is the professional satisfaction of general internists associated with patient satisfaction? J Gen Intern Med 2000;15(2):122-8.
11. Maslow AH. A theory of human motivation. Psychol Rev 1943;50:370-96.

12. Paul F. Health worker motivation and the role of performance based finance systems in Africa: a qualitative study on health worker motivation and the Rwandan Performance based finance initiative in districts hospitals. London: Working Paper Series 2009;(08-96):4-5.

13. Dieleman M, Toonen J, Touré H, Martineau T. The match between motivation and performance management of health sector workers in Mali. *Hum Resour Health*. 2006;4:2.

14. Rival PE, Elixhauser A, Christiansen CL, et al. Testing the association between patient safety indicators and hospital structural characteristics in VA and nonfederal hospitals. *Med Care Res Rev* 2010;67:321-41.

15. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut". Pregled najvažnijih rezultata ispitivanja zadovoljstva zaposlenih u državnim zdravstvenim ustanovama Republike

Rad je primljen 12. II 2013.

Recenziran 14. III 2013.

Prihvaćen za štampu 18. IV 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:379-385.

Srbije 2010. godine. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut"; 2011.

16. Barthem B, Younies H, Younies M Employee satisfaction in Health Sector. A comparative study of private and public health organisations in the UAE. *JHM* 2010;12:19.

17. Pravilnik o bližim uslovima za sprovođenje kontinuirane edukacije za zdravstvene radnike i zdravstvene saradnike. *Služ Glas RS* 2011;(2).

18. Bjegović V, Doknić-Stefanović D. Menadžment u zdravstvu. U: Cucić V, urednik. *Socijalna medicina*. Beograd: Savremena administracija; 2000. str. 317-25.

19. Mićović P. Zdravstveni menadžment: menadžment zdravstvenog sistema i zdravstvenih ustanova. *Zdrav Zašt* 2009;38(5):73-8.

PRIKAZI SLUČAJEVA

CASE REPORTS

University of Novi Sad
Faculty of Medicine
Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad
Department of Orthopedic Surgery and Traumatology

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.728.4-001.3-07/-08
DOI: 10.2298/MPNS1310387M

DISLOCATION OF THE PROXIMAL TIBIOFIBULAR JOINT

IŠČAŠENJE GORNJEG GOLENJAČNO-LIŠNJAČNOG ZGLOBA

Miroslav MILANKOV, Vaso KEKOJEVIĆ, Nemanja GVOZDENOVIĆ and Mirko OBRADOVIĆ

Summary

Introduction. Dislocation of the proximal tibiofibular joint is a rare injury. It occurs during a sports activity that includes rough twisting movements of the bent knee. The role of the proximal tibiofibular joint is to reduce torsional loads to the ankle, to distribute the bending moment of the outer side of tibia, and transfer the vertical load while standing. In the literature there is no larger series; only several cases of the proximal tibiofibular joint dislocation treated by different methods have been published so far. **Case Report.** A 23-year-old male soccer player sustained an injury after he had joined the game without previous warming-up. He fell on his right side because of a sudden change of direction while his foot was fixed to the base. He felt a severe pain and had a sensation as if something had snapped in his right knee. Pain and swelling at the head of fibula were found by physical examination, which, however, did not reveal any pain, swelling and instability of the ankle or peroneal nerve palsy. The x-ray showed anterolateral dislocation of the proximal tibiofibular joint, Ogden type II. Since manual reposition in general anesthesia failed, open reduction internal fixation was performed and proximal tibiofibular joint was transfixed with a screw. After the wound closure, the above-the-knee plaster cast was applied. The screw was extracted six weeks later, full weight bearing was allowed and he started with physical therapy. Four months after the injury he returned to sports activities. On the follow-up one year after the injury he had the full range of motion of the knee, no complains, and continued with active soccer playing. X-ray showed no signs of arthrosis of the proximal tibiofibular joint. **Conclusion.** The proximal tibiofibular joint dislocation may be the cause of the chronic pain of the knee so it has to be taken into account when making differential diagnosis in case of the pain at the lateral side of the knee. The key for making the accurate diagnosis is the technically correct X-ray of the injured knee compared with the opposite one, showing the displacement of fibular head. If manual reposition fails, open reduction internal fixation and screw transfixation of the proximal tibiofibular joint allow good results and fast return to sport activities.

Key words: Ankle Joint; Joint Instability; Ankle Injuries + radiography; Ankle Injuries + surgery; Adult; Male; Sports; Soccer; Signs and Symptoms; Dislocations + radiography; Diagnosis, Differential; Orthopedic Procedures

Sažetak

Uvod. Iščašenje gornjeg golenjačno-lišnjačnog zgloba je retka povreda. Dešava se sportistima koji se bave sportovima koji zahtevaju grube pokrete uvrtnja savijenog kolena. Osnovna uloga gornjeg golenjačno-lišnjačnog zgloba je ublažavanje torzionog opterećenja na skočni zglob, preraspodela momenta savijanja spoljnog dela golenjače i prenos vertikalnog opterećenja pri osloncu. U literaturi nema većih serija; do sada je objavljeno samo nekoliko slučajeva iščašenja gornjeg golenjačno-lišnjačnog zgloba. **Prikaz slučaja.** Fudbaler star 23 godine povređen je na utakmici kada je bez zagrevanja ušao u igru. Pao je na desnu stranu zbog nagle promene pravca dok mu je stopalo bilo fiksirano za podlogu. Osetio je jak bol sa spoljne strane i kao da mu je nešto puklo u desnom kolenu. Kliničkim pregledom konstatovana je bolnost i otok u predelu glave lišnjače, bez bolova, otoka, znakova nestabilnosti skočnog zgloba i znakova lezije lišnjačnog živca. Radiografija desnog kolena je pokazala anterolateralno iščašenje gornjeg golenjačno-lišnjačnog zgloba, *Ogden* tip II. Pošto pokušaj ortopedске repozicije u opštoj anesteziji nije uspeo, načinjena je blago zakrivljena kožna incizija u predelu spoljne strane kolena i glave lišnjače i gornji golenjačno-lišnjačni zglob je transfixiran jednim zavrtnjem. Posle zatvaranja operativne rane, postavljen je natkoleni gips. Transfiksacioni zavrtnj je izvađen posle šest nedelja; tada je dozvoljen pun oslonac na nogu i započeo je fizikalni tretman. Na kontroli godinu dana kasnije imao je pun obim pokreta kolena, bez subjektivnih tegoba, i nastavio je sa aktivnim igranjem fudbala. Radiografski nalaz je bio uredan bez znakova artroze u gornjem golenjačno-lišnjačnom zglobu. **Zaključak.** Iščašenje gornjeg golenjačno-lišnjačnog zgloba može biti uzrok hroničnog bola u kolenu i stoga se mora uzeti u obzir prilikom postavljanja diferencijalne dijagnoze u slučaju bola u spoljašnjem delu kolena. Ključ za postavljanje tačne dijagnoze je tehnički korektna radiografija na kojoj se može zapaziti pomeranje glave lišnjače pri poređenju sa snimkom zdravog kolena. Ukoliko je ortopedska repozicija neuspešna, krvava repozicija i transfiksacija zavrtnjem omogućava dobar rezultat i brz povratak sportskim aktivnostima.

Ključne reči: Skočni zglob; Nestabilnost zgloba; Povrede skočnog zgloba + radiografija; Povrede skočnog zgloba + hirurgija; Odrasli; Muško; Sport; Fudbal; Znaci i simptomi; Dislokacija + radiografija; Diferencijalna dijagnoza; Ortopedske procedure

Abbreviations

PTFJ	– proximal tibiofibular joint
ORIF	– open reduction internal fixation
ROM	– range of motion
CT	– computed tomography
K-wires	– Kirschner wires

Introduction

Proximal tibiofibular joint (PTFJ) dislocation is a rare injury, typically seen in sports that require violent twisting motions of the flexed knee. It accounts for less than 1% of all knee injuries [1]. The elementary function of the PTFJ is the dissipation of torsional loads applied at the ankle, the dissipation of lateral tibial bending moments, and the transmission of axial loads in weight-bearing [2]. Dubreuil [3] and Malgaigne [4] reported the first cases. In 1925, Lyle [5] collected 39 cases from the literature and two from his own practice, and established the first classification of those injuries, which was subsequently modified by Harrison and Hindenach [6] in 1959. In 1974 Ogden [7] also collected 43 cases from the literature; his classification describes four types of traumatic PTFJ dislocations. In an anatomic and radiology study he divided the joint into a horizontal and an oblique type.

This injury could easily be missed on physical examination and plain X-rays. No major series have been reported in the literature. There are reports on individual cases treated differently: non-operatively, with closed reduction and immobilization [8–10] or open reposition and transfixation with Kirschner wires (K-wires) or screws [11,12]. In case of late diagnosis, when reduction was not possible, the fibular head resection was made [9,13] arthrodesis of the upper tibiofibular joint [5,7], or reconstruction of the tibiofibular joint with femoral biceps muscle tendon [14,15] or hamstring graft [16].

The aim of this paper is to present a rare injury, isolated proximal tibiofibular joint dislocation, successfully treated by open reduction internal fixation (ORIF) and temporary joint trans-fixation with a screw.

Case Report

A 23-year-old male soccer player was injured when he entered the game without previous warming-up. When he suddenly changed the direction, while his foot was fixed to the ground, he fell on the right side. He felt severe pain on the lateral side and had a sensation as if something had snapped in his knee. During physical examination he felt pain. There was swelling at the fibular head. There was no pain, swelling or signs of instability of the ankle joint, and no signs of fibular nerve palsy. Knee radiography showed anterolateral dislocation of PTFJ, Ogden type II (figures 1 and 2). Computed tomography scan (CT) confirmed the diagnosis (Figure 3). Since closed reduction in general anaesthesia

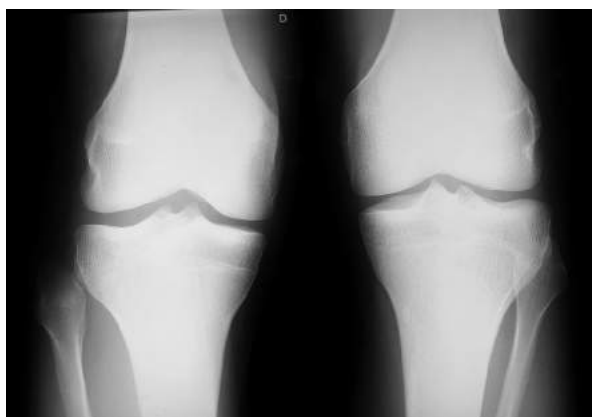


Fig. 1. AP radiograph of both knees indicate the right anterolateral proximal tibiofibular joint dislocation, Ogden type II.

Slika 1. AP rendgenski snimak oba kolena je ukazao na anterolateralno iščašenje desnog golenjačno-lisnjačnog zgloba, Ogden tip II.

failed, ORIF was performed. A slightly curved skin incision was made on the lateral side of the knee at fibular head, and the fibular nerve was identified. After the fibular head repositioning, the PTFJ was transfixed with one screw (Figure 4), the bleeding was controlled and the wound was closed in layers. The above-the-knee plaster cast was applied. After six weeks, the screw was extracted, full weight bearing was allowed and physical therapy started. Four months after the injury, the patient was back to his sports activities. On the follow-up one year later he had the full knee range of motion, he did not complain and continued with his active soccer playing. On X-ray examination there were no signs of PTFJ arthrosis.

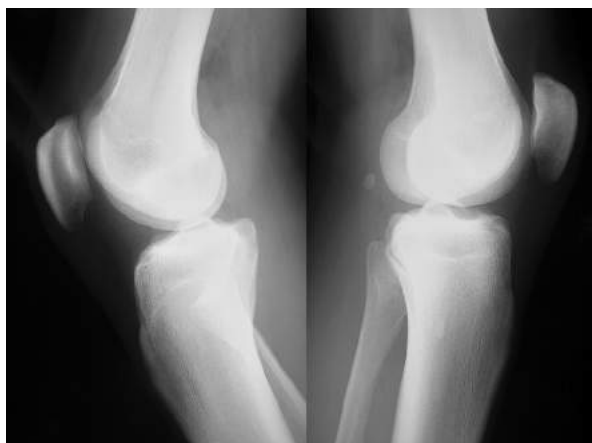


Fig. 2. Profile radiograph of both knees showed the vertical type of proximal tibiofibular joint with the angle of 45 degrees

Slika 2. Profilni rendgenski snimak oba kolena je ukazao na vertikalni tip gornjeg golenjačno-lisnjačnog zgloba sa uglom od 45 stepeni

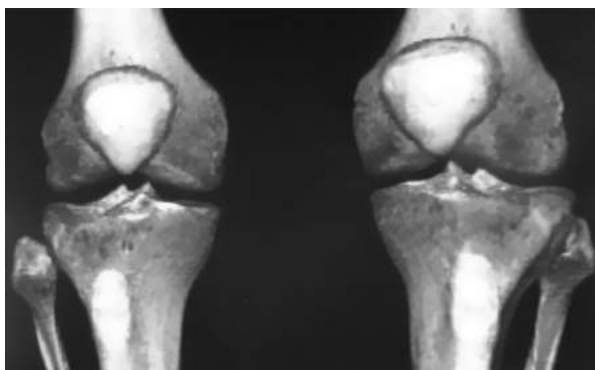


Fig. 3. Comparative CT scan of both proximal tibiofibular joints confirmed the clinical and radiographic findings

Slika 3. Usporedni CT snimak oba gornja golenjačno-lisnjačna zgloba je potvrdio klinički i radiografski nalaz

Discussion

PTFJ is a synovial joint of lateral tibial condyle and fibular head, with great morphological diversity [17]. In 10-60% of the whole population there is a communication between the knee joint and PTFJ [18]. In such cases the PTFJ must be considered as the fourth knee department. Generally, the PTFJ is a stable joint because of bony congruency, muscle and ligament support and protected position [19]. The joint capsule is thicker at the front side, reinforced with the upper-front tibiofibular ligament and tendon extension of biceps femoral muscle. The additional stabilizers are the collateral lateral ligament, biceps femoris tendon, and ligaments of posterolateral corner [20].

There are significant anatomical variations in the shape and inclination of the upper tibiofibular



Fig. 4. Profile and AP postoperative radiograph of the right knee after the repositioning of the proximal tibiofibular joint and transfixation with screw

Slika 4. Profilni i AP postoperativni rendgenski snimak desnog kolena posle repozicije gornjeg golenjačno-lisnjačna zgloba i transfiksacije zavrtnjem

joint [21]. Ogden [2] divided it into an oblique and a horizontal type. The horizontal configuration is defined as less than 20° of inclination of joint surface in relation to the horizontal plane. This variation has more rotational mobility and is more resistant to rotational forces due to the bigger and rounded joint surface, and its position is behind the prominent lateral tibial condyle. The oblique configuration is defined as more than 20° inclination of joint surface in relation to the horizontal plane. This variation has less rotational mobility and is more sensitive to rotational forces due to the smaller joint surface [21]. In our case there was an oblique joint type with the angle of 45°.

Traumatic PTFJ dislocation is mostly seen in males between 17-30 years of age, rarely in females [16]. The elementary function of PTFJ is the dissipation of torsional loads applied at the ankle, the dissipation of lateral tibial bending moments, and the transmission of axial loads in weight-bearing [2]. The rotational movements of PTFJ happen during the ankle movements, while the knee flexion fibular head moves forward [2,22]. In the extended knee, the fibular head goes backward, pulled by collateral lateral ligament and femoral biceps tendon. The ligament reinforcement produces stability in the extended knee, so the injuries of this joint generally occur during knee flexion. Our patient sustained injury by the mechanism of knee torsion during soccer game. According to the literature, a traumatic dislocation of PTFJ most frequently occurs during playing soccer [23], rarely volleyball [16], skiing [23], basketball [24], trampolining jumping [25], or it results from high-energy trauma as usually seen in polytraumatized patients [26], while it is an extremely rare traumatic dislocation as a result of congenital connective tissue weakness [27].

Ogden [7] divided PTFJ dislocations into four types: subluxation (Type I) is an excessive anterior-posterior motion without dislocation, as usually seen in adolescents with lax joints. Anterolateral dislocation (Type II) is the most frequent injury, accounting for 85% of all PTFJ dislocations [9]; it is caused by a sudden internal rotation-plantar flexion of the foot associated with external rotation and knee flexion [8]. This rough rotational motion and simultaneous knee flexion results in joint separation and ligaments tear. Type III is posteromedial dislocation, it occurs in 10% of PTFJ dislocations, and is often seen as a result of direct hit to fibular head (car bump, pinch on the fence while riding) [28]. Type IV is upper dislocation, it represents 2% of all PTFJ dislocations, and is usually seen in high-energy injuries, often associated with fractures of tibia, fibular head, upper dislocation of lateral malleolus and the tear of interosseus membrane [29].

A patient with the PTFJ dislocation presents with pain, swelling and asymmetry of lateral side of the knee, while the knee joint is without swelling

and the range of motion (ROM) is not limited. It is very important to examine the fibular nerve function, and look for the presence of swelling of the ankle. Anterolateral PTFJ dislocation could imitate partial lateral collateral ligament tear, meniscal cyst or lateral meniscal tear, and it can be overlooked initially; however, the symptoms differ, there is no knee joint effusion, no atrophy of quadriceps femoris muscle, and occasional blockades are uncharacteristic, short lasting and they pass spontaneously. Falkenberg and all [9] presented a case report of a soccer player who had undergone five surgeries in two and a half years. He was even referred to a psychiatrist. Both menisci were excised, as well as a part of Hoffa fat, synovia and granulomas induced by sutures. Finally, the correct diagnosis of PTFJ dislocation was established, and because fibular head was anteriorly dislocated, the fibular head resection was performed and the symptoms disappeared. Since PTFJ dislocation can cause chronic lateral knee pain, it must be taken into consideration when making its differential diagnosis. The key for making the proper diagnosis is the technically correct X-ray of the injured knee compared with the opposite one, showing the move of fibular head [30]. Since this injury is rare, most of the examiners decide to perform bilateral computed tomography scan of the upper tibiofibular joint in order to verify this finding. Transitory peroneal nerve palsy is usually seen in Types II, III and IV [30].

In case of acute PTFJ dislocation, the first choice method is closed reduction in sedation or general anesthesia, whose success depends on the good knowledge of the mechanism of dislocation. The reduction is performed while the knee is flexed (relaxed tendon of femoral biceps muscle and lateral collateral ligament), the foot is in eversion and dorsiflexion (relaxed muscles of the anterolateral compartment and interosseal membrane), and the fibula is in external rotation, with the direct front-to-back pressure on the fibular head,

which clicks back into the place. After the successful repositioning, the above-the-knee plaster cast is applied for 3-6 weeks, and then functional rehabilitation follows [19].

If orthopaedic reduction fails, as it was in our case, ORIF will be performed, prior to which the fibular nerve has to be identified and mobilized. While the knee is flexed and the foot bent, the fibular head is put back in place by manual pressure. If it is not possible to perform the reduction, the next step is resection of the origin of the extensor digitorum longus muscle off the fibular head, which makes the reduction easier. After the reduction is done, a joint capsule has to be reconstructed, and then the fibular head is to be transfixed temporarily with a screw or K-wires [12]. After six weeks of immobilization, the extraction of the transfixed screw and a physical therapy [31], our patient returned to soccer playing without any limitations.

Late diagnosis of PTFJ dislocation leads to persistent pain and often to fibular nerve palsy. Closed reduction is mostly impossible, so radical methods are performed, such as open reduction with the fibular head resection [19], arthrodesis of PTFJ with fibular body osteotomy to avoid pressure on the ankle joint [13], or joint reconstruction with femoral biceps tendon [14,15] or hamstrings tendons grafts [16].

Conclusion

Since chronic knee pain could be caused by proximal tibiofibular joint dislocation, it should be considered in differential diagnosis of chronic lateral knee pain. A technically correct X-ray of the injured knee compared with the opposite one showing the move of fibular head is the key for the accurate diagnosis. In cases where closed reduction fails, open reduction internal fixation and transfixation with a screw provide good results and prompt return to sports activities.

References

1. Harvey GP, Woods GW. Anterolateral dislocation of the proximal tibiofibular joint: case report and literature review. *Today's OR Nurse*. 1992;14:23-7.
2. Ogden JA. The anatomy and function of the proximal tibiofibular joint. *Clin Orthop Relat Res*. 1974;101:192-7.
3. Dubreuil A. Luxation de la tête du péroné. *J Soc Méd Pract Montpellier* 1844;9:112.
4. Malgaigne JF. *Traité des fractures et des luxations*. Paris: Baillière; 1855.
5. Lyle, HHM. Traumatic luxation of the head of the fibula. *Ann Surg* 1925;82:635-9.
6. Harrisson R, Hindenach JCR. Dislocation of the upper end of the fibula. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1959;41:114-20.
7. Ogden J. Subluxation and dislocation of the proximal tibiofibular joint. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1974;56:145-54.
8. Laing AJ, Lenahan B, Ali A, Prasad CVR. Isolated dislocation of the proximal tibiofibular joint in a long jumper. *Br J Sports Med*. 2003;37:366-7.
9. Falkenberg P, Nygaard H. Isolated anterior dislocation of the proximal tibiofibular joint. *J Bone Joint Surg (Br)*. 1983;65:310-1.
10. Arziman I, Katırcı Y, Bilgiç S, Tuncer SK. Isolated dislocation of the head of the fibula. *J Clin Anal Med*. 2011;2:99-100.
11. Parkes JC, Zelko RR. Isolated acute dislocation of the proximal tibiofibular joint. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1973;55:177-80.
12. Van den Bekerom MPJ, Weir A, Van der Flier RE. Surgical stabilisation of the proximal tibiofibular joint using temporary fixation. *Acta Orthop Belg* 2004;70:604-8.
13. Sekiya JK, Kuhn JE. Instability of the proximal tibiofibular joint. *J Am Acad Orthop Surg*. 2003;11:120-8.
14. Weinert CR, Raczka R. Recurrent dislocation of the superior tibiofibular joint. Surgical stabilization by ligament reconstruction. *J Bone Joint Surg (Am)*. 1986;68:126-8.
15. Tanner SM, Brinks KF. Reconstruction of the proximal tibiofibular joint: a case report. *Clin J Sport Med*. 2007;17:75-7.

16. Horst PK, LaPrade RF. Anatomic reconstruction of the chronic symptomatic anterolateral proximal tibiofibular joint instability. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2010;18:1452-5.
 17. Eichenblat M, Nathan H. The proximal tibiofibular joint: an anatomical study with clinical and pathological considerations. *Int Orthop.* 1983;7:31-9.
 18. Bozkurt M, Yilmaz E, Atlihan D, Tekdemir I, Havitcioglu H, Gunal I. The proximal tibiofibular joint: an anatomic study. *Clin Orthop Relat Res.* 2003;406:136-40.
 19. Aladin A, Lam KS, Szypryt EP. The importance of early diagnosis in the management of proximal tibiofibular dislocation: a 9 and 5 year follow-up of a bilateral case. *Knee* 2002;9:233-6.
 20. Ellis C. A case of isolated proximal tibiofibular joint dislocation while snowboarding. *Emerg Med J.* 2003;20:563-4.
 21. Espregueira-Mendes JD, Vieira da Silva M. Anatomy of the proximal tibiofibular joint *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2006;14:241-9.
 22. Luscombe KL, Maffuli N. Stabilization of the superior tibiofibular joint. *Tech Knee Surg.* 2005;4:126-30.
 23. Turco VJ, Spinella AJ. Anterolateral dislocation of the head of the fibula in sports. *Am J Sports Med.* 1985;13:209-15.
 24. Robinson Y, Reinke M, Heyde CE, Ertel W, Oberholzer A. Traumatic proximal tibiofibular joint dislocation treated by open reduction and temporary fixation: a case report. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2007;15:199-201.
 25. Goldstein Y, Gold A, Chechik O, Drexler M. Dislocation of the proximal tibiofibular joint: a rare sports-related injury. *IMAJ* 2011;13:62-3.
 26. Ares O, Conesa X, Seijas R, Carrera L. Proximal tibiofibular dislocation associated with fracture of the tibia: a case report. *Cases Journal* 2009;2:196. Available from: <http://www.casesjournal.com/content/2/1/196>
 27. Klaunick G. Recurrent idiopathic anterolateral dislocation of the proximal tibiofibular joint: case report and literature review. *J Pediatr Orthop B.* 2010;19:409-14.
 28. Horan J, Quin G. Proximal tibiofibular dislocation. *Emerg Med J.* 2006;23:33-4.
 29. Andersen K, Lind T. Simultaneous fracture of the ankle and disruption of the superior tibiofibular joint: a case report. *Acta Orthop Scand.* 1991;62:399-400.
 30. Capps GW, Hayes CW. Easily missed injuries around the knee. *Radiographics* 1994;14:1191-210.
 31. Savić K. Kineziterapija: jedan od najvažnijih aspekata medicinske rehabilitacije. *Med Pregl.* 2005;58:553-7.
- Rad je primljen 18. III 2013.
Recenziran 28. V 2013.
Prihvaćen za štampu 30. VIII 2013.
BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:387-391.

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Novi Sad
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Centar za sudsku medicinu, toksikologiju i molekularnu genetiku

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 340.66:616-001.8
 UDK 616.89-008.441.44:340.66
 DOI: 10.2298/MPNS1310392R

UBISTVO ILI SAMOUBISTVO ZADAVLJENJEM – PRIKAZ SLUČAJA

HOMICIDE OR SUICIDE BY STRANGULATION – CASE REPORT

Radosav RADOSAVKIĆ, Dušan VAPA i Vladimir PILIJA

Sažetak

Uvod. Zadavljenje predstavlja nasilno mehaničko udušenje usled stezanja vrata omčom, pri čemu omču zateže aktivno živa ili pasivno mrtva sila. Mehanizam nastanka smrti je najčešće cerebralna hipoksija izazvana zatvaranjem krvnih sudova koji ishranjuju mozak, ali smrt može nastati i usled zatvaranja otvora grkljana i dušnika ili podražaja gornjeg grkljanskog živca. **Prikaz slučaja.** Žena stara 81 godinu pronađena je u kući ležeći poprečno na kauču. Oko vrata pokojne dvostruko je bio obmotan frotirski kajiš od bade mantila, sa čvorom vezanim na zadnjoj strani vrata. Na koži lica bila je izražena kongestija. U središnjem spratu vrata nađen je trag stezanja. Unutrašnjim pregledom nađeni su krvni podlivi u mekim tkivima vrata, bazi i vrhu jezika. **Zaključak.** U sudskomedicinskoj praksi ponekad je teško razrešiti dilemu da li se, u slučaju zadavljenja, radi o samoubistvu ili ubistvu. Potrebno je izvršiti detaljnu analizu svih dostupnih činjenica da bi se doneo valjan zaključak o poreklu smrti.

KLjučne reči: Ubistvo; Samoubistvo; Zadavljenje; Žensko; Stari, 80 i više godina; Forenzička patologija; Uzrok smrti; Autopsija

Uvod

Zadavljenje (*Strangulatio funalis*) predstavlja nasilno mehaničko udušenje koje nastaje stezanjem vrata omčom, pri čemu omču zateže aktivno živa ili pasivno mrtva sila. Način zatezanja omče ujedno predstavlja i osnovnu razliku između zadavljenja i vešanja, pri kojem omču zateže težina sopstvenog tela. Pod omčom se podrazumeva bilo koji mek ili polučvrst, trakast ili vrpčast materijal, koji se može omotati oko vrata i izvršiti pritisak stezanjem. Najčešće se pri tome upotrebljavaju kanap, žica, kaiš, električni kabl, razni delovi posteljine i odeće. Omča je najčešće otvorenog tipa, kada se stezanje vrši nabacivanjem omče na vrat i ukrštanjem slobodnih krajeva. U ređim slučajevima omča je zatvorena, a krajevi se, prilikom stezanja, vezuju u čvor [1].

Summary

Introduction. Ligature strangulation represents a violent mechanical asphyxiation caused by tightening a loop around the victim's neck, pulled either by an active or passive force. Mechanism of death is most often due to cerebral hypoxia caused by compression of blood vessels which feed the brain, but it can also occur either due to compression and closing the air passages or by stimulating the superior laryngeal nerve. **Case Report.** An 81-year-old woman was found in her home lying across the couch with a bathrobe belt tied around her neck and a knot at the back side. Body examination showed congestion of the face, conjunctival petechiae as well as a ligature mark in the middle of the neck. The internal examination revealed hematomas on the left side of the tongue, on its base and in the neck muscles on the left side. **Conclusion.** Thorough forensic expertise of a strangulation case includes the circumstances surrounding the death, detailed information of a crime scene and a complete autopsy report. The relevant pieces of information obtained from each of the investigation phase can be vital for making the right decision about the cause of death.

Key words: Homicide; Suicide; Asphyxia; Female; Aged, 80 and over; Forensic Pathology; Cause of Death; Autopsy

Mehanizam nastanka smrti kod zadavljenja, kao uostalom i kod drugih strangulacionih udušenja (asfiksija), jeste cerebralna hipoksija, izazvana pritiskom i okluzijom krvnih sudova koji ishranjuju mozak. To su pre svega unutrašnje karotidne arterije, vertebralne arterije, male kičmene arterije i anastomoze između grana spoljašnje karotidne arterije i potključne arterije. Osim toga, kod zadavljenja, smrt može nastupiti i usled zatvaranja otvora grkljana i dušnika ili zbog podražaja gornjeg grkljanskog živca, usled čega nastupa tzv. refleksna smrt zbog inhibicije srčane funkcije [2,3]. Razlog ovakve smrti leži u činjenici da je grkljan dobro inervisan motornim, senzitivnim i vegetativnim vlaknima X kranijalnog živca upravo preko gornjeg grkljanskog živca [4].

Cilj rada je da ukaže na važnost detaljnog sagledavanja sveukupnih činjenica radi donošenja valjanog zaključka o poreklu nasilne smrti.

Prikaz slučaja

Ženu staru 81 godinu, koja nije davala znakove života, komšija je pronašao u kući i pozvao hitnu pomoć. Prema heteroanamnestičkim podacima, osoba je bila srčani bolesnik, a u poslednje vreme bolovala je i od depresije. Takođe, žalila se na nepodnošljive bolove u donjoj vilici zbog neadekvatne proteze. Na dan smrti, tražila je, od žene koja joj je pomagala, da je okupa i presvuče.

Iz razgovora sa policijskim službenicima i lekarom hitne pomoći koji su izašli na lice mesta, saznalo se da je pokojna nađena u sobi, ležeći poprečno na kauču. Oko vrata pokojne dvostruko je bio obmotan frotirski kaiš od bademantila, sa čvorom vezanim na zadnjoj strani vrata (**Slika 1**). Lekar je zbog pokušaja reanimacije odvezao čvor omčice, tako da je telo na obdukciju dopremljeno sa omčom otvorenog tipa. Pokojna je, u trenutku dolaska lekara na lice mesta, bila bez svesti, disajnih pokreta i srčane radnje, nereaktivnih zenica. Lice je bilo modro, mrtvačke mrlje slabo izražene, a mrtvačka ukočenost se još nije u potpunosti razvila. U kući nije bilo znakova provale, a na stolu, pored kauča, nađeni su lančić, slušni aparat i zubna proteza.

Obdukcija je urađena sutradan. Spoljašnjim pregledom tela ustanovljeno je da je žena bila visine oko 155 cm, slabije razvijene koštano-mišićne građe. Postmortalne promene su bile dobro izražene. Na koži lica bila je izražena kongestija, sa tačkastim do sitnomrljastim krvarenjima, prečnika 1-2 mm. Tačkasta krvarenja su bila prisutna i na vežnjačama, obostrano. U središnjem spratu vrata nađen je diskretno izražen trag stezanja, u vidu meke i vlažne pruge, širine oko 3 cm (**Slika 2**). Pruga je bila vodoravno položena i obuhvatala je ceo obim vrata. Spoljašnjim pregledom pronađen je i jedan zelenkast krvni podliv ispod levog rebarnog luka, prečnika oko 3 cm.

Unutrašnjim pregledom, u predelu leve strane vrha jezika, nađen je jedan manji krvni podliv, promera 0,5 cm. Baza jezika je takođe bila krvlju podlivena (**Slika 3**). Preparisanjem kože i mišića vrata, ustanovljeno je da su površni mišići vrata, s leve strane u nivou grkljana, krvlju podliveni na površi-



Slika 1. Kaiš od bade-mantila oko vrata
Fig. 1. The bathrobe belt tied around her neck



Slika 2. Trag stazanja u srednjem delu vrata
Fig. 2. The ligature mark in the middle part of the neck

ni od oko 3 x 3 cm. Takođe, obostrano oko grkljana, nađeno je više manjih krvnih podliva, kao i jedan krvni podliv u levom režnju štitaste žlezde. Pregledom podjezične kosti i grkljanskih hrskavica, nisu nađeni prelomi. Unutrašnji nalaz je obuhvatao opšte tanatološke znake asfiksije, u vidu tačkastih krvarenja ispod pleure i epikarda, mnogokrvnost unutrašnjih organa i tečno stanje krvi. Od prpratnih oboljenja ustanovljena je aterosklerotska bolest srca sa umereno izraženom miofibrozom.

Diskusija

U sudskomedicinskoj praksi ponekad se srećemo sa slučajevima u kojima se od sudskomedicinskog veštaka zahteva da razreši dilemu, da li se radi o samoubistvu ili ubistvu. Ovaj zadatak je vrlo komplikovan i nezahvalan zato što počinioци ubistva često pokušavaju da prikuju zločin tako što će ga predstaviti da izgleda kao samoubistvo, a s druge strane, i neki slučajevi samoubistva vrlo lako mogu navesti na pogrešan zaključak da se radi o ubistvu [5].

Zadavljenja su, najčešće, ubilačkog porekla. Zadesno zadavljenje se retko vidi i najčešće se doga-



Slika 3. Krvni podlivi baze jezika
Fig. 3. Hematomas of the base of the tongue

da kod dece tokom igre, ili kod odraslih prilikom obavljanja profesionalnih delatnosti ili određenih seksualnih aktivnosti. Samoubistvo zadavljenjem u praksi je takođe vrlo retko. Najčešće se izvodi tako što se omča čvrsto omota oko vrata i veže u čvor. Drugi način je da se omča više puta čvrsto omota oko vrata, ali bez vezivanja u čvor. Takođe, postoji i tzv. *tournoquet* način, koji podrazumeva svesno i namerno uvrtnje omče vezane u čvor pomoću provučene poluge (štap, šipka, palica, varjača) [5–7].

Spoljašnji nalaz na telu zadavljene osobe odgovara opštem nalazu kod drugih vidova mehaničkih udušenja. Lice je najčešće modro, podbulo, oči iskolačene, sa prisutnim tačkastim, ponekad i mrljastim krvarenjima u vežnjačama i koži lica, pre svega oko očiju.

Lokalni nalaz na vratu kod zadavljenja je relativno karakterističan i predstavljen je tragom stezanja na koži. Izgled traga stezanja je podlozan varijacijama, u zavisnosti od sredstva stezanja, pružanja otpora žrtve i snage napadača. Trag stezanja može biti nejasan i slabo vidljiv, u vidu žučkaste, mekane i vlažne pruge. To se najčešće viđa kod dece i slabijih odraslih, naročito ako je omča mekana (npr. peškir ili neki sličan materijal), ako je uklonjena vrlo brzo nakon smrti ili ukoliko se između kože vrata i omče nalaze umetnuti delovi odeće (kragna). Ukoliko je sredstvo stezanja tanko i čvrsto (npr. žica ili električni kabl), tada je trag stezanja dubok i jasno izražen, u vidu tamne, čvrste i suve brazde.

Diferencijalno-dijagnostički vrlo je važno razlikovati trag stezanja prilikom zadavljenja i vešanja. Tragovi se razlikuju i po izgledu i po položaju na vratu. Trag stezanja kod zadavljenja je najčešće svetlije prebojen, mek i vlažan, u vidu pruge, gotovo uvek je vodoravno položen, obuhvata čitav obim vrata, nalazi se u središnjem delu vrata, preko ili nešto ispod grlenog ispupčenja, i u svim delovima je iste dubine. Kod vešanja, trag stezanja je obično u vidu tamne, suve i čvrste brazde, položen je koso nagore od mesta luka prema mestu čvora omče, najčešće ne obuhvata ceo obim vrata, nalazi se uglavnom u gornjem delu vrata, iznad grlenog ispupčenja i nije iste dubine u svim delovima [1,2].

Da bi se utvrdilo da li je zadavljenje samoubilačkog ili ubilačkog porekla, mnoge okolnosti se moraju uzeti u obzir. To su pre svega okolnosti slučaja, lice mesta i obdukcioni nalaz.

Prema podacima iz literature, izražena kongestija i tačkasta krvarenja u koži lica, slabo izraženi ili potpuno odsutni krvni podlivi mekotkivnih struktura vrata i više od jednog traga stezanja na vratu ukazuju na samoubistvo. Kod ubistva gotovo nikad se ne nalazi više od jednog traga stezanja. Takođe, važan je položaj i broj čvorova omče. Kod samoubistva čvor je najčešće na prednjoj ili bočnoj

strani vrata, a kod ubistva na zadnjoj strani [8,9]. Najčešće se kod samoubistva nalazi samo jedan čvor omče, jer gubitak svesti nakon potpunog zatvaranja karotidnih arterija nastupa za svega 10–15 sekundi, te se smatra da osoba koja pokušava da izvrši samoubistvo nema vremena da napravi više od jednog čvora. Prelomi podjezične kosti i hrskavica grkljana retko se nalaze u slučajevima samoubistva, dok su kod ubistva znatno češći [2,10,11].

Podaci iz literature, kao i naše dosadašnje iskustvo, pokazuju da je potrebno obratiti pažnju i na mehaničke povrede na telu i odrediti da li se možda radi o tzv. odbrambenim povredama, koje se obično nalaze na unutrašnjim i zadnjim stranama podlaktica. Njihov nalaz ukazuje na primenu nasilja napadača i može da opredeli ka ubilačkom poreklu zadavljenja. Ipak, treba biti veoma pažljiv jer se takve povrede mogu naći i u slučaju samoubistva [12,13].

Na osnovu obdukcionog nalaza, u konkretnom slučaju, zaključeno je da se radi o nasilnoj smrti usled stezanja vrata omčom tj. usled zadavljenja. Međutim, bilo je potrebno odrediti poreklo nasilne smrti, odnosno dati odgovor na pitanje da li je ova smrt samoubilačkog ili ubilačkog porekla.

Prema dobijenim podacima o okolnostima slučaja i izgledu lica mesta, oko vrata pokojne nalazila se dvostruko omotana omča, sa krajevima vezanim u jedan čvor. Spoljašnjim pregledom leša, uočena je kongestija kože lica, sa tačkastim do sitno mrljastim krvarenjima. Pored toga, obostrano su nađena tačkasta krvarenja na vežnjačama. Unutrašnji obdukcioni nalaz pokazao je prisustvo slabije izraženih krvnih podliva jezika i mekotkivnih struktura vrata, pri čemu prelomi podjezične kosti i hrskavica grkljana nisu konstatovani. Iako se čvor omče nalazio sa zadnje strane vrata, što predstavlja znak koji je više karakterističan za ubilački nego samoubilački tip zadavljenja, ovaj nalaz nije bio dovoljan da bi se isključilo samoubilačko poreklo ove nasilne smrti. Na telu pokojne nisu pronađeni tragovi odbrambenih mehaničkih povreda, niti drugih povreda koje bi ukazivale na drugačiji mehanizam nastanka smrti.

Zaključak

Adekvatno izvršena sudskomedicinska ekspertiza slučajeva zadavljenja obuhvata upoznavanje sa okolnostima slučaja, podatke o licu mesta, kao i kompletan obdukcioni nalaz. Relevantne činjenice dobijene iz svake od navedenih faza istrage mogu biti od presudnog značaja za valjano donošenje zaključka o poreklu smrti. Nakon temeljnog analiziranja svih dostupnih podataka zaključeno je da se u konkretnom slučaju radi o samoubilačkom poreklu smrti.

Literatura

1. Tasić M, i saradnici. *Sudska medicina*. Novi Sad: Zmaj; 2007.
 2. DiMaio VJ, DiMaio D. Asphyxia. In: *Forensic Pathology*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2001. p. 225-77.
 3. Sauvageau A, Boghossian E. Classification of asphyxia: the need for standardization. *J Forensic Sci*. 2010;55:1259-67.
 4. Mitrović MS. Spoljašnja tupa povreda larinksa: prikaz dva slučaja. *Med Pregl*. 2007;60(9-10):489-92.
 5. Takač Š, Simić M, Petković S. Prikaz slučajeva sudsko-medicinske dileme samoubistva ili ubistva. *Med Forensis*. 2000;8:39-44.
 6. Deidiker R. Accidental ligature strangulation due to a roller-type massage device. *Am J Forensic Med Pathol*. 1999; 20:354-6.
 7. Azmak D. Asphyxial deaths: a retrospective study and review of the literature. *Am J Forensic Med Pathol*. 2006;27:134-44.
 8. Maxeiner H, Bockholdt B. Homicidal and suicidal ligature strangulation: a comparison of the post-mortem findings. *Forensic Sci Int*. 2003;137:60-6.
 9. Demirci S, Dogan K H, Erkol Z, Gunaydin G. Suicide ligature strangulation: three case reports. *Am J Forensic Med Pathol*. 2009;30(4):369-72.
 10. Spitz W, Spitz D. *Spitz and Fisfer's investigation of death*. Springfield: Charles C Thomas; 2006.
 11. Claydon SM. Suicidal strangulation by ligature: three case reports. *Med Sci Law*. 1990;30:221-4.
 12. Brunel C, Fermanian C, Durigon M, et al. Homicidal and suicidal sharp force fatalities: autopsy parameters in relation to the manner of death. *Forensic Sci Int*. 2010;198(1-3):150-4.
 13. Basappa HS, Harish S, Girish Chandra YP, Praveen S, Jayanth SH. Study of defence injuries in homicidal deaths: an autopsy study. *J Forensic Legal Med*. 2012;19(4):207-10.
- Rad je primljen 18. III 2013.
Recenziran 27. V 2013.
Prihvaćen za štampu 30. V 2013.
BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:392-395.

University of Novi Sad, Medical Faculty, Novi Sad¹
 Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia²
 Institute for Oncology of Vojvodina, Sremska Kamenica, Serbia³

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 616.127-079.4
 DOI: 10.2298/MPNS1310396I

MIOPERICARDITIS – DIAGNOSTIC DILEMMAS IN RELATION TO ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

MIOPERIKARDITIS – DIJAGNOSTIČKE DILEME U ODNOSU NA AKUTNI INFARKT MIOKARDA

Igor IVANOV^{1,2}, Jadranka DEJANOVIĆ^{1,2}, Olivera IVANOV³, Milovan PETROVIĆ^{1,2},
 Robert JUNG^{1,2} and Gordana PANIĆ^{1,2}

Summary

Introduction. Miopericarditis with clinical presentation of chest pain, electrocardiographic changes and positive cardio specific enzymes is often a differential diagnostic dilemma in relation to acute myocardial infarction. Literature data are very scarce and only case reports or small series of patients can be found in the literature so each case is a significant contribution to this issue. **Case report.** A 19-year-old patient was admitted to the intensive care unit, with chest pain, electrocardiographic signs of suspected myocardial lesion and highly positive cardio specific enzymes. Since echocardiography revealed segmental hypokinesia of the left ventricle, urgent coronary angiography was done, which diagnosed normal luminogram of coronary arteries. Having received the adequate therapy, the patient was subjectively asymptomatic, hemodynamically stable, sub-febrile at the beginning of hospitalization. Two weeks after admission, the patient was discharged in good condition with diagnosis of miopericarditis. **Conclusion.** This case shows that it is sometimes difficult to differentiate acute miopericarditis from acute myocardial infarction only according to anamnesis, clinical, electrocardiographic signs and echocardiography.

Key words: Myocarditis; Pericarditis; Myocardial Infarction; Diagnosis, Differential; Signs and Symptoms; Adult; Female; Diagnostic Tests, Routine

Introduction

Miopericarditis is often a differential diagnostic dilemma in relation to acute myocardial infarction. Represents inflammation of miopericard, and sometimes it can be a medical emergency with a need of prompt reaction [1]. Chest pain, changes in the electrocardiogram (ECG), positive cardio specific enzyme, and segmental hypokinesia on echocardiography make these two diseases difficult to be differentiated in the acute phase. Their treatment and prognosis, on the other hand, are significantly different and therefore, require a rapid diagnosis. After exclusion of acute myocardial infarction,

Sažetak

Uvod. Mioperikarditis sa kliničkom prezentacijom bolova u grudima, elektrokardiografskim promenama i pozitivnim kardiospecifičnim enzimima predstavlja često diferencijalno-dijagnostičku dilemu u odnosu na akutni infarkt miokarda. Postoje samo pojedinačni slučajevi, ili male serije bolesnika u literaturi, te je svaki slučaj značajan doprinos ovoj problematici. **Prikaz slučaja.** U radu smo prikazali 19-godišnjeg bolesnika koji je primljen u našu intenzivnu koronarnu jedinicu sa bolovima u grudima, elektrokardiografskim znacima suspektim na leziju miokarda i visokopozitivnim kardiospecifičnim enzimima. Zbog ehokardiografski registrovanih segmentnih ispada kinetike, urađena je hitna koronarografija kojom je nađen uredan luminogram epikardijalnih koronarnih krvnih sudova. Tokom dalje hospitalizacije, na primenjenu terapiju bolesnik je subjektivno bez tegoba, hemodinamički stabilan, subfebrilan prvih dana. Dve nedelje kasnije, otpušten je na kućno lečenje u dobrom opštem stanju. **Zaključak.** Ovaj slučaj ukazuje na potrebu evaluacije bolesnika sa bolovima u grudima, elektrokardiografskim znacima suspektim na infarkt miokarda i ehokardiografskim segmentnim ispadima kinetike i u smislu akutnog mioperikarditisa.

KLjučne reči: Miokarditis; Perikarditis; Infarkt miokarda; Diferencijalna dijagnoza; Simptomi i znaci; Odrasli; Žensko; Rutinski dijagnostički testovi

it is necessary to differentiate acute pericarditis from acute miopericarditis. The incidence of acute pericarditis is low, and the literature describes it in about 5% of patients who are admitted to the intensive care unit (ICU) because of chest pain [2]. The association of myocarditis and miopericarditis is 15% of all diagnosed acute pericarditis [3].

Case report

A male patient aged 19 with the diagnosis of acute coronary events was referred from the regional medical center to the tertiary health care hospital for possible urgent coronarography. The

Abbreviations

ECG	– electrocardiogram
ICU	– intensive care unit
ACE	– angiotensin-converting-enzyme

diagnosis was based on chest pain, evident highly elevated values of cardiac enzymes and signs of myocardial lesion on electrocardiogram.

The patient complained of prolonged retrosternal pain, which had occurred five and a half hours before the admission. The pains were initially less pronounced, but they intensified with the deeper breath, and then they increased and became independent of respiratory phase.

While being transported to our hospital, the patient received intramuscular injection of analgesics and the pain became less intense, and upon the admission, the patient complained only of chest pains of mild intensity. Due to the temperature going up to 39° C for five days prior to admission, the patient was given oral antibiotic therapy by the general practitioner. There were no risk factors for cardiovascular diseases.

On admission, the patient was conscious, communicative, oriented, afebrile, eupneic, with normal blood pressure (140/90 mmHg), rhythmic, normocardic (around 80/min), cardiacly compensated, without a clear pathologic precordial murmur. ECG recorded sinus rhythm, normogram, concave ST segment elevation V4-V6, negative T

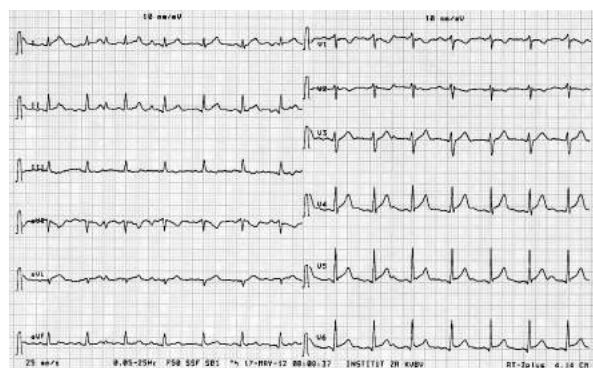


Fig. 1. ECG upon admission to the intensive care unit
Slika 1. EKG po prijemu u intenzivnu jedinicu

wave in DIII without arrhythmias and conduction disturbances (**Figure 1**).

Echocardiographic examination, which was done upon admission, revealed the normal sized left ventricle with akinesia in apex, apical lateral and apical septal with competent cardiac valve. There was separation of the pericardial leaflets registered only during systole in the projection of the right heart.

Table 1 shows high positive values of cardiac enzymes and laboratory signs of positive inflammatory syndrome.

In order to exclude non-specific ECG ST elevation of myocardial infarction, emergency coronary angiography was indicated and performed. There

Table 1. Dynamics of laboratory finding values during hospitalization

Tabela 1. Dinamika laboratorijskih nalaza tokom hospitalizacije

Variable <i>Varijabla</i>	Admission <i>Prijem</i>	8 hours upon admission <i>8h po prijemu</i>	6 th day <i>6. dan</i>	8 th day <i>8. dan</i>	13 th day <i>13. dan</i>	16 th day (discharge) <i>16. dan (otput)</i>	Referral values <i>Referentne vrednosti</i>
Leucocytes <i>Leukociti</i>	14.6	13.3	7.2	6.6	7.3	6.9	(3.7-10) x 10 ³ /L
Neutrophils <i>Neutrofili</i>	–	69.1	56.9	63	59.7	52.1	44-72 (%)
Hemoglobin <i>Hemoglobin</i>	137	142	145	141	139	147	120-170 (g/L)
CK	2939	2340	150	86	79	89	0-200 (U/L)
CK-MB	192	174	23	20	19	20	0-25 (U/L)
Troponin I	10.23	9.33	2.53	1.34	0.51	0.26	<0.01 (µg/L)
Fibrinogen	6.1	5.5	4.6	–	3.0	2.2	2.2-4.9 (g/L)
SE	–	55	75	20	28	22	
CRP	76.4	71	30.2	9.5	1.6	1.6	0-5 (mg/L)
Urea	3.3	2.7	4.8	5.2	4.7	5.0	2.5-7.5 (mmol/L)
Creatinine <i>Kreatinin</i>	88	92	107	98	98	104	65-120 (µmol/L)
Sodium <i>Natrijum</i>	142	142	145	143	142	143	139-152 (mmol/L)
Potassium <i>Kalijum</i>	3.5	4.3	5.4	5.1	4.3	4.3	3.5-5.1 (mmol/L)
AST	147	149	42	37	30	30	0-40 (U/L)
ALT	39	42	48	53	45	43	0-40 (U/L)
D-dimer				849			

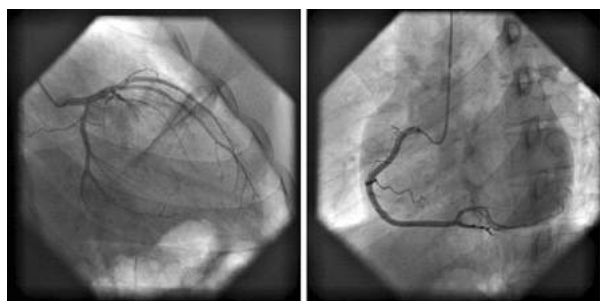


Fig. 2. Selective coronary artery (left and right)
Slika 2. Selektivna leva i desna koronarna arterija

was normal luminogram of epicardial coronary blood vessels (**Figure 2**).

Ventriculography verified the normal size of the left ventricle with preserved kinetics of all segments, ejection fraction 65% and the competent mitral valve.

Throughout the stay in the intensive care unit, the patient was without subjective symptoms, cardiacly compensated, with rhythmic and hemodynamic stability and normal blood pressure and without fever. Because of temperature and positive inflammatory syndrome, parenteral antibiotic therapy was induced.

Echocardiography, repeated a day after admission, showed the normal dimensions of the left and right heart, ejection fraction 55%, with the discrete hypokinesia of apical anterior segment, preserved left ventricular diastolic function. No fluid was found in the pericardium. Being in good general condition, the patient was transferred from the intensive care unit to the ward for further monitoring and treatment.

During hospitalization, blood and urine cultures as well as throat and nose swabs were analyzed. Biological and serological analyses were also done. The patient was sub febrile, his temperature being up to 37.4° C on the first day at the ward. In addition to parenteral antibiotics (cephalosporin, ceftazidime), the treatment included oral non-steroidal anti-inflammatory, gastro protective therapy,

angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor at low doses and magnesium.

Control ultrasound examination, performed on the eighth day of hospitalization, revealed no changes in the findings present upon admission. Radiograph of the heart and lungs was without any pathological findings. Virological results are shown in **Table 2**.

Methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* was isolated in small numbers from nasal swabs. Throat swab was with normal flora, blood culture and urine culture were bacteriologically negative.

The results of immunological analysis indicated the increased values of circulating immune complexes - 235 (reference values for adults up to 160 Nm), discretely elevated serum C3 complement components - 1.73 (reference range 0.8-1.7g/l), while the value of C4 component of complement, and antinuclear antistreptolysin antibodies remained within reference values. Thyroid hormones were within normal ranges. 24-hour Holter ECG did not register arrhythmias and conduction disorders with the presence of negative T waves in leads V3 and V5.

Having received the antibiotic and symptomatic therapy, the patient was without any problems, with rhythmic and hemodynamic stability, normotensive, without fever during the further course of hospitalization. Gradually, there was normalization of initially elevated values of cardiac enzymes and inflammatory parameters.

On the sixteenth day of hospitalization the patient was discharged for further outpatient treatment. The ECG before discharge showed diffuse negative T waves (**Figure 2**).

The outpatient therapy included low-dose ACE inhibitors, magnesium and vitamin therapy with minor physical activity until the first cardiological check-up after one month.

Discussion

The characteristics of pain in acute miopericarditis are such that the pain increases with deep breath

Table 2. Results of virological analyses

Table 2. Rezultati virusoloških analiza

Immunoenzyme test (ELISA)/Imunoenzimski test (ELISA)				
Antibodies/Antitela	Result/Rezultat	Reference values/Referentne vrednosti		
		Negative/Negativan	Borderline/Graničan	Positive/Pozitivan
Adeno IgG	1.61	< 0.8	0.8-1.1	> 1.1
Adeno IgM	< 0.8	< 0.8	0.8-1.1	> 1.1
Influenza A IgA	< 10 U/ml	< 10	10-15	> 15
Influenza A IgG	< 10 U/ml	< 10	10-15	> 15
Influenza B IgA	< 10 U/ml	< 10	10-15	> 15
Influenza B IgG	< 10 U/ml	< 10	10-15	> 15
Coxsackie B IgG	< 80 IU/ml	< 80	80-100	> 100
Coxsackie B IgM	< 0.9 U/ml	< 0.9	0.9-1.0	> 1.0
Real-time PCR				
Cytomegalo virus		Negative/Negativan		

and coughing, in reclining position, and it is relieved when the patient sits down and leans forward. Typically, the pain spreads to the trapezius and scapular region. Contrary to this, acute myocardial pain is constant, with the most common propagation in the left arm and hand. However, the pain in myocarditis is rare, occurring only in 35%, and it is probably one of the reasons for its low incidence in the ICU [4].

A history of recent appearance of temperature may help in differential diagnosis, although it is shown that it occurs only in 21% of pericarditis, while flu-like symptoms are present in about 50% of patients with myocarditis [3]. In addition, we must not forget the role of inflammation in the etiology of acute myocardial infarction.

Electrocardiographic changes in acute pericarditis occur in 60% of patients and have typical evolution [5]. It should be noted that ST elevation in acute pericarditis is more commonly associated with myocarditis, and it is recorded in as many as 90% of cases [4].

It is difficult to exclude acute myocardial infarction in the acute phase, without any knowledge of changes in the ECG.

Troponin I is not present in the pericardium, but even so, literature data show that it is elevated in acute pericarditis in about 32-49% of cases [6]. Unlike acute myocardial infarction, elevated levels of troponin I in myocarditis are associated with poor prognosis [4]. In our case, significantly higher values of cardiac enzymes were recorded immediately upon admission with the highest elevation of creatine phosphokinase, which was partially the result of given intramuscular injection.

Due to the prevalence of echocardiography, especially in tertiary health institutions, it is an indispensable method for diagnosis of miopericarditis. This method is significant for registration of pericardial effusion, cardiac tamponade and myocardial function of the left and right ventricles. In coronary disease, a visible abnormality of kinetics occurs only when it has affected about 5% of myocardial mass and wall thickness of 20% [7]. The presence of segmental kinetics failure that occurs with miopericarditis is a great diagnostic problem.

One way of exclusion or confirmation of acute myocardial infarction is coronary angiography. It is shown that up to 78% of patients with acute chest pain and normal coronary arteries had focal or diffuse signs of myocarditis in imaging tests [8].

Imazio and colleagues compared the patients with acute pericarditis and miopericarditis and showed that the latter developed more often in younger males, who were more likely to have had recent febrile condition with gastrointestinal symptoms and/or with myalgia, and that the elevation of the ST segment was more frequent [3].

After initial evaluation in our case, we decided to perform coronary angiography for the sake of definitive exclusion of acute myocardial infarction. Chest pain, although initially amplified in a deep breath, was progressive in the further course.

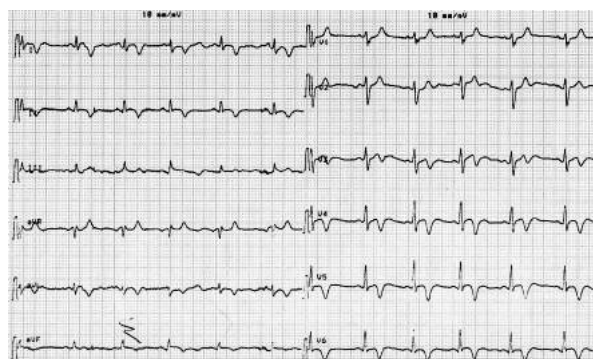


Fig. 2. ECG made before discharge shows diffuse negative T waves

Slika 2. EKG urađen pre otpusta registruje negativne T talase difuzno

The patient had only a minor chest pain on admission, which can partially be explained by the fact that he received analgesic therapy.

ECG registered non-specific changes, which were more indicative for miopericarditis due to the concavity of the ST segment elevation. Elevated cardio specific enzymes were correlated with recent disease, but we could not exclude the spontaneous recanalization, which can occur in acute myocardial infarction.

The most common etiology of pericarditis is viral infection and the systemic autoimmune diseases. In our case, although there was a clinically sub febrile temperature with positive laboratory findings for inflammatory syndromes, we did not confirm an acute viral infection. We isolated infection with methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus*, but in small numbers, probably due to the administration of previous antibiotic therapy. We have emphasized that it is difficult to prove that certain bacteria and viruses are the cause of the current acute miopericarditis on the basis of their positive findings.

Despite the presence of symptoms and signs of acute miopericarditis, the definitive diagnosis is made on endomyocardial biopsy or autopsy. According to the recommendations of the European Society of Cardiology there are only two indications that fall into Class I in myocardial biopsy and it is when there is suspicion of giant cell myocarditis and fulminant myocarditis [9]. Since in our case there was no suspicion of these types of myocarditis, and taking into account the invasiveness and potential complications of the biopsy, we did not perform the biopsy.

Conclusion

According to current literature data, there are many differential diagnostic issues related to acute miopericarditis. In the first place, acute myocardial infarction, which is therapeutically and prognostically significantly different from miopericarditis, should be excluded. Respecting the diagnostic algorithms, this can be achieved quickly and with reasonable certainty.

References

1. Sakač D, Kovačević D, Koračević G. Pericarditis and cardiac tamponade: urgent condition not only in cardiology. *Med Pregl* 2011;64(3-4):194-7.
2. Launbjerg J, Fruerguard P, Madsen JK, Mortensen LS, Hansen JF. Long-term risk of death, cardiac events and recurrent chest pain in patients with acute chest pain of different origin. *Cardiology*. 1996;87:60-6.
3. Imazio M, Cecchi E, Demichelis B, Chinaglia A, Ierna S, Demaria E, et al. Myopericarditis versus viral or idiopathic acute pericarditis. *Heart*. 2008;94:498-501.
4. Brandt RR, Filzmaier K, Hanrath P. Circulating cardiac troponin I in acute pericarditis. *Am J Cardiol* 2001;87:1326-8.
5. Freixa X. Evaluation, management, and treatment of acute myocarditis and pericarditis in the emergency department. *Emergencias*. 2010;22:301-6.
6. Sarda L, Colin P, Boccara F, Daou D, Lebtahi R, Faraggi M, et al. Myocarditis in patients with clinical presentation
Rad je primljen 26. VI 2013.
Recenziran 1. VII 2013.
Prihvaćen za štampu 24. VII 2013.
BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:396-400.
- of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:786-92.
7. Imazio M, Trinchera R. Clinical management of acute pericardial disease: a review of results and outcomes. *Ital Heart J*. 2004;5:803-17.
8. Ivanov I. Clinical importance of echocardiography in the evaluation of left ventricular function and detection of complications in patients with acute anterior wall myocardial infarction (dissertation). Belgrade: Medical Faculty; 2002.
9. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Fruscelli A, Jessup M, Kuhl U, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation*. 2007;116:2216-33.

Visoka medicinska škola strukovnih studija „Milutin Milanković”, Beograd¹
 Medicinski fakultet Kragujevac, Institut za fiziologiju²
 Clinic Vita Maxima, Beograd³
 Zavod za stomatologiju, Kragujevac⁴
 Dom zdravlja Mladenovac⁵

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 616.711-002.5-06-07/-08
 DOI: 10.2298/MPNS1310401D

TUBERKULOZNI SPONDILITIS KOMPLIKOVAN PRELOMOM PRŠLJENOVA, PARAPAREZOM I EMPIJEMOM PLEURE – PRIKAZ SLUČAJA

*TUBERCULOUS SPONDYLITIS OF VERTEBRA WITH FRACTURE, PARAPARESIS AND PLEURAL
 EMPYEMA COMPLICATIONS – CASE REPORT*

Radica DRAGOJLOVIĆ RUŽIČIĆ¹, Vladimir JAKOVLJEVIĆ², Vladimir ŽIVKOVIĆ²,
 Siniša VUJIĆ³, Pavle VARAGIĆ⁴ i Predrag NIKODIJEVIĆ⁵

Sažetak

Uvod. Tuberkulozu kičme izaziva *Mycobacterium tuberculosis* sa lokalizacijom u telu pršljena ili intervertebralnom disku. Dijagnoza često kasni zbog nespecifičnih tegoba i zanemarivanja prisutnosti tuberkuloze što dovodi do teških komplikacija. **Prikaz slučaja.** Prikazan je redak slučaj tuberkuloznog spondilitisa komplikovan frakturom kičmenih pršljenova, paraparezom donjih ekstremiteta i empijemom pleure. Lečenje antituberkuloznim lekovima kod pacijenta je započeto nakon preloma 10. i 11. grudnog pršljena. Terapija je dovela do delimičnog poboljšanja, a neurološki deficit se zadržao na nivou parapareze donjih ekstremiteta. U daljem toku zapaljenski proces je zahvatio plućnu maramicu. Sprovedena je antibiotska i antituberkulozna terapija, dok su pleuralne punkcije imale slab efekat. Operacija je urađena 20. decembra 2011. godine: *Thoracotomia lat. dex. Decortication pulmonum lat.dex.* Dvanaest meseci nakon operacije pacijent je bez subjektivnih tegoba. **Zaključak.** Tuberkulozni spondilitis se relativno često sreće u kliničkoj praksi. Rana dijagnoza i adekvatna terapija mogu sprečiti nastanak vrlo teških posledica.

Ključne reči. Spondilitis; Osteoartikularna tuberkuloza + komplikacije; Empijem pleure; Parapareza; Prelomi kosti; Kičmeni pršljenovi; Dijagnoza; Ishod lečenja; Muško; Stari

Summary

Introduction. Spine tuberculosis is caused by *Mycobacterium tuberculosis*. It is localized in the vertebral body or intervertebral disc. Its diagnosis is often delayed because of nonspecific symptoms and neglected presence of tuberculosis, which leads to serious complications. **Case Report.** This paper presents a case of tuberculous spondylitis, which was complicated with the fracture of vertebra, paraparesis of lower extremities and pleural empyema. The treatment with antituberculous drugs started after the fracture of 10th and 11th thoracic vertebrae. The therapy brought some improvement but paraparesis of lower extremities remained. In the further course of disease, inflammatory process affected the pleura. Antibiotic and antitubercular therapy with puncture of pleura were not very effective. Operation was performed on December 20th 2011: *Thoracotomia lat. dex. Decortication pulmonum lat.dex.* Seven months after surgery, the patient was without symptoms. **Conclusion.** Tuberculous spondylitis occurs relatively frequently in clinical practice. Early diagnosis and adequate therapy of this disease can prevent the occurrence of its serious complications.

Key words: Spondylitis; Tuberculosis, Osteoarticular + complications; Empyema, Pleural; Paraparesis; Fractures, Bone; Spine; Diagnosis; Treatment Outcome; Male; Aged

Uvod

Tuberkuloza (TBC) je zarazna bolest koju izaziva bakterija *Mycobacterium tuberculosis*. U humanoj patologiji uglavnom je uzrokuje humani tip bacila tuberkuloze koji zahvata pluća. Svake godine tuberkulozom se zarazi oko 9 miliona ljudi [1]. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz novembra 2011. godine, jedna trećina svetske populacije zaražena je bacilom tuberkuloze. Incidencija novih slučajeva u 2010. bila je 9,5 miliona, sa prevalencijom od 14 miliona slučajeva, najviše u regionu jugoistočne Azije. Približno 1,8

miliona ljudi umrlo je od TBC u 2010. godini, uglavnom u Africi [2].

U izveštaju o zaraznim bolestima Instituta za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović-Batut” prema podacima za 2011. objavljena je stopa incidencije za tuberkulozu u Srbiji od 19,03 na 100 000 stanovnika (stopa ispod 25/100 000) [3]. Danas je Srbija svrstana u zemlje sa srednje niskim intenzitetom TBC incidencije [4]. U Srbiji u periodu od januara 1993. do 2007. godine, prema godišnjim izveštajima Instituta za plućne bolesti i TBC u Beogradu (nacionalna referentna ustanova) i Centralnog registra za tuberkulozu, ukupna stopa incidencije TBC pokazala je neznatnu tendenciju

Skraćenice

TBC	– tuberkuloza (<i>tuberculosis</i>)
MRI	– <i>Magnetic resonance imaging</i>
SZO	– Svetska zdravstvena organizacija
IOHB	– Institut za ortopedsko-hirurške bolesti
ATL	– antituberkulozni lekovi
Rtg	– rendgen

opadanja, dok je uočen značajan porast stope incidencije vanplućne TBC. Ukupno 2 858 bolesnika (novodijagnostikovani i 10% recidiva) dalo je prosečnu stopu incidencije od 2,51/100 000 stanovnika, sa godišnjim porastom od 8,9%. Najčešće su bile zahvaćeni limfni čvorovi (48,5%), urogenitalni organi (20,5%), pleura (12%) i koštanozglobni sistem (10,3%) [5].

Koštanozglobna tuberkuloza nastaje rasejavanjem bacila *M. tuberculosis* putem krvi ili limfe. Najčešće su zahvaćeni delovi koštanozglobnog sistema koji trpe najveće opterećenje: kod 50% bolesnika u pitanju je kičmeni stub, potom kuk, koleno, rame i skočni zglob, a ređe lakat i ručni zglob [6]. Tuberkulozni spondilitis čini 40–50% koštane tuberkuloze, 1–3% od ukupnog broja registrovanih tuberkuloza [7]. Kod oko 70% pacijenata sa TBC spondilitisom (Potova bolest) zahvaćena su dva kičmena pršljena, a u 20% slučajeva tri i više pršljenova. Tuberkulozni spondilitis počinje na prednjim ivicama pršljena i intervertebralnom disku, dovodi do suženja intervertebralnog prostora, destrukcije i kolapsa pršljenskog tela, usled čega dolazi do neuroloških ispada i kifoze. Mogu da nastanu hladni paravertebralni apscesi koji dovode do diseminacije procesa [8,9]. U referentnim radovima opisani su slučajevi TB spondilitisa komplikovani subduralnim apscesom, sa neurološkim komplikacijama, paraplegijom, razvojem kifoze i pleuritisa [10,11].

U ovom slučaju prikazan je pacijent sa kasno dijagnostikovanim TBC spondilitisom uz više teških komplikacija.

Prikaz slučaja

Pacijent, 79 godina, iz Čačka, od septembra 2006. lečen je od bolnog lumbalnog sindroma do 8. februara 2007. kada je primljen na Neurološko odeljenje Zdravstvenog centra Čačak zbog nemogućnosti hoda. Magnetno-rezonantni nalaz (MRI) grudne



Slika 1. Magnetnorezonantni pregled kičme TX, XI
Fig. 1. *Magnetic resonance imaging of spine TX, XI*



Slika 2. Magnetnorezonantni MR pregled kičme TX, XI
Fig. 2. *Magnetic resonance imaging of spine TX, XI*

kičme ukazao je na: *spondilodiscitis acuta* X i XI torakalnog pršljena sa frakturama tela i intraspinalnom propagacijom koštanog detritusa (**Slika 1**). Premešten je u Institut za ortopedsko-hirurške bolesti (IOHB) „Banjica” gde je postavljena Dg: *Spondilodiscitis* TX, XI, *Paraparesis ext. inf.* (*M. Poth*). Uključeni su antituberkulozni lekovi (ATL) od 19. februara 2007. godine: pzonijazid 300 mg, etambutol 1200 mg, rifamor 600 mg, pirazinamid 2000 mg dnevno. Na kontrolnom pregledu aprila 2007. uočeno je poboljšanje neurološkog nalaza na donjim ekstremitetima, sedimentacija 16 mm/h, aplikovan je gipsani mider. Antituberkulozne lekove je uzimao do kraja 2007. godine (ukupno 10,5 meseci). Julu 2007. sedimentacija je iznosila 24 mm/h, započet je hod u „pilot liftu”. U novembru 2007. skinuta je gipsana imobilizacija, postavljena ortoza, sedimentacija je 8 mm/h. Subjektivno je bio bez tegoba do septembra 2008. kada se javio bol u leđima i povišena temperatura (do 37,6° C). U IOHB „Banjica”: kontrolna sedimentacija 74 mm/h. MRI torakalne kičme pokazuje: izmenjene strukture tela X i XI pršljena, paravertebralno sa desne strane i prevertebralno u visini X i XI kičmenog pršljena apscesne kolekcije, diskretna kolekcija sa



Slika 3. Radiografija pluća
Fig. 3. *The chest radiograph*

leve strane (**Slika 2**). Uključeni su ATL – izonijazid, etambutol, rifamor sledećih 8 meseci. Maja 2009. godine završena je terapija.

Novembra 2010. lečen je pod Dg: *Bronchopneumonia bilis*, garamicinom 120 mg dnevno. U toku terapije imao je jako gušenje, rendgenski pregled pluća (**Slika 3**) ukazao je na *Effusio pleurae lat. dex.* Primljen je na Grudno odeljenje Zdravstvenog centra Čačak, sedimentacija 82 mm/h, leukociti 24,9, C-reaktivni protein 104,9 mg/l. Nalaz bronhoskopije: desni gornji bronh je stenoziran zadnjim zidom ali je prohodan. Stenozirano je ušće bronha za srednji režanj, a bronh za apikomedijalni segment gornjeg reznja potpuno je opstruiran. Bronhijalni aspirat bakteriološki, mikološki i na acidorezistentan bacil je direktno negativan, naknadno nalaz sa Levenštajnovne podloge negativan. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša: desno dominira masivan pleuralni izliv koji se prebacuje preko plućnog vrha, na nižim preseccima zalazi medijalno-medijastinalno. Rađene su pleuralne punkcije i sprovedena je antibiotska terapija. Zbog jatrogenog pneumotoraksa krajem decembra 2010. godine premešten je na Odeljenje grudne hirurgije Kliničkog centra Kragujevac gde je aktivnom aspiracijom postignuta potpuna reekspanzija desnog plućnog krila, a zatim je otpušten na kućno lečenje. Kontrola kod pneumoftiziologa obavljena je 14. januara 2011. godine (Antituberkulozni dispanzer Čačak); Dg: *Hidropneumotorax partialis*; u terapiju su uvedeni ATL: izonijazid, etambutol, rifamor, pirazinamid, Streptomycin amp. 1,0 na 24 h im u kućnim uslovima. Nalazi sputuma, bronhoaspirata i plućnog punktata sa Levenštajnovne podloge bili su negativni. Nakon mesec dana terapije primljen je na Grudno odeljenje Zdravstvenog centra Čačak; sedimentacija 80 mm/h, C-reaktivni protein 144,9 mg/l, rendgenski nalaz pluća – pleuralni izliv desno. Intenzivna antibiotska terapija i pleuralne punkcije nisu dovele do regresije, C-reaktivni protein 90 mm/h. Lečenje je nastavljeno u Institutu za plućne bolesti i TBC Beograd 27. aprila 2011. godine. Kompjuterizovana tomografija grudnog koša pokazala je: u desnom pleuralnom prostoru ograničenu kolekciju homogenog izgleda, denziteta gušće tečnosti, omeđenu zadebljalom kapsulom. Nakon pleuralnih punkcija i antibiotske terapije, kontrolni RTG nalazi pluća ukazivali su na regresiju inkapsuliranog izliva. Operativno lečenje nije sprovedeno zbog godina života i bolesti srca (*Angina pectoris*). Otpušten je krajem maja i od juna do septembra, jedanput nedeljno, ambulantno, rađena je pleuralna punkcija u Kliničkom centru Srbije. Početkom decembra, zbog gušenja, zadržan je na bolničkom lečenju. Nakon kliničke obrade, postavljene su Dg: *Empyema pleurae lat. dex. Pleuritis chronica. Granulationes massivae non specifica*, a 20. decembra 2011. urađena je operacija: *Thoracotomia lat. dex. Decortication pulmonum lat. dex.* Nakon potpunog zarastanja operativne rane, pacijent je otpušten u dobrom opštem stanju. Dvanaest meseci nakon operacije pacijent se dobro oseća.

Diskusija

Počevši od 2000. do 2011. godine u Srbiji je prema podacima Projekta za kontrolu TBC zabeležen pad stope TBC, da bi zaključno sa 2011. godinom stopa incidencije TBC bila u rangu tzv. evropski umereno niske (18/100 000), što je u suprotnosti sa globalnim trendom. Naime, 1993. godine SZO je proglasila tuberkulozu globalnim medicinskim problemom [12]. Tuberkuloza koštanozglobnog sistema je aktuelan problem zbog teškog dijagnostikovanja i lečenja [6]. Potova bolest je najopasnija forma koštanozglobne tuberkuloze zato što dovodi do destrukcije kičmenih pršljenova, deformiteta i paraplegije [13].

Prikazan je slučaj zakasnelo dijagnostikovanog TBC spondilitisa, komplikovan frakturom pršljenova, paraparezom donjih ekstremiteta i empijom pleure. Prema podacima iz literature, tuberkuloza je u porastu kod starijih osoba [14]. Problem u kliničkoj praksi predstavlja nedovoljna upućenost medicinskog osoblja o prisutnosti tuberkuloze, pogotovo kod starijih osoba kao i činjenica da je kičma najčešća lokacija koštanozglobne TBC [15]. Prikazani pacijent ima 79 godina i izražene degenerativne promene što je doprinelo netačnom postavljanju dijagnoze (u diferencijalnoj dijagnozi između TBC spondilitisa i degenerativnih oboljenja bitne su laboratorijske analize krvi). Dijagnostikovanje spondilitisa je teško bez obzira da li je uzročnik spondilitisa nespecifična ili specifična bakterija, jer često imaju sličnu kliničku i radiološku sliku [16]. Protekne dosta vremena od početka bolesti do postavljanja tačne dijagnoze. Tegobe su obično nespecifične, u kliničkoj slici dominira bol, ukočenost kičme, palpatorna bolna osetljivost. Radiografija kičmenog stuba je najčešće prva dijagnostička metoda. U početnoj fazi bolesti radiografski znaci su nespecifični; ako se radiografija radi u više navrata može da ukaže na zahvaćenost pršljenova, obično se gubi jasna ivica pršljenkog tela sa pojavom erozija, dolazi do destrukcije tela pršljena, smanjuje se visina intervertebralnog diska, formira se gibus [17]. Prema poslednjim podacima pouzdanije dijagnostičke metode su scintigrafija kostiju, kompjuterizovana tomografija i MRI [5,6,18]. Metodom izbora kod spinalnih infekcija smatra se MRI; promene se mogu uočiti u samom početku bolesti, te se MRI preporučuje u slučajevima gde se sumnja na spondilitis kako bi se izbegle ozbiljne posledice ali ne ukazuje na vrstu infekcije [19]. U kliničkoj praksi navedene savremene dijagnostičke metode su nepristupačne, skupe ili se kasno koriste. Pacijent je starija osoba, imao je tegobe karakteristične za degenerativni reumatizam i nije se razmišljalo o mogućnosti spondilitisa da bi se blagovremeno uradio MRI pregled kičmenog stuba.

U referentnim radovima prosečno vreme od početka kliničkih simptoma TBC spondilitisa do dijagnoze iznosi 5 meseci, tj. 1–12 meseci [20]. U prikazanom slučaju dijagnoza je postavljena nakon 6 meseci i to nakon preloma kičmenih pršlje-

nova kada je započeta antituberkulozna terapija. Efekat terapije je bio brz i povoljan i na osnovu toga je postavljena dijagnoza.

Tuberkulozni spondilitis se leči kombinacijom medikamentne terapije i spinalne hirurgije. Spinalna hirurgija se brzo razvija dok medikamentni tretman i dalje podrazumeva devetomesečnu terapiju koja se koristi već nekoliko decenija unazad. *British Medical Research Council* takođe je, nakon istraživanja, predložio medikamentno lečenje TBC kičme u trajanju 6–9 meseci, a kod komplikovanih slučajeva 9–12 meseci [6,21–23]. Tuberkulozni spondilitis komplikovan sa neurološkim ispadima leči se medikamentno i hirurški dekompresijom kičmene moždine uz artrodezu kičmenog stuba što vodi bržem ozdravljenju i sa manje posledica. Neurohirurške ili ortopedске intervencije izvode se približno u 20% slučajeva TBC spondilitisa [24].

Kod prikazanog pacijenta odustalo se od hirurškog lečenja zbog starosti i bolesti srca, te je uključena medikamentna terapija. Pacijent je primao antituberkuloznu terapiju ukupno 10 meseci. Usledio je prekid terapije u trajanju od 8 meseci, a zatim su ATL ponovo uključeni (sedimentacija 84 mm/h) od 8 meseci. Nakon pauze od 17 meseci zbog pleuralnog empijema, uključeni su ATL u trajanju od 3 meseca. Terapija je bila bez efekta i urađena je torakotomija i dekortikacija desnog plućnog krila.

U jednom od najnovijih radova, prikazan je slučaj TBC spondilitisa komplikovan subduralnim apscesom. Započeta je klasična antituberkulozna terapija. Dobar i brz efekat terapije je potvrdio

sumnju na tuberkuloznu etiologiju. Zbog zakasnele dijagnoze i uznapredovale bolesti, medikamentna terapija je trajala 18 meseci i pored preporučenih 9–12 meseci za komplikovane slučajeve TB spondilitisa [6].

U ostalim istraživanjima ističe se problem multirezistentnih sojeva *M. tuberculosis* koji se javljaju najčešće usled neadekvatnog uzimanja lekova, što obuhvata i pauze u terapiji [25,26].

Kod prikazanog pacijenta medikamentna terapija je od početka u kontinuitetu trajala 10 meseci da bi bila naknadno, posle 8 meseci, ponovo uključena u trajanju od 8 meseci. Terapija je trajala ukupno 18 meseci, ali sa pauzom u toku lečenja, što je značajno uticalo na smanjenu efikasnost medikamentne terapije što je i potvrđeno kasnijim tokom bolesti.

Zaključak

Tuberkulozni spondilitis se i dalje pojavljuje u kliničkoj praksi, tegobe su vrlo često nespecifične. Pažnju treba posvetiti ranoj dijagnozi. Zakasnela dijagnoza otežava lečenje, ostavlja brojne, nekad i veoma teške posledice koje su u prikazanom slučaju značajno ugrozile kvalitet života pacijentu. Ne treba zanemariti činjenicu da bi troškovi lečenja bili mnogo manji da je dijagnoza bolesti postavljena pre frakture pršljenova. Cilj ovog članka je podizanje medicinske svesti o prisutnosti tuberkuloze i blagovremenoj primeni savremenih dijagnostičkih metoda kod koštanozglobne tuberkuloze.

Literatura

1. Konstantinos A. Testing for tuberculosis. *Aust Prescriber* 2010;33(1):12-8.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control: WHO Report; 2011. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/2011/gtbr11_main.pdf.
3. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović-Batut”. Izveštaj o zaraznim bolestima u 2011. godini na teritoriji Republike Srbije. Beograd: Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović-Batut”; 2012. str. 5.
4. WHO. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva: World Health Organization; 2008.
5. Pešut D, Bulajić M, Lešić A. Tendencije učestalosti i klinički oblici vanplućne tuberkuloze u Srbiji u periodu 1993-2007. *Vojnosanit Pregl* 2010;69(3):227-30.
6. Lešić A, Bumbaširević M, Savić B, Čobeljić G, Pešut D. Current diagnostic and treatment of osseo-articular tuberculosis. *Srp Arh Celok Lek* 2004;132(9-10):345-51. (Serbian)
7. Leibert E, Haralambou G. Tuberculosis. In: Rom WN, Garay S, eds. *Spinal tuberculosis*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2004. p. 565-77.
8. Tuli SM. Tuberculosis of the skeletal system: bones, joints, spine and bursal sheaths. New Delhi, India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2004. p. 4-6.
9. Davidson PT, Le HQ. Tuberculosis and nontuberculous mycobacterial infections. In: Schlossberg D, ed. *Musculoskeletal tuberculosis*. 4th ed. Saint Louis, MO: W B Saunders; 1999. p. 204-20.
10. Mikić D, Roganović Z, Čulafić S, Rajić Dimitrijević R, Begović V, Milanović M. Subduralni tuberkulozni apsces lumbalne kičme kod bolesnice sa hroničnim lumbalnim sindromom. *Vojnosanit Pregl* 2012;69(12):1109-13.
11. Bakhsh A. Medical management of spinal tuberculosis: an experience from Pakistan. *Spine* 2010;35(16):787-91.
12. TB-a global emergency. WHO report on the TB epidemic. Geneva: World Health Organisation; 1994.
13. Milosavljević T, Ivković A. Primena savremenih metoda u dijagnostici vanplućne tuberkuloze. *Acta Medica Median* 2012;51(1):5-11.
14. Davies PD. TB in the elderly in industrialised countries. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11:1157-9.
15. Rivas-Garcia A, Sarria-Estrada S, Torrents-Odin C, Casas-Gomila L, Franquet E. Imaging findings of Pott's disease. *Eur Spine J* 2012;22(Suppl 4):567-78.
16. Smiljic S, Radovic B. Clinical and radiographic characteristics of pulmonary tuberculosis. *Med Pregl* 2012;65(5-6):196-9.
17. Burrill J, Williams C, Bains G, Conder G, Hine A, Misra R. Tuberculosis: a radiologic review. *Radiographies* 2007;27:1255-73.
18. De Vuyst D, Vanhoenacker F, Gielen J, Bernaerts A, De Schepper A M. Imaging features of musculoskeletal tuberculosis. *Eur Radiol* 2003;13:1809-19.
19. Polley P, Dunn R. Noncontiguous spinal tuberculosis: incidence and management. *Eur Spine J* 2009;18:1096-101.

20. Owolabi LF, Nagoda MM, Samaila AA, et al. Spinal tuberculosis in adults: a study of 87 cases in Northwestern Nigeria. *Neurol Asia* 2010;15:239-44.

21. Emel E, Guzey FK, Guzey D, Bas NS, Sel B, Alatas I. Non-contiguous multifocal spinal tuberculosis involving cervical, thoracic, lumbar and sacral segments: a case report. *Eur Spine J* 2006;15:1019-22.

22. Jain AK. Tuberculosis of the spine: a fresh look at an old disease. *J Bone Joint Surg Br* 2010;92(7):905-13.

23. Kotil K, Alan MS, Bilge T. Medical management of Pott disease in the thoracic and lumbar spine: a prospective clinical study. *J Neurosurg Spine* 2007;6(3):222-8.

24. Teegala R, Kumar P, Kale SS, Sharma BS. Craniovertebral junction tuberculosis: a new comprehensive therapeutic strategy. *Neurosurgery* 2008;63(5):946-55.

25. Meya DB, McAdam KPWJ. The TB pandemic: an old problem seeking new solutions. *J Intern Med* 2007;261:309-29.

26. StopTB Partnership and World Health Organization. The global plan to stop TB, 2006-2015. Available from: [gttp://www.stoptb.org/globalplan/assets/documents/GlobalPlanFinal.pdf](http://www.stoptb.org/globalplan/assets/documents/GlobalPlanFinal.pdf) (Accessed: Decembar 30, 2012).

Rad je primljen 13. IX 2013.

Recenziran 10. VI 2013.

Prihvaćen za štampu 24. VII 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:401-405.

Opšta bolnica „Đorđe Joanović“, Zrenjanin¹
 Tehnički fakultet „Mihajlo Pupin“, Zrenjanin²
 Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
 Klinika za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju³

Prikaz slučaja
Case report
 UDK 616.728.2-089.28-06:615.8
 DOI: 10.2298/MPNS1310406S

NEUROVASKULARNA LEZIJA NAKON UGRADNJE TOTALNE PROTEZE KUKA KOD KONGENITALNE DISPLAZIJE KUKA – PRIKAZ SLUČAJA

*NEUROVASCULAR LESION AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY IN CONGENITAL
 HIP DYSPLASIA – CASE REPORT*

Tatjana STOJKOVIĆ JOVANOVIĆ¹, Dobrivoje MARTINOV^{1,2} i Ksenija BOŠKOVIĆ³

Sažetak

Uvod. Ugradnja proteze sa ciljem potpune zamene zgloba kuka je danas česta hirurška intervencija. U pojedinim slučajevima mogu nastati komplikacije, kao što su lezije perifernih nerava i vaskularne komplikacije koje su veoma retke, ali veoma opasne po pacijenta. Cilj rada bio je da se prikaže slučaj pacijentkinje nakon ugradnje totalne proteze kuka sa lezijom *n. fibularis*, koja je registrovana postoperativno, i ilijačno-femoralnom okluzijom dijagnostikovanom u toku fizikalne terapije. **Prikaz slučaja.** Opisan je slučaj 32-godišnje pacijentkinje kod koje je nakon ugradnje totalne proteze kuka registrovana lezija fibularnog nerva. Pacijentkinja je upućena na fizikalnu terapiju stacionarnog tipa, gde se 19. postoperativnog dana, u toku elektrostimulacije fibularne muskulature, javlja intenzivan bol u operisanoj nozi. Konstatovan je oslabljen preponski puls i upućena je na dijagnostiku kojom je potvrđena dijagnoza ilijačno-femoralne okluzije. Upućena je na dalje lečenje vaskularnom hirurgu. U narednih nekoliko meseci lečenja je neoperativno a zatim operisana i postignut je zadovoljavajući revascularizacioni efekat. Nakon godinu dana od ugradnje proteze nastavljena je fizikalna terapija u trajanju od mesec i po dana, čiji rezultat je nepotpun funkcionalni oporavak – hoda uz pomagalo i ima zaostalu slabost fibularne muskulature težeg stepena. Cirkulatorni status noge je uredan. **Zaključak.** Neurovaskularna lezija je u prikazanom slučaju dovela do nepotpunog funkcionalnog oporavka pacijentkinje i kompromitovala rezultat lečenja koji je po korišćenim sistemima za procenu funkcionalnosti ocenjen kao slab.

Ključne reči: Artroplastika, zamena kuka; Kongenitalna dislokacija kuka; Totalna proteza kuka; Arterije + povrede; Povrede perifernih nerava; Odrasli; Žensko; Dijagnoza; Ishod lečenja; Oporavak funkcije

Uvod

Ugradnja proteze sa ciljem potpune zamene zgloba kuka je danas česta hirurška intervencija u lečenju preloma butne kosti, degenerativnih promena zgloba kuka, posledica kongenitalnih ošte-

Summary

Introduction. Nowadays, the total hip arthroplasty is a very frequent surgical intervention. In some cases, vascular and nerve injuries may happen around the hip with total hip arthroplasty. Although they are very rare, they may be very dangerous for the patient in some cases. This paper presents a case of a female patient, in whom the nervous fibularis lesion was detected after the total hip arthroplasty, and the occlusion of the iliac femoral artery was revealed later during physical therapy.

Case Report. We described a case of a 32-year-old female patient, in whom the nervous fibularis lesion was detected after the total hip arthroplasty. The patient was referred to a ward for physical therapy. On the 19th postoperative day, she felt a vigorous ache and numbness on the left operated leg during stimulation of the paretic fibular musculature. Clinically weak inguinal arterial pulse was detected. After the examination, iliac-femoral occlusion was diagnosed. The patient was referred to the vascular surgeon. In the next few months, she was treated conservatively and eventually underwent surgery. The revascularization was achieved with a satisfactory effect. A year after the total hip replacement, the patient continued with rehabilitation and physical treatment, which lasted one and a half month and had an incomplete functional result – the patient walked with a walking stick and had weak fibular musculature of a severe degree. The vascular status of the leg was good. **Conclusion.** In this case, neurovascular lesions led to an incomplete functional recovery of the patient and compromised the expected treatment outcome. According to the scoring system used to assess the functionality, the result was marked as poor.

Key words: Arthroplasty, Replacement, Hip; Hip Dislocation, Congenital; Hip Prosthesis; Arteries + injuries; Peripheral Nerve Injuries; Adult; Female; Diagnosis; Treatment Outcome; Recovery of Function

ćenja i drugih oboljenja i postraumatskih stanja zgloba kuka. Razvojni poremećaj kuka je vodeći uzrok degenerativnog oboljenja kod mlađih osoba i osoba srednjeg životnog doba [1]. Poremećen kontakt i povećan stres u zglobovima kuka predodređuju osobe sa razvojnim poremećajem kuka da se

Skraćenice

VAS	– vizuelna analogna skala
MMT	– manualni mišićni test
HHS	– Harris hip score
OHS	– Oxford hip score

degenerativne promene kod njih javljaju ranije nego kod osoba bez razvojnog poremećaja kuka [2,3]. Zamenjena kuka veštačkim, u takvim slučajevima je metoda izbora u lečenju uznapredovale sekundarne artroze kuka, koja se manifestuje bolom, poremećajem funkcije kuka i kvaliteta života. Očekivani rezultat ugradnje totalne proteze kuka ogleda se u značajnom smanjenju bola i poboljšanju funkcije kuka [4].

Brojne su komplikacije u vezi sa operacijom ugradnje totalne proteze kuka, od kojih su najznačajnije: tromboembolijska bolest, iščašenje proteze kuka, krvarenje, infekcija, razlabavljenje proteze, osteoliza i neurovaskularne komplikacije. Incidencija povrede nerava kod primarne ugradnje totalne proteze kuka kreće se u rasponu 0–3,7% [5–8]. Vaskularne lezije su ređe učestalosti i javljaju se u rasponu 0,1–0,3% [9–11]. U zavisnosti od mehanizma i obima, vaskularne lezije mogu biti veoma opasne, ugroziti čak i život pacijenta. Neurovaskularne lezije mogu dovesti do trajnog invaliditeta, pa i do poražavajućih posledica po ugroženi ekstremitet.

S obzirom da ove komplikacije imaju ogroman značaj i za pacijenta a i za lekara, veoma je korisno ukazati na slučajeve kod kojih su nastupile neurovaskularne komplikacije, nakon ugradnje proteze kuka.

Cilj rada je da se ukaže ne veoma retku udruženu neurovaskularnu komplikaciju prilikom ugradnje totalne proteze kod displastičnog kuka, da se analiziraju mogući uzroci, dijagnostičke i terapijske procedure, kao i značaj prevencije.

Prikaz slučaja

Pacijentkinja je stara 32 godine, visine 162 cm i 74 kg telesne težine; nije pušač. U sklopu višego-



Slika 1. Displazija *coxae bil*
Fig. 1. *Dysplasio coxae bil*



Slika 2. Aloartropalstica *coxae sin*
Fig. 2. *Aloarthropalstica coxae sin*

dišnjeg komorbiditeta, pacijentkinja je ambulantno praćena i lećena od ulceroznog kolitisa, ubrzanog rada srca, lumbalne diskopatije i senzomotorne polineuropatije i obostrane lumbosijalgije, izražene na levoj strani, uz kongenitalnu displaziju oba zglobova kuka (**Slika 1**). Prema Krouovoj (Crowe) klasifikaciji, procentualno izražene dislokacije glave femura iz acetabuluma, oba kuka spadaju u tip I (manje od 50% sublukacije femoralne glave), glava femura za oba kuka sadržana je u svom anatomskom acetabulumu (Hartofilakidiova klasifikacija). Levi kuk spada u stepen II, a desni u stepen III, prema Tenisovoj klasifikaciji osteoartroze. Acetabularni ugao levog kuka 55°; desnog kuka 45°; Vibergov ugao levog kuka 0°; desnog kuka 18°; leva noga je klinički i na rendgenskom snimku duža za 0,5 cm od desne, preoperativno.

U neposrednom preoperativnom periodu izvršena je ocena funkcionalnog statusa: pacijentkinja se kreće izrazito otežano, uz asistenciju potpazušnih štaka na kraćim relacijama. Izražena je hipotrofija pelvifemoralne muskulature, obostrano, inaktivitetnog tipa. Aktivna pokretljivost u levom kuku limitirana je do trećine obima u svim pravcima. Pokreti u kuku su izrazito bolni, prema vizuelnoj analognoj skali bola (VAS) – 8. U odnosu na bodovne skale procene funkcionalnosti *Harris hip skor* (HHS) iznosio je 24, a *Oxford hip skor* (OHS) – 22.

Operativno je lećena na ortopediji. Ugrađena je totalna bescementna proteza kuka leve noge (**Slika 2**). Pacijentkinja je zaštićena pre i intraoperativno uz standardnu preventivnu antikoagulantnu, antibiotsku, antiulkusnu, analgetsku zaštitu i uz adekvatnu internističku terapiju. Tokom operacije nisu uočene komplikacije. Drugog postoperativnog dana, verifikovana je lezija nervusa fibularisa (**Slika 3**) operisanog ekstermiteta. Mišićna snaga peronealne muskulature, procenjena manualnim mišićnim testom (MMT), odgovara oceni 0. Uvedena je neurološka medikamentna terapija koja je uključivala antiedematozne, antiinflamatorne, analgetske i polivitaminske lekove. Sprovedene rehabilitacione mere u okviru kineziterapij-



Slika 3. Nemogućnost dorzifleksije stopala, lezija *n. fibularis*

Fig. 3. Inability of foot dorsiflexion, fibular nerve lesion

skog programa podrazumevale su pozicioniranje i elevaciju ekstremiteta, aktivne, aktivno potpomognute vežbe za proksimalne segmente operisanog ekstremiteta, pasivne vežbe za održanje pokretljivosti u skočnom zglobu i stopalu, izometrijske vežbe za natkolenu pelvifemoralnu muskulaturu. Pacijentkinja je snabdevena fibularnom ortozom, mobilisana je i osposobljena za hod uz asistenciju para potpazušnih štaka. Tokom dvonedeljne postoperativne hospitalizacije, aktivna pokretljivost operisanog kuka je povećana, dok oduzetost fibularne muskulature perzistira. Pacijentkinja je 15. postoperativnog dana otpuštena sa Ortopedskog odeljenja uz preporuku za nastavak lečenja i sprovođenje medicinske rehabilitacije i fizikalne terapije stacionarnog tipa.

U funkcionalnom statusu na prijemu u stacionar banje, pacijentkinja hoda uz asistenciju potpazušnih štaka, na kratkim relacijama. Izražena je hipotrofija muskulature leve noge u celini. Snaga mišića pokretača kuka ocenjena je manuelnim mišićnim testom ocenom 2/3, a za fibularnu muskulaturu 0. U banjanskim uslovima, pacijentkinja je uključena u program rehabilitacije po Algoritmu rane rehabilitacije za leziju perifernog motornog neurona. Tokom elektrostimulacije oduzete fibularne muskulature, drugog dana fizikalnog tretmana, a tri nedelje nakon operacije kuka, javlja se jak bol u operisanoj nozi. Konstatovan je oslabljen preponski puls. Fizikalno lečenje je prekinuto.

U narednom periodu, pacijentkinja je pod dijagnostičkom obradom, terapijom i kontrolom vaskularnog hirurga. Urađen je skrining arterija leve noge kolor Doplerom i višeslojna kompjuterska tomografska angiografija (MSCT) aortoilijačnog segmenta i arterija donjih ekstremiteta, postavljena je dijagnoza okluzije arterije ilijake eksterna na prelasku u arteriju femoris komunis u nivou ingvinalnog ligamenta, u dužini od 2 cm. Konstatovano je da se distalna arterije donjeg ekstremiteta pune preko kolateralala. Zbog nezadovoljavajućeg rezultata neoperativnog lečenja arterijske okluzije, antiagregacio-

nom terapijom i hemokinetikima, godinu dana od operacije ugradnje proteze kuka, vaskularni hirurg indikovao je operativno lečenje. Izvršen je vaskularni hirurški zahvat implantacije *Dacron 6 mm tubus* proteze umesto obliterisanog dela krnog suda. Nakon završenog vaskularnog hirurškog lečenja (godinu dana od ugradnje proteze kuka) pacijentkinja je upućena na fizikalnu terapiju.

Po prijemu na ambulantnu fizikalnu terapiju i dalje je hodala uz asistenciju potpazušnih štaka; izražena je hipotrofija muskulature leve noge u celini. Aktivni pokreti u kuku su funkcionalni, redukovani, snižene mišićne snage, ocene na MMT-u za mišiće pokretača kuka oko 3, a za fibularnu muskulaturu levo 0/1. Bol u kuku VAS 2. Primenjena je kompleksna fizikalna terapija: kineziterapija, elektroterapija, megnetotrapija, interferentne struje, elektrostimulacija oduzete fibularne muskulature. Terapija je trajala 1,5 meseci. Pacijentkinja je pri otpuštanju sa fizikalnog tretmana hodala uz asistenciju štapa na dužim relacijama. Aktivna pokretljivost u kuku bila je funkcionalna, snaga mišića pokretača kuka ojačana (prema MMT odgovara oceni 4). Mišićna snaga fibularne muskulature odgovarala je oceni 2 prema MMT. Bol u kuku ocenjen je po VAS 1, procena funkcionalnosti kuka prema bodovnim skalama bila je: HHS – 60, OHS – 36.

Na kontrolnom pregledu, 18 meseci nakon operacije na kuku, pacijentkinja hoda i dalje uz asistenciju štapa na dužim relacijama, na kraćim, bez pomagala. Aktivna pokretljivost u kuku funkcionalna, MMT za mišiće pokretača kuka na oceni – 4, a za fibularnu muskulaturu MMT na oceni – 2. Bol po VAS 1/2. HHS – 71, OHS – 42, što ukazuje na poboljšanje funkcionalnosti i poboljšanje kvaliteta života pacijentkinje. Lečenje je završeno. Vaskularni hirurg nije planirao dalje lečenje. Neurološki deficit je procenjen kao definitivni a u pogledu funkcionalnog osposobljavanja, pacijentkinja je sposobna za obavljanje svakodnevnih životnih aktivnosti. Pacijentkinja ocenjuje svoje sadašnje zdravstveno stanje kao zadovoljavajuće uz upotrebu fibularne ortoze i ne želi dalje hirurško lečenje.

Nakon godinu dana od završenog lečenja kod pacijentkinje je dijagnostikovani antifosfolipidni sindrom.

Diskusija

Lezija nerva nakon totalne artroplastike kuka je retka komplikacija i javlja se u 3-4% slučajeva, a kod revizije artroplastike kuka 7,5% [12-14]. Nastaje kao rezultat povrede trakcijom, kompresijom ili ishemijskom, direktnim ili indirektnim oštećenjem (pozicioniranje, formiranje hematoma, elongacija ekstremiteta). Faktori rizika za nastanak lezije su ženski pol i stare uznapredovale displazije kuka [12]. Prethodna operativna procedura na kuku je takođe faktor rizika [12,15]. Produženje ekstremiteta povezano je sa nastankom lezije nerava [12,14]. Eksperimentalni modeli su pokazali da do lezije nerva može

doći ukoliko se istegne više od 6% dužine. Operativni pristup takođe može usloviti povredu nerva [14]. Ukoliko dođe do motornog deficita, u zavisnosti od stepena oštećenja, uglavnom sledi dugotrajno lečenje, a oporavak nije potpun [15,16]. S obzirom da je u prikazanom slučaju produžen operisani ekstremitet za 1,5 cm, neurološki deficit je povezan sa već postojećim patološkim supstratom kičmenog stuba i prethodnog neurološkog statusa u smislu lumboishialgije. Elektromioneurografski nalaz urađen nakon verifikacije lezije nerva ukazao je na grubo narušenu peronealnu trasu i lako narušenu tibijalnu trasu čime je isključena lezija *n. ishiadicus*. Senzitivne brzine su grubo narušene čime je isključena radikularna lezija. Smatramo da manipulacija ekstremitetom u toku samog operativnog zahvata ima posebnu važnost u smislu prevencije ovakvog ishoda. Zadnji operativni pristup je češće povezan sa lezijom *n. ishiadicus*, a kako je u prikazanom slučaju korišćen anterolateralni pristup, ne može se smatrati uzrokom neurološkog deficita.

Još reda komplikacija nakon totalne artroplastike kuka su vaskularne lezije sa incidencijom 0,2–0,3% [17]. Feugier P. sa saradnicima je opisao jedanaest vaskularnih povreda tokom jedanaestogodišnjeg perioda praćenja [9]. Nachbar B. sa saradnicima razmatra mehanizme povreda arterijskih krvnih sudova tokom hirurģije kuka i opisuje 15 slučajeva povređivanja arterija što predstavljalo 0,2–0,3% od svih rekonstruktivnih operacija zgloba kuka tokom osmogodišnjeg perioda [10]. Akutne povrede arterija se kod polovine pacijenata ne prepoznaju u danu nakon operacije [11]. Jean-Pierre Simon sa saradnicima je prezentovao dva slučaja tromboze *a. femoralis communis* nastale tokom totalne artroplastike kuka [18]. Vaskularne lezije nastaju direktnom ili indirektnom traumom dovode do akutnih ili prolongiranih krvarenja, tromboze arterija ili vena, formiranja arteriovenske fistule, embolizacije [19]. Najčešće se ledirane femoralna vena i arterija i *a. iliaca externa* [20,21]. Povećan rizik za nastanak je revizionarna rtooplastika kuka [21]. U literaturi se revaskularizaciona ili rekonstruktivna vaskularna hirurģka intervencija sprovodi u što kraćem vremenskom periodu od ustanovljene vaskularne komplikacije,

u rasponu do nekoliko sati pa do 30 dana nakon ugradnje totalne proteze kuka [18,22].

U prikazu slučaja u ovom radu, komorbiditet je igrao značajan ulogu u nastanku ove udruženo neurovaskularne komplikacije. S jedne strane, degenerativno oboljenje kičmenog stuba uz polidiskopatiju, lumboishialgiju i polineuropatiju, a s druge strane antifosfolipidni sindrom, predstavljali su pogodan supstrat za razvoj opisane lezije. Elongacija ekstremiteta, manipulacija donjim ekstremitetom pri samoj operaciji, upotreba retraktora, plasiranje i fiksacija acetabularne komponente i anterolateralni pristup jesu faktori koji i pored posebnog opreza mogu doprineti opisanoj komplikaciji. U našem slučaju ni u jednoj fazi operativnog lečenja nije uočen uzrok koji bi objasnio neurovaskularnu leziju.

Neurovaskularna lezija i pored adekvatnog lečenja, u većini slučajeva kompromituje funkcionalni rezultat [23]. Pod nadzorom vaskularnog hirurģa, sprovedeno neoperativno lečenje vaskularne lezije u našem prikazu slučaja nije dalo zadovoljavajući rezultat pa je pacijentkinja operisana. Nakon vaskularne hirurģke intervencije nastavljeno je fizikalno lečenje.

Nakon završenog lečenja, kod pacijentkinje je u prikazanom slučaju postignuto poboljšanje u funkcionalnosti i poboljšanje je kvalitet života pacijentkinje. I pored postignutog poboljšanja, opisane komplikacije su dovele do slabog funkcionalnog rezultata prema HHS. U odnosu na OHS rezultat je ocenjen kao dobar. Opisana neurovaskularna komplikacija nakon ugradnje proteze kuka u velikoj meri je uticala na krajnji rezultat lečenja.

Zaključak

Neurovaskularna lezija je u opisanom slučaju kompromitovala očekivani funkcionalni oporavak. U preoperativnom planiranju posebnu pažnju treba posvetiti okolnostima koje predisponiraju nastanak neurovaskularnih lezija, a tokom hirurģke intervencije minuciozna hirurģka tehnika je neophodna. Intenzivan neurovaskularni nadzor i pravovremeno otkrivanje i lečenje komplikacija ovakve vrste je neophodno da bi se izbegle još teže posledice.

Literatura

1. Yang S, Cui Q. Total hip arthroplasty in developmental dysplasia of the hip: Review of anatomy, techniques and outcomes. *World J Orthop* 2012;3(5):42-8.
2. Brand RA. Hip Osteotomies: a biomechanical consideration. *J Am Acad of Orthop Surg* 1997;5:282-91.
3. Brand AR. Joint contact stress: a reasonable surrogate for biological processes. *Iowa Orthop J* 2005;25:82-94.
4. Sanchez-Sotelo J, Berry DJ, Trousdale RT, Cabanela ME. Surgical treatment of developmental dysplasia of the hip in adults: II. Arthroplasty options. *J Am Acad Orthop Surg* 2002;10(5):334-44.
5. DeHart MM, Riley LH. Nerve injuries in total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 1999;7(2):101-11.
6. Johanson NA, Pellicci PM, Tsairis P, Salvati EA. Nerve injury in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1983;179:214-22.
7. Oldenburg M, Müller RT. The frequency, prognosis and significance of nerve injuries in total hip arthroplasty. *International Orthopaedics* 1997;21(1):1-3.
8. Brown DG, Swanson AE, Necessian AO. Neurologic injuries after total hip arthroplasty: a review paper. *Am J Orthop* 2008;37(4):191-7.
9. Feugier P, Fessy MH, Carret JP, Fischer LP, Bejui J, Chevalier JM. Total hip arthroplasty: risk factors and prevention of iatrogenic complications. *Ann Chir* 1999;53:127-35.

10. Nachbur B, Meyer RP, Verkkala K, Zürcher R. The mechanisms of severe arterial injury in surgery of the hip joint. *Clin Orthop Relat Res* 1979;141:122-33.

11. Calligaro KD, Dougherty MJ, Ryan S, Booth RE. Acute arterial complications associated with total hip and knee arthroplasty. *J Vasc Surg* 2003;38:1170-7.

12. Craig J, Della V, Di Cesara PE. Complications of total hip arthroplasty: neurovascular injury, leg-length discrepancy, and instability. *Bull Hosp Joint Dis* 2002;60(3-4):134-42.

13. Bruce BD, Rama J, Chelly J. Sciatic nerve palsy after total hip arthroplasty in a patient receiving continuous lumbar plexus block. *Anesth Analg* 2003;97(4):1180-2.

14. Ince A, Kemper M, Waschke J, Hendrich C. Minimally invasive anterolateral approach to the hip: risk to the superior gluteal nerve. *Acta Orthop* 2007;78(1):86-9.

15. Picado GH, Garcia FL, Marques W. Damage to the superior gluteal nerve after direct lateral approach to the hip. *Clin Orthop Relat Res* 2007;455:209-11.

16. Bošković K, Kritički pristup dijagnostici i lečenju lumbalne radikulopatije. *Med Pregl* 2008;61(11-12):553-6.

17. Sharma DK, Kuman N, Mishra V, Howell F. Vascular injuries in a total hip replacement arthroplasty: a review of the problem. *Am J Orthop* 2003;32(10):487-91.

18. Simon, JP Raebroecx AV, Bellemans J. Intraoperative arterial occlusion in total hip arthroplasty: a report of two cases. *Acta Orthop Belg* 2007;4:533-5.

19. Calligaro KD, Dougherty MJ, Ryan S, Both RE. Acute arterial complications associated with total hip and knee arthroplasty. *J Vasc Surg* 2003;38(6):1170-7.

20. Shoenfeld NA, Stuchin SA, Pearl R, Havenson S. The management of vascular injuries associated with total hip arthroplasty. *J Vasc Surg* 1990;11(4):549-55.

21. Lavernia CJ, Cook CC, Hernandez RA, Sierra RJ, Rossi MD. Neurovascular injuries in acetabular reconstruction cage surgery: an anatomical study. *J Arthroplasty* 2007;22(1):124-32.

22. Christopher Abularrage JC, Weiswasser MJ, DeZee JK, Slidell BM, Henderson GW, Sidawy NA. Predictors of lower extremity arterial injury after total knee or total hip arthroplasty. *J Vasc Surg* 2008;47(4):803-7.

23. Bošković K, Naumović N, Todorović-Tomašević S, Knežević A, Grajić M. The quality of life of lumbar radiculopathy patients under conservative treatment. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(10):807-12.

Rad je primljen 4. II 2013.

Recenziran 9. IV 2013.

Prihvaćen za štampu 24. VII 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:406-410.

Klinički centar Vojvodine, Novi Sad
Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju

Prikaz slučaja
Case report
UDK 616.366-089.87-06
UDK 616-008-056.7
DOI: 10.2298/MPNS1310411S

HEREDITARNA KOPROPORFIRIJA SA ASPEKTA KLINIČARA – PRIKAZ SLUČAJA

HEREDITARY COPROPORPHYRIA FROM CLINICIAN'S POINT OF VIEW - A CASE REPORT

Željka SAVIĆ, Vladimir VRAČARIĆ, Ljiljana HADNAĐEV,
Zora PETROVIĆ i Dragomir DAMJANOV

Sažetak

Uvod. Akutne hepatičke porfirije mogu imitirati brojne druge bolesti i stanja, koja se mogu javljati nezavisno od porfirija, a ujedno biti okidač njihove prve manifestacije i daljih napada. **Prikaz slučaja.** Bolesnici staroj 46 godina, zbog bilijarnih kolika, urađena je holecistektomija. Patohistološki je konstatovana akutna purulentna egzacerbacija hroničnog holecistitisa. Osmog postoperativnog dana je rehospitalizovana zbog mučnine, bolova u truhu, slabosti i malaksalosti, lošeg opšteg stanja, hipertenzije, tahikardije, apatije, preznojavanja. U laboratorijskim nalazima registrovane su hiponatrijemija, hipokalijemija i metabolička alkalozna. Nakon neurološke i internističke konsultacije, urađena je eksplorativna laparotomija kojom nije nađen patomorfološki supstrat. Bolesnica je premeštena na hirurgiju u tercijarnu zdravstvenu ustanovu, a potom zbog metaboličkog disbalansa na endokrinologiju gde je bleđa, preznojena, tahikardna, tahidispnoična, teškog opšteg stanja. Nakon konsultacije kardiologa i ehokardiografije, bolesnica je premeštena na Institut za kardiovaskularne bolesti, pod dijagnozama akutne insuficijencije miokarda leve komore i subakutnog infarkta miokarda. Koronarografija je bila uredna. Zbog trnjenja i bolova u nogama praćenih gubitkom senzibiliteta, opšte slabosti, apatije i mentalne konfuzije, posumnjalo se na akutnu hepatičku porfiriju. Tako je u drugom mesecu bolesti dokazana hereditarna koproporfirija. Lečenje je nastavljeno na Klinici za gastroenterologiju gde uz polineuropatiju, flacidnu paraparezu i akutni moždani sindrom, dominiraju preordijalne opresije i tahikardija, praćene ishemijskim promenama u elektrokardiogramu uz mirne kardiospecifične enzime. Primenjeni su hem-arginat, hipertona glukoza i ostala potrebna terapija. Stanje bolesnice se postepeno poboljšavalo i omogućilo dalji rehabilitacioni tretman. **Zaključak.** Na porfirije uvek treba misliti kod svake nejasne kliničke slike koju karakteriše neurovisceralna simptomatologija, često vrlo dramatična. Treba poznavati i precipitirajuće faktore za akutne porfirične napade.

Ključne reči: Akutne hepatičke porfirije; Hereditarna koproporfirija

Uvod

Porfirije su retke, većinom nasledne, metaboličke bolesti uzrokovane deficijentnom aktivnošću enzima

Summary

Introduction. Acute hepatic porphyrias can mimic a range of unrelated diseases and conditions that may occur independently of porphyria and trigger their initial manifestations and further attacks. **Case Report.** A 46-year-old female patient was subjected to cholecystectomy for biliary colic. Histopathological analysis revealed acute purulent exacerbation of chronic cholecystitis. On the 8th day post surgery, the patient was rehospitalized for nausea, abdominal pain, weakness and faintness, poor general condition, hypertension, tachycardia, apathy and profuse sweating. Laboratory findings revealed hyponatremia, hypokalemia, and metabolic alkalosis. Exploratory laparotomy did not detect a pathomorphological substrate. The patient was transferred to surgery department of the tertiary care institution. Due to metabolic imbalance, she was transferred to the Department of Endocrinology with signs of paleness, profuse sweating, tachycardia, and tachydyspnoea. The cardiologist performed echocardiography. The patient was diagnosed to have acute left ventricular failure and sub-acute myocardial infarction and transferred to the Department of Cardiology. Coronarography findings were normal. Cramps and pain in the legs with sensory loss, general weakness, apathy and mental confusion suggested acute hepatic porphyria. Thus, hereditary coproporphyria was diagnosed in the second month of illness. The treatment was continued at the Department of Gastroenterology. Clinical manifestations included polyneuropathy, flaccid paraparesis and acute brain syndrome, precordial oppressions and tachycardia. Haem arginate and hypertonic glucose were applied. The condition of the patient gradually improved. **Conclusion.** Porphyrias should always be taken into consideration in doubtful, frequently dramatic clinical pictures characterized by neurovisceral symptoms and precipitating factors of acute porphyria attacks must never be neglected.

Key words: Porphyrias, Hepatic; Coproporphyria, Hereditary

na putu biosinteze hema. Za ispoljavanje bolesti značajna je kombinacija primarnog genskog defekta i sekundarnih provocirajućih faktora. Zavisno od afiranog enzima, određeni porfirini i njihovi prekur-

Skraćenice

DALA	– delta aminolevulinska kiselina
PGB	– porfobilinogen
PHAI	– akutna intermitentna hepatička porfirija
HCP	– hereditarna koproporfirija
PH	– patohistološki
CT	– kompjuterizovana tomografija
MR	– magnetna rezonancija
EF	– ejskcionna frakcija
EMG	– elektromiografija
EKG	– elektrokardiografija

sori nagomilavaju se u tkivima i ekskretuju urinom i/ili stolicom.

Kod povećane produkcije, intermedijerna jedinjenja na putu biosinteze hema su toksična. Porfirini eksponirani sunčevoj svetlosti stvaraju slobodne radikale, sa kutanom fotosenzitivnošću kao posledicom. Njihovi prekursori delta aminolevulinska kiselina (DALA) i porfobilinogen (PBG) odgovorni su za neurovisceralnu simptomatologiju. Inhibicija na određenom nivou biosinteze hema rezultuje njegovim deficitom, što mehanizmom povratne sprege indukuje aktivnost DALA sintetaze. Induktivni provokirajući faktori su i alkohol, određeni lekovi, hormoni, gladovanje, stres, operativni zahvat [1–4].

Porfirije se dele na: eritropoetske, akutne hepatičke i hronične hepatičke. Eritropoetske i hronične hepatičke porfirije prati kožna fotosenzitivnost bez udružnosti sa neurološkom simptomatologijom. Akutnu hepatičku porfiriju karakteriše neurovisceralna simptomatologija a mogu biti praćene fotosenzitivnošću.

Najčešći simptomi i znaci akutne intermitentne hepatičke porfirije (PHAI) su: bol u truhu, mučnina, povraćanje, dilatirana creva, fekalna impakcija, tahikardija, hipertenzija, posturalna hipotenzija, bolovi u grudima, retencija urina, disurija, znojenje, temperatura, periferne motorne smetnje, bolovi i parestezije u ekstremitetima, bulbarne smetnje, psihičke smetnje, psihomotorički nemir, epilepsija, koma [2,3,5].

Neurovisceralni ataci mogu biti životno ugrožavajući. Nепрепознате i nelečene akutne napade porfirije prati mortalitet i do 10% [6].

Hereditarna koproporfirija (HCP) autozomno je dominantna akutna hepatička porfirija izazvana smanjenom aktivnošću koproporfinogen oksidaze, enzima koji katalizuje oksidativnu dekarboksilaciju koproporfinogena III u protoporfinogen IX. Ima sličnu kliničku sliku kao PHAI, osim pridružene kožne fotosenzitivnosti kod oko 30% obolelih [7,8].

Inicijalno se ne prepozna 71% slučajeva akutnih hepatičkih porfirija. One mogu imitirati brojna druga stanja i bolesti (akutni abdomen, pankreatitis, holecistitis, ulkusnu bolest, nefrolitijazu, pijelonefritis, vanmateričnu trudnoću, neuroze, psihoze, depresije, epilepsiju, Guillain-Barreov sindrom, trovanje olovom, hipertirozu, anginu pektorisa, infarkt miokarda, miokarditis i drugo). Navedena stanja mogu se javiti i u okviru same porfirije. Kod sumnje na porfiriju moraju se uraditi kliničke i biohemijske analize i (ukoliko postoje uslovi) enzimski esaji i genetske studije [5,9,10].

Lečenje porfirija na prvom mestu je prevencija napada. Terapija izbora u akutnom napadu je intravenska primena hem arginata koju treba započeti što je pre moguće. Samo intravenska glukoza može se primeniti kod blažih napada ili dok se ne nabavi hem-arginat. Primenuju se i lekovi (prema listi dozvoljenih) za uklanjanje simptoma akutnog napada [2–5,11,12].

Cilj rada je da se ukaže na teškoće u dijagnostici kod prvog ispoljavanja akutne hepatičke porfirije, kao i da se istakne težina kliničke slike bolesti.

Prikaz slučaja

Bolesnica stara 46 godina razbolela se u julu 2012. pojavom bilijarnih kolika. Pod slikom akutnog holecistitisa operisana je u regionalnom Zdravstvenom centru 12.7.2012. godine. Patohistološki nalaz ukazao je na akutnu purulentnu egzacerbaciju hroničnog holecistitisa.

Rehospitalizovana je 19.7.2012. na hirurškom odeljenju zbog bolova u truhu, slabosti i malaksalosti. Nalaz kompjuterizovane tomografije (CT) abdomena bio je u granicama normale. Zbog pogoršanja opšteg stanja, 25.7.2012. premeštena je na Odeljenje anestezije i reanimacije, bila je hipertenzivna, imala je osećaj mučnine i bolove u truhu. Laboratorijski je postojala perzistentna hiponatremija (do 123 mmol/l), a hipokalijemija (inicijalno 2,9 mmol/l) i metabolička alkalozna (pH 7,59; HCO₃ 39,4 mmol/l) su korigovane.

Do izrazitog pogoršanja opšteg stanja dolazi 2.8.2012. godine. Bolesnica je apatična, orošena znojem, tahikardna, hipertenzivna, tada bez bolova u truhu. Laboratorijski je konstatovana metabolička alkalozna, hipokalijemija, hiponatrijemija (121 mmol/l). Konsultovan je neurolog. Rađeni su CT pregled endokranijuma (uredan nalaz) i lumbalna punkcija. Istog dana u popodnevnom časovima rađena je eksplorativna laparotomija gde nije nađen patomorfološki supstrat za takvu kliničku sliku, te je 3.8.2012. premeštena na Kliniku za abdominalnu hirurgiju u Novom Sadu, gde je konzervativno lečena do 6.8.2012. godine.

Pod sumnjom na poremećaj funkcije nadbubrega, 6.8.2012. je premeštena na Kliniku za endokrinologiju. Neposredno po premeštaju, bolesnica postaje izrazito bleđa, orošena hladnim znojem, tahikardna (150/min), TA 21/12 kPa (160/90 mmHg), tahidispnoična, teškog opšteg stanja. Zbog sumnje na plućnu tromboemboliju i/ili kardijalnu dekompenzaciju, kardiolog je indikovao hitnu ehokardiografiju, nakon koje je odmah usledio premeštaj bolesnice na Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine, pod dijagnozama akutne insuficijencije miokarda leve komore i subakutnog transmuralnog infarkta miokarda prednjeg zida.

Na Klinici za kardiologiju bolesnica je lečena od 6.8.2012. do 21.8.2012. godine. Na prijemu se elektrokardiografski (EKG) registruju duboko negativni T-talasi u odvodima DI, DII, DIII, aVF, V3-V6. Ehokardiografski: akinezija apikalno septalno, akinezija apikalne kape, akinezija medijalno anteroseptalno i

apikalno anteriorno, hipokinezija ostalih apikalnih segmenata, ejectionna frakcija (EF) oko 30–35%. Najviša vrednost troponina bila je do 0,08 $\mu\text{g/l}$ (granične vrednosti 0,01–0,16). Nisu registrovani znaci tromboze arterije pulmonalis i njenih grana CT pregledom grudnog koša sa pulmoangiografijom.

Zbog bolesničnih tegoba u vidu osećaja trnjenja i bolova u nogama praćenih gubitkom senzibiliteta, uz opštu slabost, apatiju i povremenu mentalnu konfuziju, a imajući u vidu sve prethodne simptome i znake bolesti, posumnjalo se na akutnu hepatičku porfiriju.

U Centru za laboratorijsku medicinu Kliničkog centra Vojvodine 10.8.2012. analizom 24-satnog urina konstatovane su povišene vrednosti koproporfirina: 3386,3 $\mu\text{mol/d}$ (normalno do 152,7 $\mu\text{mol/d}$) = 22 x povećano; uroporfirina: 262,5 $\mu\text{mol/d}$ (normalno do 50,8 $\mu\text{mol/d}$) = 5 x povećano, a porfobilinogen je kvalitativno bio negativan (normalno negativan nalaz).

Analiza je izvršena u Zavodu za zdravstvenu zaštitu radnika Novi Sad, na Odeljenju laboratorijske dijagnostike 17.8.2012. godine, kada je vrednost urinarnog koproporfirina takođe bila povišena: 2 500 nmol/d (normalno 20–274 nmol/d) = 9,12 x iznad gornje granice normale, uroporfirin je bio 226,8 nmol/d (normalno 4,8–60,0 nmol/d) = 3,76 x povećano; DALA: 84,8 $\mu\text{mol/d}$ (normalno 11,4–57,2 $\mu\text{mol/d}$) = 1,5 x povećano. Porfobilinogen 6,7 $\mu\text{mol/d}$ (< 9 $\mu\text{mol/d}$) = normalno. Na osnovu toga je potvrđena dijagnoza akutne hepatičke porfirije – verovatno hereditarne koproporfirije. Konsultovan je gastroenterolog.

Invazivno hemodinamičko ispitivanje srca kojim nisu registrovane vidljive stenotične promene na epikardijalnim koronarnim krvnim sudovima urađeno je 17.8.2012. godine. Diferencijalno-dijagnostički je razmatrana mogućnost postojanja *Takotsubo* kardiomiopatije i toksičnog miokarditisa [13].

Bolesnica je 21.8.2012. premeštena u Opštu bolnicu regionalnog zdravstvenog centra, na interno odeljenje, gde boravi do 27.8.2012. godine. Ehokardiografijom je konstatovan izvestan oporavak globalne sistolne funkcije, EF oko 49%. Bez značajnijeg elektrolitskog i metaboličkog disbalansa, porfobilinogen u urinu kvalitativno bio je negativan. Dominira neuropsihijatrijska simptomatologija. Bolesnica je bradipsihična, adinamična. Tonus miškulature donjih ekstremiteta je snižen, oslabljena je gruba mišićna snaga, gubi se posturalni tonus i mogućnost vertikalizacije, javljaju se noćna konfuzna stanja i halucinacije. Neurolog i psihijatar indikuju elektromiografiju (EMG) i magnetnu rezonanciju (MRA) endokranijuma.

U Institutu za neurologiju Kliničkog centra Vojvodine, u Kabinetu za kliničku elektrodijagnostiku 27.8.2012. urađen je EMG gornjih i donjih ekstremiteta. Konstatuje se neurogena lezija u svim ispitanim mišićima. Polineuropatija je aksonskog tipa (u okviru dijagnostikovane porfirije ili kao *critical care polyneuropathy*).

Nakon toga bolesnica je hospitalizovana na Klinici za gastroenterologiju i hepatologiju Kliničkog



Slika 1. Elektrokardiogram u periodu bez prekordijalnog bola i u momentu njegove pojave

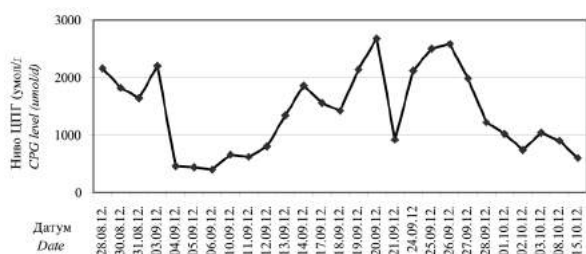
Fig. 1. *Electrocardiogram showing the period without precordial pain, and the moment of its occurrence*

centra Vojvodine, gde je lečena do 22.10.2012. godine. Inicijalno je dominantna teška neurološka simptomatologija (polineuropatija i flacidna parapareza) uz akutni moždani sindrom. Vrlo brzo se ispoljava i kardiološka simptomatologija u vidu prekordijalnih opresija praćenih preznajavanjem, tahikardijom i ishemijskim promenama u EKG-u tranzitnog, ali recidivantnog karaktera (**Slika 1**), uz mirne kardioprecifčne enzime. Napadi prekordijalnih opresija su se postepeno proređivali sve do njihovog potpunog prestanka u drugoj nedelji septembra.

Ehokardiografija kojom se konstatuje leva komora normalnih endokavitarnih dimenzija, bez ispada segmentne kinetike, očuvane istisne frakcije i dijastolne disfunkcije I stepena. 14.9.2012. godine; EF 60%; mitralna valvula kompetentna, trikuspidalna sa regurgitacijom u tragu. Zaključak: uredan ehokardiografski nalaz.

Endokrinolog je na osnovu hormona štitaste žlezde i nalaza antitela na tiroidnu peroksidazu (anti-TPO) postavio dijagnozu hroničnog Hašimotovog tiroiditisa uz eutiroidizam. Rađeni su: profil kortizola (u 8, 18 i 24 sata), jutarnja vrednost adrenokortikotropnog hormona (ACTH), folikulostimulišućeg hormona (FSH), luteinizirajućeg hormona (LH), prolaktin (u 8 i 11 časova), renin, aldosteron, metanefrin, normetanefrin. Nakon toga je načinjen i ginekološki ultrazvuk. Poslednji menstrualni ciklus bolesnica je imala 12.7.2012. godine.

Rađene su periodične analize (ukupno 27) 24-časovnog urina na porfirine: koproporfirin je sve vreme bio povišen (395–2690 $\mu\text{mol/d}$; prosečna vrednost 1 400 $\mu\text{mol/d}$; normalna do 152,7 $\mu\text{mol/d}$) sa tendencijom pada shodno primenjenoj terapiji (**Grafikon 1**), uroporfirin je bio normalan osim u jednom merenju, a porfobilinogen je u četiri navrata bio kvalitativno pozitivan. DALA je analizirana četiri puta – uvek u referentnom opsegu. Pra-



Grafikon 1. Nivo urinarnog koproporfirina (CPG - $\mu\text{mol/d}$) tokom lečenja bolesnice

Graph 1. Urinary coproporphyrin levels (CPG - $\mu\text{mol/d}$) during treatment of patients

ćeni su i korigovani elektroliti, gasne analize, kao i funkcija bubrega i jetre.

U odnosu na specifičnu terapiju porfirije, bolesnica je petog i devetog dana lečenja dobila po jednu ampulu hem-arginata. Ampule su date u momentima kritičnog opšteg, neurološkog, psihičkog i kardiološkog stanja. U međuvremenu je dobijala terapijske doze glukoze.

Sa pasivnim vežbama u postelji počelo se 31.8. 2012. godine. Kako se popravljalo bolesničko opšte stanje, kardiološki i neurološki status, napredovao je i rehabilitacioni tretman preko vertikalizacije i oslonca, do hoda uz pomoć pomagala. Na Kliniku za rehabilitaciju u Novom Sadu premeštena je 22.10.2012., dobrog opšteg stanja, kardiopulmonalno kompenzovana, urednog fizikalnog nalaza trbuha.

Diskusija

U radu je prikazan slučaj bolesnice kod koje je dijagnoza hereditarne koproporfirije postavljena u drugom mesecu bolesti. Inicijalno je postojao egzaktan patomorfološki supstrat abdominalnih tegoba (akutni kalkulozni holecistitis). Neophodna hirurška intervencija, obustava hrane, medikacija i stres verovatno su bili okidači za prvi porfirični napad koji je u svetlu prve hirurške intervencije shvaćen kao njena eventualna komplikacija i uslovio relaparotomiju. Pojava kardiološke simptomatologije u vidu popuštanja miokarda leve komore i sumnje na akutni infarkt miokarda uslovlila je hospitalizaciju bolesnice na kardiologiji. Pojava i progresija neurološke i psihijatrijske simptomatologije u svetlu ostalih tegoba dovela je do sklapanja slagalice. Jednom rečju, tek kad su se abdominalne tegobe ispreplitale sa bogatstvom nastale kardiovaskularne, neurološke i psihičke simptomatologije, uz metaboličke turbulencije, a nakon zametne dijagnostike u vezi sa svakim organom ponaosob, posumnjalo se na akutnu hepaticku porfiriju.

Klinički se HCP manifestuje akutnim polisimptomatskim sindromom sa abdominalnom, kardiovaskularnom, neurološkom i psihijatrijskom simptomatologijom, a u 20–30% slučajeva i kožnom fotosenzitivnošću. Enzimski testovi su često tehnički teško izvodljivi, a genetske analize ograničene na mali broj, uglavnom istraživačkih labora-

torija, stoga se dijagnoza akutnog oblika HCP postavlja na osnovu povišene urinarne ekskrecije DALA i PBG kao i povišenih vrednosti koproporfirina u urinu i u stolici. U stolici postoji inverzan odnos izomera koproporfirina III i I. U supkliničkoj i latentnoj fazi uopšte se ne javlja porast ekskrecije prekursora porfirina (DALA i PBG), konstatuje se samo umeren porast urinarnih porfirina i izomera koproporfirina III i I u stolici [12,14].

Kod bolesnice koja je prikazana u radu klinička slika je tek u drugom mesecu od početka bolesti navela na razmišljanje o postojanju akutne hepaticke porfirije. Nalaz urinarnih porfirina, DALA i porfobilinogena uz kliničku sliku bio je indikativan za postavljanje dijagnoze hereditarne koproporfirije. Nije registrovana kutana fotosenzitivnost.

Tokom lečenja na Klinici za gastroenterologiju, bolesnica je bila bazično lošeg neurološkog nalaza, uz epizode prekordijalnih opresija i gušenja praćenih preznojavanjem, bolovima u trbuhu i mentalnom konfuzijom. Primila je dve ampule hem-arginata (lek u našoj zemlji nije registrovan), uz terapijske doze glukoze i ostalu potrebnu medikaciju. Kliničko stanje se postepeno poboljšavalo.

Povišene vrednosti urinarnog koproporfirina kretale su se od 2,5 x do 17,7 x iznad gornje granice normale. Četiri puta je PBG kvalitativno bio pozitivan (od ukupno 27 analiza urina). Četiri puta je analizirana DALA i svaki put je bila u opsegu referentnih vrednosti kao i PBG rađen kvantitativno sinhrono sa DALA. Dobijeni rezultati mogu biti u skladu sa dugim tokom bolesti i primenjenom terapijom hipertonom glukozom i hem-arginatom, odnosno eventualnim prelaskom bolesti u supkliničku fazu.

Dijagnostiku akutnog napada HCP značajno otvara preklapanje kliničke slike sa drugim bolestima. Dug put do dijagnoze akutne hepaticke porfirije nije slučaj samo kod naše bolesnice.

Dahlgren je 2011. godine prikazala slučaj bolesnice sa neurološkom simptomatologijom kojoj je MR pregledom glave konstatovan PRES sindrom (*posterior reversible encephalopathy syndrome*) koji može imati uzroke u vidu hipertenzivne encefalopatije, sistemskog eritemskog lupusa, sklerodermije, preklampsije, imunosupresije. Nakon opsežne dijagnostike, finalno je utvrđena HCP [15].

Isto tako i kod bolesnika sa ranije postavljenom dijagnozom HCP postoje dileme kod novonastalih simptoma. Zhou je 2009. prikazao slučaj bolesnice obolele od HCP kod koje je akutna egzacerbacija bolesti imitirala sliku rane hirurške infekcije mesta implantacije intratekalne pumpe ugrađene zbog hroničnog abdominalnog bola [16].

Kod bolesnice prikazane u radu postepeno je došlo do potpunog prestanka bolova u trbuhu, povlačenja kardioloških tegoba i oporavka neuroloških deficita. Lečenje je nastavljeno na Klinici za rehabilitaciju.

Treba navesti da su nam druge dijagnostičke metode (određivanje enzimske aktivnosti i genetske analize) za određivanje tipa akutne hepaticke porfirije bile nedostupne, međutim, njima bi se

obogatilo argumentovanje postavljene dijagnoze, s obzirom da vrednosti prekursora porfirina i vrednosti koproporfirina nisu strogo pratile evoluciju kliničke slike od momenta postavljanja egzaktno dijagnoze. Da su rađene na samom početku bolesti, verovatno bi bile potpuno drugačije.

Diferencijalno-dijagnostički, s obzirom na inicijalno povišene vrednosti DALA u odnosu na PBG, moglo bi se raditi i o porfiriji sa deficitom DALA dehidrataze udruženoj sa hereditarnom koproporfirijom, međutim u literaturi su opisani rari slučajevi defekta oba enzima u sintezi hema. Porfirija sa deficitom DALA dehidrataze je inače vrlo retka [17].

Akagi je 2005. godine dokazao dvostruki genski defekt sa konsekventnim deficitom DALA dehidrataze i koproporfirinogen oksidaze kod bolesnika starog 23 godine, koji je zbog sumnje na akutni apendicitis operisan (patohistološkom analizom apendiksa nije nađena inflamacija), a tri dana nakon otpusta je rehospitalizovan zbog bola u trbuhu, smetnji sa vidom, dezorijentacije, agresivnog ponašanja i hipertenzije. Bolesnik je imao nalaze konzistentne sa HCP, ali urinarana DALA bila je 3,5 puta veća od

PBG što je bilo indikativno da postoji i deficit DALA dehidrataze, što je i dokazano [18].

Isključivo na osnovu kliničke slike vrlo teško se razlikuju napadi u akutnim hepatičkim porfirijama.

Bolesnica prikazana u radu na prvu ambulantnu kontrolu (u četvrtom mesecu nakon postavljene dijagnoze) došla je samostalno hodajući uz pomoć štapa, negirajući bilo kakve tegobe, uredne standardne laboratorije. Koproporfirin u urinu bio je 1,36 x iznad gornje granice normale, a DALA, PBG i uroporfirin bili su u referentnim vrednostima.

Zaključak

Postavljanje dijagnoze akutne hepatičke porfirije kod prvog napada bolesti je teško. Na ove bolesti uvek treba misliti, pogotovo kod svake nejasne kliničke slike koju karakteriše dramatična i polimorfna neurovisceralna simptomatologija, praćena izraženim metaboličkim disbalansom. Takođe treba poznavati precipitirajuće faktore i uvek imati u vidu da neprepoznate i nelečene porfirične napade prati smrtnost i do 10%.

Literatura

- Doss MO, Kuhnel A, Gross U. Alcohol and porphyrin metabolism. *Alcohol and Alcoholism* 2000;35(2):109-25.
- Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 2006;135(3):281-92.
- Sassa S. The porphyrias. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2002;18:56-67.
- Ma E, Mar V, Varigos G, Nicl A, Ross G. Haem arginate as effective maintenance therapy for hereditary coproporphyrin. *Australas J Dermatol* 2011;52:135-8.
- Džambas D. Porfirije. Novi Sad: Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet; 1988.
- Siegesmund M, van Tuyl van Serookskerken AM, Poblete-Gutierrez P, Frank J. The acute hepatic porphyrias: current status and future challenges. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24(5):593-605.
- Hasanoglu A, Balwani M, Kasapkara CS, Egzu FS, Okur I, Tumer L, et al. Harderoporphyria due to homozygosity for coproporphyrinogen oxidase missense mutation H327R. *J Inherit Metab Dis* 2011;34(1):225-31.
- Allen KR, Whatley SD, Degg TJ, Barth JH. Hereditary coproporphyrin: comparison of molecular and biochemical investigations in a large family. *J Inherit Metab Dis* 2005;28:779-85.
- Kondo M, Yano Y, Shirataka M, Urata G, Sassa S. Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol* 2004;79(5):448-56.
- Norman R. Past and future: porphyria and porphyrins. *SKINmed* 2005;4:287-92.
- Bonkovsky HL. Neurovisceral porphyrias: what a hematologist needs to know. *Hematology* 2005;24-30.
- Gross U, Puy H, Meissauer U, Lamoril J, Deybach C, Doss M, et al. A molecular, enzymatic and clinical study in a family with hereditary coproporphyrin. *J Inherit Metab Dis* 2002;25(4):279-86.
- Putniković B, Čvorović V, Panić M, Miličević P, Vojinović-Maglić G, Nešković A. Takotsubo kardiomiopatija: dosadašnja saznanja i prikaz prve serije bolesnika otkrivenih u Srbiji. *Med Pregl* 2010;63(1-2):75-81.
- Kuhnel A, Gross U, Doss M. Hereditary coproporphyrin in Germany: clinical-biochemical studies in 53 patients. *Clin Biochem* 2000;33(6):465-73.
- Dahlgren M, Khoroshahi, Stone JH. A 22-year-old woman with severe headaches, vomiting, and tonic-clonic seizures. *Arthritis Care Res* 2011;63(1):165-71.
- Zhou L, Villanueva J, Desai MJ, Picone M. Acute exacerbation of hereditary coproporphyrin mimics early surgical infection following intratecal pump implantation for chronic abdominal pain: a case report. *Neuromodulation* 2009;13:296-8.
- Doss MO, Stauch T, Gross U, Renz M, Akagi R, Doss-Frank M, et al. The third case of Doss porphyria (μ -aminolevulinic acid dehydratase deficiency) in Germany. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:529-36.
- Akagi R, Inoue R, Muranaka S, Tahara T, Taketani S, Anderson K, et al. Dual gene defects involving δ -aminolaevulinic acid dehydratase and coproporphyrinogen oxidase in a porphyria patient. *Br J Haematol* 2005;132:237-43.

Rad je primljen 3. IV 2013.

Recenziran 26. VI 2013.

Prihvaćen za štampu 24. VII 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:411-415.

SEMINAR ZA LEKARE U PRAKSI *SEMINAR FOR PHISICIANS*

Klinički centar Srbije, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Beograd¹
Kliničko-bolnički centar Zemun, Klinika za internu medicinu, Beograd²
Vojnomedicinska akademija, Klinika za kardiologiju, Beograd³
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Institut za fiziologiju⁴

Seminar za lekare u praksi
Seminar for phisicians
UDK 618.2/3:616.24-005.6/.7
DOI: 10.2298/MPNS1310417S

TROMBOEMBOLIJSKE KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI I U TOKU POROĐAJA

THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS DURING PREGNANCY AND DELIVERY

Radmila SPARIĆ¹, Biljana LAZOVIĆ², Zoran STAJIĆ³, Sanja MAZIĆ⁴, Marina ĐELIĆ⁴
i Saša KADIJA¹

Sažetak

Uvod. Venske tromboembolije predstavljaju jedan od vodećih uzroka maternalnog mortaliteta širom sveta. Učestalost venske tromboembolije procenjuje se na 0,76 do 1,72 na 100 000 trudnoća što je četiri puta veće nego kod žena koje nisu trudne. Cilj ovog rada je da se ukaže na najčešće neakušerske komplikacije trudnoće i porođaja kao i dijagnostičke metode, profilaksu i lečenje venske tromboembolije. **Faktori rizika.** Do sada je identifikovan veliki broj faktora rizika za vensku tromboemboliju. Dva najznačajnija faktora rizika za vensku tromboemboliju u trudnoći su trombofilija i prethodna venska tromboembolija. Duboka venska tromboza se u većini slučajeva javlja u donjim ekstremitetima i karlici. **Dijagnoza.** Kako je klinička dijagnoza venske tromboembolije dosta nepouzdana, ukoliko postoji sumnja na vensku tromboemboliju ili plućnu emboliju neophodno je odmah sprovesti imidžing dijagnostičke metode. **Terapija.** Nefrakcionisani heparin zauzima centralno mesto u prevenciji i lečenju venske tromboembolije, jer ne prolazi kroz placentu, čime se izbegavaju rizici koje nosi varfarin. U prevenciji venske tromboembolije fokus mora biti na visokorizičnim grupama, s tim što treba uzeti u obzir da su preporuke za profilaksu čak i u ovoj grupi ograničene.

Ključne reči: Trudnoća; Tromboembolije; Plućna embolija; Prevencija; Lečenje

Summary

Introduction. Venous thromboembolism is one of the leading cause of maternal mortality worldwide. The incidence of venous thromboembolism is estimated at 0.76 to 1.72 per 100.000 pregnancies which is four times as great as the risk in nonpregnant women. The purpose of this article is to raise awareness of this frequent problem in pregnancy and provide a practical approach for the diagnosis, management, and prevention of venous thromboembolism during pregnancy and delivery. **Risk factors.** A number of risk factors for the development venous thromboembolism have been identified. The two most important risk factors for venous thromboembolism in pregnancy are thrombophilia and previous venous thromboembolism. Deep venous thrombosis in the majority of cases occurs in the lower extremities and pelvis. **Diagnosis.** As the clinical diagnosis of venous thromboembolism is unreliable, the women who are suspected of having deep venous thrombosis or pulmonary embolism should be examined promptly using imaging diagnostics. The first diagnostic method is Doppler ultrasound. Where available, individual authors recommend magnetic resonance venography, pulmonary angiography or computed tomography. **Therapy.** Unfractionated heparin or low-molecular-weight heparin has a central place in the prevention and treatment of venous thromboembolism in pregnancy because they do not pass through the placenta, thus avoiding the risks likely to be induced by warfarin. The prevention of venous thromboembolism must focus on the patients known to be at high risk bearing in mind that the recommendations for prophylaxis, even in high-risk patients, are based on the limited data.

Key words: Pregnancy; Thromboembolism; pulmonary embolism; Prevention; Treatment

Uvod

Jedna od brojnih ranih fizioloških adaptacija u trudnoći, obuhvata i promenu u koagulacionom sistemu koja dovodi do stanja hiperkoagulabilnosti i smanjuje efekat fibrinolize, što istovremeno povećava

rizik za nastanak tromboembolija. Ovakvo stanje može da se objasni hormonskim promenama u trudnoći [1]. Osnovni cilj ovih promena je priprema za hemostatski izazov koji nosi sam porođaj. Nedavno publikovani izveštaj o maternalnoj smrtnosti za period 2004–2008. godine pokazuje statistički značaj

Skraćenice

DVT	– duboka venska tromboza
PTE	– plućna tromboembolija
CVT	– cerebralna-venska tromboza
VTE	– venske tromboembolije
tPA	– tkivni aktivator plazminogena
PAI-1	– inhibitor aktivatora plazminogena-1
PAI-2	– inhibitor aktivatora plazminogena-2
BMI	– <i>body mass index</i>
aPTV	– aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme
NFH	– nefrakcionisani heparin

jan pad mortaliteta, prvi put od 1985. godine od kada je u Evropi započeta široka kampanja o prevenciji tromboembolijskih bolesti [2,3]. Ovo se delom može objasniti smanjenjem prenatalne smrtnosti trudnica kao i znatno manjom smrtnošću nakon vaginalnog porođaja. Navedeni pad mortaliteta posledica je sveobuhvatnijeg sprovođenja aktuelnih smernica o prevenciji, dijagnostici i lečenju tromboembolijskih komplikacija u trudnoći [4].

Učestalost

Tromboembolijske bolesti su jedan od vodećih uzroka maternalnog mortaliteta širom sveta. Ove bolesti obuhvataju niz kliničkih entiteta, od kojih su najvažniji duboka venska tromboza (DVT), plućna tromboembolija (PTE) i cerebralna venska tromboza (CVT) [5]. Epidemiologija tromboembolijskih bolesti u trudnoći značajno se razlikuje od one van graviditeta i upravo te razlike imaju značajne kliničke implikacije.

Učestalost venskih tromboembolija (VTE) procenjuje se na 0,76 do 1,72 trudnoće [6]. Stopa mortaliteta iznosi od 1,1 do 1,5 smrtnih slučajeva na 100 000 porođaja u Evropi i Severnoj Americi [7].

Više od polovine svih venskih tromboza kod žena u reproduktivnom periodu povezano je sa trudnoćom [8]. Rizik od nastanka venskih tromboza se u toku trudnoće povećava čak pet puta, a u prvom trimestru i do 60 puta. Slično tome, rizik od PTE je dvostruko veći u trudnoći, a čak 30 puta veći u prvom trimestru nakon porođaja [9].

Duboka venska tromboza se sa jednakom učestalošću javlja u sva tri trimestra. Približno jedna trećina DVT i polovina PTE povezanih sa trudnoćom javljaju se posle porođaja. Većina slučajeva DVT u puerperijumu nastaje u prve četiri nedelje, najčešće u drugoj nedelji, mada je rizik jednak do trećeg meseca posle porođaja [10].

Patofiziološki mehanizmi

Sve tri komponente Virihovljeve trijade su prisutne u trudnoći i puerperijumu: hiperkoaguabilnost, venska staza i povreda krvnog suda [11].

Do stanja hiperkoaguabilnosti dovodi povećanje koncentracije faktora koagulacije u krvi, smanjenje količine prirodnih antikoagulantnih faktora i umanjeno fibrinolitičke aktivnosti [12]. Hiperkoagu-

bilnost je najizraženija u momentu rađanja posteljice, jer tada dolazi do oslobađanja tromboplastičnih supstancija koje stimulišu formiranje krvnog ugruška radi uspostavljanja homeostaze nakon porođaja. Koagulacioni i fibrinolitički status se u potpunosti normalizuju četiri nedelje nakon porođaja [13,14].

Vrednosti trombocita se tokom trudnoće smanjuju najverovatnije usled povećane destrukcije i hemodilucije sa maksimalnim padom u trećem trimestru. Vrednosti faktora VII, VIII, X, XII, Fon-Vilebrandovog faktora kao i fibrinogena povećavaju se tokom trudnoće. Ostali faktori koagulacije ili ostaju na nivou kao pre trudnoće ili se pak smanjuju [15].

Fibrinoliza je smanjena u trudnoći usled pada tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) koji ostaje na niskom nivou do sat vremena nakon porođaja posle čega se normalizuje. Ovo smanjenje je posledica postepenog, a na kraju trostrukog povećanja inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1) i povećanja nivoa inhibitora aktivatora plazminogena-2 (PAI-2). Posteljica proizvodi PAI-1 i predstavlja primarni izvor PAI-2. Nivo PAI-2 u toku porođaja je dvadeset pet puta veći od normalnog. Postpartalno, tPA se odmah normalizuje, dok PAI-2 ostaje povišen do nekoliko dana [16].

Usled uticaja progesterona na zidove krvnog suda, dolazi do razvoja venske staze od samog početka trudnoće. Kako trudnoća napreduje, mehanički faktori postaju sve izraženiji, a gravidna materica ometa venski protok kroz vene u maloj karlici. Smanjenje brzine protoka je najizraženije u zajedničkoj femoralnoj veni koja je i najčešće mesto nastanka DVT. U 85% slučajeva DVT nastaje u levoj nozi, najverovatnije usled kompresije leve ilijačne vene jajnikom i ilijačnom arterijom, ali ona može biti izazvana i drugim uzrocima. Venska staza je izraženija ukoliko je trudnica prebolela vensku trombozu i u tom slučaju može doći do trajnog oštećenja krvnog suda i valvularnog refluksa [17]. Oštećenje karličnih vena tokom porođaja može nastati i usled mehaničkog pritiska glave ploda ili primene forcepsa kao i prilikom carskog reza [18].

Faktori rizika

Postoji veliki broj faktora rizika za nastanak VTE u trudnoći i puerperijumu (**Tabela 1**) [19]. Njihovo prepoznavanje omogućava odgovarajuću i pravovremenu trombopofilaksu. Dva najznačajnija faktora rizika za VTE u trudnoću su trombofilija i prethodna VTE [20].

Za potrebe antenatalne procene rizika, žene sa prethodnom VTE mogu biti podeljene na one sa rekurentnom ili jednom prethodnom VTE.

U drugoj grupi VTE može nastati [21,22]:

1. neprovocirano (nezavisno od trudnoće),
2. estrogenski indukovano (kontracepcija ili trudnoća),
3. usled trombofilije (nasledne ili stečene) ili pozitivne porodične anamneza za VTE i
4. u prisustvu privremenih faktora rizika (trauma, hirurški zahvat) povezanih sa VTE.

Tabela 1. Faktori rizika za nastanak venske tromboembolije u trudnoći i puerperijumu
Table 1. Risk factors for development of venous thromboembolism in pregnancy and puerperium

I. Postojeći faktori rizika/Existing risk factors
1. Prethodna VTE/Previous venous thromboembolism
2. Trombofilija (nasledna ili stečena)/Thrombophilia (inherited or acquired)
3. Komorbiditeti (npr. srčana ili plućna oboljenja, sistemski lupus, malignitet, inflamatorna oboljenja kostiju, nefrotski sindrom, anemija srpastih ćelija, intravenska upotreba narkotika)/Comorbidity (e.g. heart or lung diseases, systemic lupus, malignancy, inflammatory diseases of bones, nephrotic syndrome, sickle-cell anemia, intravenous drug administration)
4. Starost > 35 godine/Age > 35 years
5. BMI >30 kg/m ² pre trudnoće ili u ranoj trudnoći/BMI > 30 kg/m ² before pregnancy or in early pregnancy
6. Paritet > 3/Parity > 3
7. Pušenje/Smoking
8. Varikozno proširene vene (simptomatske ili iznad kolena ili sa pridruženim zapaljenjem vena, edemom ili kožnim promenama)/Varicose veins (symptomatic or above the knees or with associated vein inflammation, edema or skin changes)
9. Paraplegija/Paraplegia
II. Akušerski faktori rizika/Obstetric risk factors
1. Višestruke trudnoće, asistirana reprodukcija/Multiple pregnancies, assisted reproduction
2. Preeklampsija/Pre-eclampsia
3. Carski porođaj/Cesarean section
4. Peripartalno krvarenje (više od 1 000 ml) koje iziskuju nadoknadu krvi – npr. porođaj koji traje > 24 h/Peripartum bleeding (more than 1000 ml) which requires blood transfusion – e.g. delivery longer than 24 h
III. Novonastali/prolazni faktori rizika/Newly-developed/transient risk factors
Hiruške procedure u trudnoći i/ili puerperijumu (npr. apendektomija, postpartalna sterilizacija)/Surgical procedures in pregnancy and/or puerperium (e.g. appendectomy, postpartum sterilization)
IV. Potencijalni reverzibilni faktori rizika/Potentially reversible risk factors
1. Mučnina, dehidratacija/Nausea, dehydration
2. Ovarijalni hiperstimulacioni sindrom/Ovarian hyperstimulation syndrome
3. Hospitalizacija ili imobilizacija duža od 3 dana (npr. disfunkcija pubične simfize koja ograničava mobilnost)/Hospitalization or immobilization longer than three days (e.g. pubic symphysis dysfunction which limits mobility)
4. Sistemska infekcija koja iziskuje antibiotsku terapiju ili hospitalno lečenje (npr. pneumonija, pijelonefritis, postpartalna infekcija rane)/Systemic infection which requires antibiotic therapy or in hospital treatment (e.g. pneumonia, pyelonephritis, postpartum wound infection)
5. Daleka putovanja (> 4 h)/Long journeys (> 4 h)

U slučaju rekurentnih VTE, rizik za nastanak ponovne VTE je povećan u trudnoći, a većina ovih žena je već na prethodnoj antikoagulantnoj terapiji. Zbog teratogenog dejstva varfarina, neophodno je „prevođenje” na niskomoleularni heparin (NMH), idealno dve nedelje nakon izostanka ciklusa, a obavezno pre šeste nedelje trudnoće [22].

Trombofilija može biti nasledna (nedostatak antitrombina, proteina C i S, faktora V, polimorfizam gena za trombomodulin) ili stečena (antifosfolipidni sindrom, uključujući antikardiolipinska i lupus-antikoagulantna antitela). Rizik za nastanak VTE povezan je sa svakim od ovih faktora i varira u zavisnosti od prethodnog trombotskog stanja. Čak 20–50% žena sa VT ima trombofiliju [23]. U odsustvu trombofilije rizik za VTE kod trudnica je nizak, osim u slučajevima nedostatka antitrombina i udruženih defekata [24].

U novije vreme gojaznost se izdvaja kao poseban i vrlo važan faktor rizika za nastanak VTE.

Rizik je veći ukoliko je indeks telesne mase (eng. *body mass index*, BMI) preko 30 kg/m² [25]. Postoji više teorija o ovoj povezanosti. Veza između gojaznosti i hiperkoaguabilnog stanja se ogleda u povećanju protrombinske generacije. Takođe i nivo PAI-1 značajno je povišen kod gojaznih žena sa inhibicijom fibrinolize kao posledicom. Naposljetku, oksidativni stres je povezan sa masnim tkivom, što dovodi to aktivacije trombocita i oštećenja endotela i doprinosi nastanku ugruška [10].

Dijagnostički postupak

Ukoliko se u bilo kom momentu pojavi klinička sumnja na VT, neophodno je hitno preduzeti niz dijagnostičkih mera sa ciljem sprečavanja komplikacija.

Duboka venska tromboza se u većini slučajeva javlja u donjim ekstremitetima i karlici. Trombne mase su u 82% slučajeva levostrane, 71% je u proksimalnim venama i to u 64% slučajeva u ilijačnim ili

femoralnim venama. Rizik od embolizacije u ovim slučajevima je značajan [26]. Klinički, DVT se manifestuje oticanjem, crvenilom, osećajem težine i topline u donjim ekstremitetima. Kliničku sumnju podstiče i tzv. LEft pravilo koje obuhvata tri varijable 1. simptomi u levoj nozi, 2. razlika u obimu potkolenice veća ili jednaka 2 cm, 3. manifestacija u prvom trimestru trudnoće [27]. Vrednosti D-dimera su povišene kod svih trudnica, te određivanje njegove vrednosti generalno, a naročito u trudnoći, predstavlja senzitan, ali ne i specifičan marker DVT [26,27].

Prvi dijagnostički metod je dopler ultrazvuk. U slučaju da je nalaz negativan a postoji klinički visok stepen sumnje, lečenje treba odmah započeti, ili pregled ponoviti za sedam dana. U slučajevima kada je dostupna, pojedini autori savetuju i venografiju magnetnom rezonancijom [28].

Kliničke manifestacije PTE su dispnea, bol u grudima, tahipneja, tahikardija, a ređe i hemoptizije. Često, ove tegobe se zanemare i pripisuju se simptomima normalne trudnoće [29]. Međutim, svaka pojava iznenadnih simptoma, a naročito bola u grudima kod trudnica sa postojećim faktorima rizika, nameće sumnju na PTE [30]. Metode za postavljanje dijagnoze PTE obuhvataju elektrokardiogram, gasne analize i ultrazvuk donjih ekstremiteta, a u puerperijumu i radiografiju grudnog koša i perfuzionu scintigrafiju pluća. Ukoliko nalazi ne ukazuju na prisustvo PTE, a postoji značajna klinička sumnja, treba nastaviti sa antikoagulantnom terapijom, a dijagnostički postupak ponoviti za 7 dana. Alternativni dijagnostički metodi obuhvataju plućnu angiografiju, kompjuterizovanu tomografiju i magnetnu rezonanciju [31,32].

Cerebralna venska tromboza (CVT) može nastati u bilo kom trenutku trudnoće. Kliničke manifestacije CVT obuhvataju tešku glavobolju u 72% slučajeva, epileptične napade koji mogu biti parcijalni ili generalizovani u 45% slučajeva, znake naglog porasta intrakranijalnog pritiska (edem papile očnog živca, povraćanje, fotofobija) u 30% slučajeva. Dijagnoza se potvrđuje venografijom ili magnetnom rezonancijom. Ukoliko je nije moguće realizovati, kompjuterizovana tomografija sa kontrastom je alternativna metoda [33].

Terapija

Kod hemodinamički stabilnih trudnica venske tromboembolije leče se niskomolekularnim heparinom. Heparin ne prolazi kroz placentu i ne predstavlja opasnost po plod [34]. Rizik od komplikacija primene heparina (heparinom indukovana trombocitopenija, osteoporotične frakture, alergijske kožne reakcije) nizak je i kreće se oko 0,04%. Rizik od krvarenja je 1,9% (odnosi se uglavnom na pojavu hematoma posle carskog reza ili vaginalnog porođaja). Preporučuje se da se niskomolekularni heparin aplikuje dva puta dnevno. Kako je antikoagulantni efekat pouzdan i predvidiv, a rizik od krvarenja mali, nije neophodno laboratorijsko praćenje u hospitalnim uslovima, te se može davati i ambulantno [35].

U slučaju masivne plućne embolije i hemodinamičke nestabilnosti trudnice, terapijski pristup treba individualizovati. Kardio-pulmonalni bajpas i hiruška embolektomija, a nakon toga carski rez bile bi metode izbora u najtežim slučajevima, međutim ove intervencije su ograničene na vrlo mali broj ekspertskih centara [36]. Tromboliza nije kontraindikovana i do sada je bila uspešna u 172 objavljena slučaja [37]. Publikovane stope komplikacija, u smislu maternalnog krvarenja kreću se 1–6%, bez registrovanih smrtnih ishoda. Stopa fetalnog mortaliteta iznosi 2–5% [38,39]. Nefrakcionisani heparin u dozi od 80 IU/kg praćen kontinuiranom infuzijom u dozi od 18 IU/kg/h je terapijski izbor u slučajevima masivne PTE. Terapijski opseg prati se kroz određivanje aktivnog parcijalnog tromboplastinskog vremena (aPTV) i antiXa [37].

Perinatalni period

U slučajevima kod kojih je DVT nastala dve i više nedelja pre porođaja, ugrušak je najčešće stabilan, a porođaj se može indukovati. Druga mogućnost je da se sačeka spontano započinjanje porođaja, ali je upotreba regionalne anestezije u ovim slučajevima kontraindikovana 24 h posle poslednje terapijske doze NMH [40]. Carski rez se savetuje samo iz akušerskih indikacija [41]. Terapija NMH se nastavlja 6 h po završetku porođaja, u slučajevima kada je krvarenje u fiziološkim granicama. Pet dana nakon porođaja rizik od nastanka postpartalnog krvarenja je minimalan, a u terapiju se može uvesti varfarin [42]. Ukoliko je VTE nastala u prvom trimestru trudnoće, terapija NMH se nastavlja 6 nedelja postpartalno, bez potrebe za uvođenjem varfarina. Ukupno trajanje lečenja, uključujući i ono u trudnoći, treba da bude barem 3 do 6 meseci [41,42].

Ukoliko je VTE nastala do 2 nedelje pre termina porođaja, rizik od nastanka embolizacije je visok. U tom slučaju, porođaj treba odložiti što je moguće kasnije. U slučaju započetog porođaja, aPTV treba intenzivno pratiti [42]. Na početku aktivnog porođaja, NMH infuzija može se isključiti, a ukoliko je aPTV nakon četiri sata u terapijskom opsegu, može se sprovesti regionalna anestezija [40]. Ukoliko postoji neophodnost carskog reza, njega bi trebalo, ukoliko je to moguće, odložiti dok je trudnica pod kompletnom antikoagulantnom zaštitom, jer može doći do nekontrolisanog krvarenja [43,44]. U hitnim slučajevima, dejstvo NMH se antagonizuje primenom protamin sulfata i sveže zamrznute plazme.

Ako postoji visoki rizik od velike iliofemoralne DVT i embolizacije, a naročito ako se pojavi blizu termina porođaja (posle 37. nedelje gestacije), pojedini autori preporučuju plasiranje filtera u donju šuplju venu, u slučajevima kada je antikoagulantna terapija kontraindikovana ili neefikasna [45]. U praksi je upotreba filtera retko indikovana i može biti povezana sa brojnim komplikacijama, naročito prilikom postavljanja [45,46].

Prevenција

Engleski kraljevski koledž za akušerstvo i ginekologiju je 2009. godine izdao vodiče dobre kliničke prakse u cilju smanjivanja rizika tromboembolijskih bolesti u trudnoći i puerperijumu [47]. Smernice su bazirane na faktorima rizika na osnovu kojih se vrši bodovanje i stratifikacija rizika.

U idealnim slučajevima trebalo bi prepoznati ženu sa rizikom za trombozu pre trudnoće ili eventualno u ranoj trudnoći. Tumačenje pojedinih rezultata nije pouzdano u trudnoći, kao deficijencija proteina S i lupus-antikoagulansa.

Kod trudnica sa prisutnim faktorima rizika odmah pri postavljanju dijagnoze trudnoće neophodno je započeti trombopofilaksu NMH. Za pacijentkinje koje su na dugotrajnoj antikoagulantnoj terapiji varfarinom, neophodno je „prevođenje” na NMH kako bi se izbegla varfarinska embriopatija. Međutim, postoje okolnosti koje mogu promeniti rizik od tromboembolija u toku trudnoće. Hiperemeza, preeklampsija, imobilnost koja iziskuje hospitalno lečenje i infekcije su stanja koja povećavaju rizik za nastanak tromboembolija. Stoga, sa nastankom nekog od ovih stanja neophodno je ponoviti stratifikaciju rizika.

Trudnice treba obučiti da samostalno aplikuju NMH supkutano, podučiti ih o riziku od krvarenja (koji je nizak pri davanju profilaktičkih doza). U slučaju pojave krvarenja, savetuje se prekidanje terapije i konsultacija sa lekarom.

Stratifikaciju rizika neophodno je ponoviti pre porođaja. Ukoliko je indikovana ponovna hospitalizacija u puerperijumu, naročito zbog sistemske infekcije ili hirurške intervencije, neophodno je primeniti trombopofilaksu.

Odstupanja od standardne trombopofilakse postoje u slučajevima visokih profilaktičkih doza varfarina i alternativnih agenasa. Trudnice koje boluju od antifosfolipidnog sindroma, deficijencije antitrombina, one koje su na dugotrajnoj terapiji varfarinom, kao i one sa prethodnim venskim tromboembolijama iziskuju visoke profilaktičke doze

kao i hematološku obradu i praćenje. Praćenje vrednosti anti-Xa faktora je neophodno u slučajevima najvišeg rizika [47].

Varfarin ima ograničenu upotrebu u trudnoći. Ukoliko se koristi u prvom trimestru trudnoće između 6. i 12. nedelje u 5% slučajeva prouzrokuje karakterističnu embriopatiju (nazalna hipoplazija, skeletne abnormalnosti i multiple abnormalnosti centralnog nervnog sistema) [48]. Međutim, uzimajući u obzir odnos rizika i koristi, njegovo korišćenje opravdano je u slučajevima ponovljenih tromboembolija na terapijskim dozama heparina kao i kod nekih trudnica sa implantiranim mehaničkim srčanim valvulama.

Danaparoid, fondaparin i lepirudin su agensi sa aktivnošću sličnom heparinu, uglavnom sa anti-Xa i direktnom trombinskom inhibicijom. Oni se koriste kod žena koje imaju intoleranciju na heparin (heparinom indukovano trombocitopeniju) ili alergijsku reakciju. Podaci iz literature o primeni ovih lekova u trudnoći su ograničeni. Danaparoid ne prolazi kroz placentu, dok male količine fondaparina prolaze, ali za sada nisu opisani neželjeni efekti. Za lepirudin je eksperimentalno dokazano na zečevima da je teratogen u velikim dozama, a njegova upotreba je rezervisana samo u slučajevima kada nema drugih mogućnosti [47].

Zaključak

Tromboembolijske bolesti u trudnoći mogu uzrokovati teške, često i fatalne komplikacije koje se u najvećem broju slučajeva mogu prevenirati, naročito kod trudnica sa poznatim faktorima rizika. U ovome nam mogu pomoći nedavno publikovana uputstva Engleskog kraljevskog koledža za ginekologiju i akušerstvo. Međutim, u ovim preporukama postoje i izvesne kontradiktornosti o udruženosti više faktora rizika za nastanak venskih tromboembolija, što bi trebalo da bude cilj istraživanja budućih studija.

Literatura

1. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409-14.
2. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
3. CMACE. Saving mothers' lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. The eighth report of the confidential enquiries into maternal deaths in the United Kingdom. *BJOG* 2011;118(1):1-203.
4. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Thromboprophylaxis during pregnancy, labour and after vaginal delivery: guideline no 37. London: RCOG Press; 2004.
5. Heit JA, Kobbervig CE, James AH, et al. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or post-partum: a 30-year population-based study. *Ann Intern Med* 2005;143:697-706.
6. James AH, Grotegut CA, Brancazio LR, Brown H. Thromboembolism in pregnancy: recurrence and its prevention. *Semin Perinatol* 2007;31(3):167-75.
7. Pomp ER, Lenselink AM, Rosendaal FR, Doggen CJ. Pregnancy, the postpartum period and prothrombotic defects: risk of venous thrombosis in the MEGA study. *J Thromb Haemost* 2008;6(4):632-7.
8. James AH, Tapson V, Goldhaber SZ. Thrombosis during pregnancy and the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:216-9.
9. Bourjeily G, Paidas M, Khalil H, et al. Pulmonary embolism in pregnancy. *Lancet* 2010;375:500-12.
10. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(5):1311-5.

11. Bikdeli B, Sharif-Kashani B. Prophylaxis for venous thromboembolism: a great global divide between expert guidelines and clinical practice? *Semin Thromb Hemost* 2012;38(2):144-55.
12. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians: evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2012; 141(2):e691S-736S.
13. Kezić A, Sparić R, Stojimirović B, Milenković V. Multiorgan dysfunction in a gravid woman with placental abruption and disseminated intravascular coagulation. *Srp Arh Celok Lek* 2007;135(7-8):465-7.
14. Mostić T, Sparić R, Argirović R, Ljubić A, Božanović T, Arsenijević L, i sar. Our experience with the use of recombinant activated factor VII in postpartum haemorrhage. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(3):204-9.
15. Ilić-Mostić T, Argirović R, Sparić R, Ljubić A, Božanović T, Jeremić K, i sar. Successful application of recombinant activated factor VII in a patient with HELLP syndrome and disseminated intravascular coagulation. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(3):253-8.
16. Schmid BC, Reznicek GA, Rolf N, Maul H. Postpartum hemorrhage: use of hemostatic combat gauze. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;206(1):12-3
17. Thomson AJ, Greer IA. Thromboembolic disease in pregnancy and puerperium: acute management. Guideline no. 28. London: RCOG Press; 2001.
18. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res* 2004;114:409-14.
19. Royal College of Obstetricians and Gynecologist. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and the puerperium. Green-top Guideline no 37. London: RCOG; 2009.
20. Gerhardt A, Scharf RE, Zotz RB. Effect of hemostatic risk factors on the individual probability of thrombosis during pregnancy and the puerperium. *Thromb Haemost* 2003;90:77-85.
21. Berisavac M, Sparić R, Argirović R. Contraception: modern trends and controversies. *Srp Arh Celok Lek* 2009;137(5-6):310-9.
22. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians: evidence-based clinical practice guidelines. 9th ed. *Chest* 2008;133:454S-545S.
23. Nelson SM, Greer IA. Thrombophilia and the risk for venous thromboembolism during pregnancy, delivery, and puerperium. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2006;33:413-27.
24. Knight M. Antenatal pulmonary embolism: risk factors, management and outcomes. *BJOG* 2008;115:453-61.
25. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, et al. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. *Obstet Gynecol* 2005;106:1357-64.
26. Chan WS, Spencer FA, Ginsbergm JS. Anatomic distribution of deep vein thrombosis in pregnancy. *CMAJ* 2010;182: 657-60.
27. Chan WS, Lee A, Spencer FA, et al. Predicting deep venous thrombosis in pregnancy: out in 'LEft' field? *Ann Intern Med* 2009;151:85-92.
28. Kanal E, Barkovich AJ, Bell C, et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR* 2007;188:1447-74.
29. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003;58:470-83.
30. Tufano A, Di Capua M, Coppola A, Arturo C, Ieranò P, Cerbone AM, et al. The challenge of diagnosing pulmonary embolism in children, pregnant women, and elderly patients: a descriptive review of the literature. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37(8):908-17.
31. Cogley JR, Ghobrial PM, Chandrasekaran B, Allen SB. Pulmonary embolism evaluation in the pregnant patient: a review of current imaging approaches. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33(1):11-7.
32. Vučićević-Trobok J, Bogdanov B, Trifković M. Pulmonary thromboembolism and deep venous thrombosis in the antiphospholipid syndrome: case report. *Med Pregl* 2003;56(1-2):85-8.
33. Pfefferkorn T, Crassard I, Linn J, et al. Clinical features, course and outcome in deep cerebral venous system thrombosis: an analysis of 32 cases. *J Neurol* 2009;256:1839-45.
34. Blann AD, Khoo CW. The prevention and treatment of venous thromboembolism with LMWHs and new anticoagulants. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:693-704.
35. Greer IA, Nelson-Piercy C. Low-molecular-weight heparins for thromboprophylaxis and treatment of venous thromboembolism in pregnancy: a systematic review of safety and efficacy. *Blood* 2005;106:401-7.
36. Fatima N, Zaman M, Sajjad Z, Hashmi I. Pulmonary embolism in pregnancy: a diagnostic dilemma. *Ann Nucl Med* 2011;25(9):603-8.
37. Fasullo S, Maringhini G, Terrazzino G, Ganci F, Paterna S, Di Pasquale P. Thrombolysis for massive pulmonary embolism in pregnancy: a case report. *Int J Emerg Med* 2011;31(4):69.
38. Leonhardt G, Gaul C, Nietsch HH, et al. Thrombolytic therapy in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:271-6.
39. Frye D, Clark SL, Piacenza D, Shay-Zapfen G. Pulmonary complications in pregnancy: considerations for care. *J Perinat Neonat Nurs* 2011;25(3):235-44.
40. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy. *N Engl J Med* 2008;359:2025-33.
41. Maksimović M, Durđević S, Curčić A, Ivanović L, Pantelić M. Preoperative preparation of patients for gynecologic operations. *Med Pregl* 2009;62(9-10):477-82.
42. McLintock C, Brighton T, Chunilal S, Dekker G, McDonnell N, McRae S, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy and the postpartum period. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012;52(1):14-22.
43. Cavazza S, Rainaldi MP, Adduci A, Palareti G. Thromboprophylaxis following cesarean delivery: one site prospective pilot study to evaluate the application of a risk score model. *Thromb Res* 2012;129(1):28-31.
44. Berisavac M, Sparić R, Pervulov M, Arsenijević L, Spremović-Radenović S, Vrzic-Petronijević S, i sar. Spontaneous intra-abdominal bleeding in twin pregnancy: case report. *Srp Arh Celok Lek* 2008;136(5-6):299-301.
45. Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002;100:3484-8.
46. Jamjute P, Reed N, Hinwood D. Use of inferior vena cava filters in thromboembolic disease during labor: case re-

port with a literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006;19(11):741-4.

47. Royal College of Obstetrics and Gynaecology. Reducing the risk of thrombosis and embolism during pregnancy and puerperium. Green-top Guideline No 37. London: RCOG; 2009.

Rad je primljen 29. X 2012.

Recenziran 12. II 2013.

Prihvaćen za štampu 29. III 2013.

BIBLID.0025-8105:(2013):LXVI:9-10:417-423.

48. Vitale N, De Feo M, De Santo LS, et al. Dose-dependent fetal complications of warfarin in pregnant women with mechanical heart valves. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1637-41.

PISMA UREDNIŠTVU

LETTERS TO EDITORIAL BOARD

Ivan Ćirić. *US Health Care Crisis* (Krizu u zdravstvenoj zaštiti u Sjedinjenim Američkim Državama)

Introduction

There is an ongoing national debate in the United States (US) on a whole range of social issues. One issue that has occupied the center stage of the debate for quite some time is the US health care crisis. The consensus reached is that the health care crisis is caused by an unsustainable increase in the cost of the runaway expansion of US health care infrastructure. What is not agreed upon, however, is how best to remedy the crisis. The purpose of this report is to clarify the reasons behind the US health care crisis and to explain the recommendations at health care reform.

US Health Care Infrastructure

Physicians

The number of US physicians has been steadily increasing. In a 2010 census, there were 850 thousand physicians in the US, or 277 physicians per 100.000 populations [1]. However, the percentage of physicians in private practice has decreased from 57% to 33% during the same period of time. Solo or two men private practice offices are thus a vanishing breed. The physicians have the privilege of admitting and caring for their patients in a private institution, although, mostly for economic and efficiency reasons, the current tendency has been to relegate the inpatient care to a new specialty of hospital based physicians, the hospitalists. Recently a new type of solo practice has emerged, the so called concierge medicine. Under the concierge medicine arrangement the physician guarantees his patients immediate access and a preferentially serviced care for an annual retainer of anywhere between \$1000 and \$2000.

Most of the physicians, however, are presently joining either academic or private group practices with some being self-governed and with others being an integral part of the institutional health care structure. Only a minority of physicians are currently full time salaried employees, although their number is growing.

Physicians are generally reimbursed by the insurance companies based on the quantity of work performed. Self-pay is practically non-existent. In a group practice, physician compensation is based on the contractual arrangement that includes leadership position, clinical and academic productivity,

seniority and the like. In addition, physician compensation varies depending on the specialty and the employment paradigm. Surgical subspecialists, as for example the orthopedic and plastic surgeons, and physicians in private group practices tend to earn higher wages compared to non-surgical specialists and to those in full time employment.

Hospitals

As for hospitals modus operandi there are two basic categories: the "not-for-profit" and "for-profit" institutions [2,3]. The former designation implies that the institution reinvests all of its revenues into health care related expenditures and that they are tax exempt. On the other hand, for-profit institutions distribute part of their profits to the investor owners and they are taxable.

The not-for-profit hospitals can be *private* or they can be *owned by a government entity*. A private not-for-profit hospital is governed by a voluntary Board of Directors and a paid administrative staff headed by the Chief Executive Officers (CEO). There are several types of private not-for-profit hospitals. For example, the Northwestern Memorial Hospital in Chicago is a private not-for-profit hospital that is affiliated with but not owned by the Northwestern University. This means that the Northwestern University Medical School contracts with the Hospital to use its facilities and staff for graduate education of medical students and the post-graduate training of interns and residents. Under such arrangement, the Chief Executive Officer of the hospital and the medical school Dean work closely together so as to reconcile their potentially different agenda regarding the flow of revenues. In contrast, when a private university, as for example the University Of Chicago, owns a hospital, the medical school Dean is primarily responsible for governance priorities and how to distribute the revenues. Another type of private not-for-profit hospitals are owned and operated by a religious order. They may or may not have medical school affiliation. Lastly, the majority of private not-for-profit hospitals are the non-teaching community hospitals that can be found in almost each and every community of 75.000 - 100.000 population.

The private not-for-profit hospitals are generally economically sound with a positive balance sheet in part because of the private donations to the hospitals by grateful wealthy patients and because of research grants generated by the medical staff. At the same time, there is very little transparency for the escalating cost of inpatient care, besides the burgeoning administrative costs. A recent

Abbreviations

MRI	– magnetic resonance imaging
ACA	– Affordable Care Act
US	– United States
CBO	– The Congressional Budget Office
GDP	– gross domestic product

government report on hospital charges has revealed a great disparity in the prices for inpatient care for the same illness among different hospitals even when they are in the same communities. For example, the hospital charges for pneumonia in Illinois have ranged from \$7000 to \$60000, for a cardiac pacemaker implant from \$26000 to \$167000 and for joint replacement surgery from \$29000 to \$117000. Of course, the Hospitals do not collect these charges in full considering that insurance reimbursements are based on pre-set fee guidelines.

As for government owned not-for-profit hospitals, these are *federal* Veterans Administration and military hospitals, *state* university hospitals, as for example the University of Illinois Hospital, and *county* charity hospitals where patients with incomes below the federal poverty line receive free care. These hospitals depend largely on government grants for their operation. Considering the recent financial crisis in the US and the dire fiscal situation in some states, government entity owned hospitals have been under financial pressure.

Finally, for-profit hospitals deliver health care with an eye on cost and profit. Fortunately, only a minority of US hospitals fall into this category.

US hospitals are regularly inspected by the Joint Commission on Accreditation of Hospitals (JCAH) for compliance with federal and states regulations, especially concerning privacy under the Health Insurance Portability and Accountability Act (HIPA). The hospitals are also regularly inspected for work place safety under the watchful eye of the Occupational Health and Safety Administration (OSHA). Moreover, a third of US hospitals is completely digitized, meaning that they are paperless with all hospital records, both written and imaging, including all x-rays, scans, prescription forms etc available only on line and cross-referenced to all physicians' offices.

Insurance Paradigms

Presently, there are still some 18% of Americans who have no health insurance coverage for a variety of reasons. The uninsured individuals are frequently young and healthy self-employed people or owners of small businesses where the purchase of a health insurance ranks low on the budgetary priority list. For individuals who do have health coverage the insurance paradigm depends on *age*, *employment* and *income*. For example, insurance premiums for employed individuals who are under the age of 65 are usually paid by the employer, with or without the participation by the employee. However, since the insurance premiums in the past decade have risen out of proportion to the increase in

wages (130% versus 38%) [4] and thus became too expensive, it is not surprising that the so called indemnity insurance (health care directly proportional to the value of insurance coverage) has been largely replaced by discounted insurances (HMO and PPO) albeit in conjunction with a significant restriction in care.

Medicaid is an insurance program that guarantees free care for people under the age of 65 whose income is below the federal poverty line. In 2012, the federal poverty guidelines were \$11000 for an individual and \$23000 a year for a family of four. It is financed jointly between the federal and states governments. The total cost of the Medicaid program in 2012 was 258 billion dollars (billion has 12 zeros). The Congressional Budget Office (CBO) projects that the Medicaid cost will soar to 622 billion by 2030. The Medicaid program is close to insolvency due to the recent fiscal crisis, both federal and especially in the US states.

Finally, *Medicare* is the federal insurance program for seniors over the age of 65 regardless of income and for people with disabilities. Currently it covers 50 million of Americans at a cost of more than half a trillion dollars (trillion has 14 zeros). It is anticipated that there will be 80 million Americans eligible for Medicare by 2030 at a cost of one trillion dollars. The program is financed by a 2.9% income tax with a surcharge on incomes greater than \$250,000. Nevertheless, the CBO projects insolvency of the Medicare Trust Fund by 2024-2029.

Total Cost of US Health Care Infrastructure

The total cost of US health care in 2011 was a remarkable 2.6 trillion dollars or 17% of US gross domestic product (GDP) and thus greater than the entire US tax revenues of 2.3 trillion the same year. Clearly, the deficit was financed by the US national debt. The evidence also shows that the US health care cost actually began to escalate out of proportion to other industrialized nations some 30 years ago, in the early 1980-s. Interestingly enough, the US national debt also began to increase about at the same time to a point where it presently stands at a staggering 17 trillion dollars. In fact should the US health care cost continue to escalate at the same rate of 6% per year with the GDP rising optimistically at 3% per year, the US health care would consume the entire GDP by 2065 [5-8]. Under this bizarre scenario, no resources would be left for anything else, including education, judiciary, and environment, national defense and other essential services of a state.

Root Causes of the Skyrocketing Cost of US Health Care

Health Care Overutilization

Perhaps the leading reason is health care overutilization. A significant segment of US health care is practiced in a vicious cycle that begins with the health care consumer driven demand on immediate

and complete health care under any and all circumstances. This results in a proliferation and duplication of health care services that once established is in search for more patients to justify the spiraling cost of its existence. As for proliferation of health care services, there are more Magnetic Resonance Imaging (MRI) units per capita in the US than in any other industrialized nation [7,9]. As for duplication, in a Chicago suburban neighborhood expensive cardiac and full service neurosurgery are being performed in 8 community hospitals, all within a radius of less than 15 kilometers.

Aging Population

The second important reason is the aging population and the increased Medicare costs. In addition, the studies have shown that in the US there is an inappropriate allocation of health care resources toward the end of life [10]. The excessive cost of caring for the terminally ill has a number of causes, including religious and medico-legal considerations and frequently because of family's wishes to prolong life at all cost, even if this means life without dignity.

Technology and Specialization

Another cause of increasing health care costs is that since the 1980s US have favored high-end technology and treatments instead of promoting prevention and wellness. Of the 850 thousand licensed physicians in 2010, 634 thousand or 75% were certified by the American Board of Medical Specialists [1].

Medical Malpractice

Furthermore, the medical malpractice climate forces physicians to practice defensive medicine (ordering too many tests and procedures in order to avoid being sued). A recent study has shown that 80% of the 55 billion dollars related medical malpractice costs in 2010 were caused by defensive medicine [11].

Failure of Competitive Market Forces, Regulations

Last but not least, failure of the competitive market forces (the cost for an MRI examination is the same regardless if there is 1 or 10 MRI units in the community), the soaring insurance costs and the all too restrictive federal and states' regulations add significantly to the health care costs. One of the reasons that competitive market forces do not work in health care is the absence of personal responsibility on part of the health care consumer (patient) to defray at least part of the cost for a health care related expenditure, as for example an MRI examination, because of the ill-conceived premise that the insurance will pay, but forgetting that this leads to an increase in insurance premiums.

The Law of the Land: The Patient Protection and the Affordable Care Act and the Opposing Path to Prosperity

The vociferous and frequently strident public debate concerning the need to reform health care has resulted in two opposing proposals that are rooted in two disparate socio-economic conceptual paradigms with one of those, the Affordable Care Unit (ACA) [12], becoming the law of the land.

One of the main principles of the US Democratic Party is that the social network, consisting of the entitlement programs including the Social Security pension system, and the previously mentioned Medicare and Medicaid programs, is an essential fabric of the American society and here to stay, even if this requires deficit spending.

Accordingly, President Obama's administration has enacted the Patient Protection and ACA in 2010 with the ambitious goal not only of providing health coverage to the 18% of Americans who are uninsured, but also of mandating health coverage for each American, under the threat of a tax penalty, as of January 1, 2014. The mandate for universal coverage will be accomplished based on income. Health care consumers with incomes above 135% of federal poverty line (with federal subsidies up to 400% of poverty line) will be able to purchase their health insurance coverage through *Insurance Exchanges* that will offer insurance plans available within the confines of a given state. Shopping for cheaper, competitive insurance plans across state lines is not part of the ACA. Health care consumers with incomes below 135% of federal poverty line will be covered for free by extending states' *Medicaid Programs*. This specific provision of the ACA was not upheld by the US Supreme Court when it was challenged in courts. Consequently, a number of Republican led states have refused to extend their Medicaid programs in spite of the federal subsidies up front and fearing fiscal insolvency on the long run.

The ACA has a number of positive provisions. For example, it eliminates denying coverage for pre-existing conditions and dropping from coverage due to illness. It also mandates preventive care. Moreover, the ACA regulates insurance companies that no longer can limit the amount of coverage in case of a long illness and it also limits what the patient has to pay for care under similar circumstances.

On the other hand, the ACA is a costly proposition as it will cost close to 2 trillion dollars over 10 years. The ACA will supposedly be amortized by an increase in Medicare taxes and by a number of new excise (sales) taxes. Furthermore, the ACA projects 750 billion dollars in Medicare savings over the next 10 years mostly through a decrease in payments to health care providers, including changing the paradigm of physician reimbursement that is presently based on the quantity of

work done to quality benchmarks yet to be fully determined by a newly formed bureaucracy, the Independent Payment Advisory Board. In addition, the ACA anticipates saving revenues by eliminating waste, as for example unnecessary Medicaid and Medicare related admissions, and by improving efficiency through the introduction of digital medical records nationwide.

According to the critics, the ACA leaves a number of questions unanswered: What will happen to the millions of uninsured people in states that have opted out of the extended Medicaid programs? Furthermore, what will happen to the influx of new patients and seniors in light of the shrinking pool of physicians accepting government insurance? Then, what will happen to employees coverage if employers decide to replace the full time work force with part time employees (<30 hours) in order to circumvent the mandate for health insurance, or take the penalty option in order to avoid the rising insurance costs that have increased by 25% since the ACA was signed into law in 2010? Moreover, what will happen to the solvency of the ACA if healthy young individuals decide to take the cheaper penalty option compared to insurance costs, and knowing that their entry into a health plan would be guaranteed by law should they get sick or incapacitated? Finally, why is ACA not addressing the malpractice issue that is a significant contributor to the escalating health care costs?

In contrast to the Democratic Party, the Republican Party's position is that the ACA is a bureaucratic quagmire, too expensive and that it would significantly add to the US national debt. Accordingly, the Republican health plan advocates a reform of the social network entitlement programs by employing the entrepreneurial spirit of free market forces.

Specifically, under the Republican health plan [13] future seniors (beginning with those who are presently 55 when they reach the age of 67) would receive income adjusted (more to the poor and less to the rich) annual stipends (vouchers) toward the purchase of a health care plan of their choice on the

free market. Presently, the only choice seniors have is to join the government sponsored Medicare. The Republican plan also shifts Medicaid cost to the states. Furthermore, the Republican plan opens interstate barriers to allow for competition among private insurance plans across state lines. Personal Health Savings Accounts are another feature of the Republican plan. If these accounts remain unused, through the good fortune of a life long good health, the owner of the account can will it to a descendant for education, health care or similar purposes. Finally and significantly so, the Republican plan addresses the medical malpractice reform. Even though the Republican health care plan was derailed by the presidential elections in November, 2012, its proposals are still alive in the ongoing debate on the US national debt.

Conclusion

In conclusion, it is unlikely that either the Affordable Care Act or the Republican health care plan will work unless the spiraling cost of United States health care infrastructure is first reined in by the medical profession.

To begin with, it will be necessary to reverse the paradigm of health care proliferation and duplication. This may require at least some form of rationing of health care, certainly *always* in accordance with evidence based medicine. Furthermore, the present trend of promoting high-end technology and sub specialization should be reversed in favor of prevention and wellness.

It will also be necessary to promote health care competitive market forces by encouraging personal financial responsibility on part of the health care consumer.

Moreover, a reform of medical malpractice laws must be enacted in order to stop the costly defensive posture of United States physicians.

Finally, it will be necessary to curb the administrative costs and lower the profit expectations of health care related industry.

These are tall orders that will require extraordinary leadership.

References

1. Young A, Humayun JC, Rhyne JC, Dugan M. A Census of actively licensed physicians in the United States, 2010. *J Med Regulation*. 2011;96(4):10-20.
2. Chang T, Jacobson M. What is the Mission of a not-for-profit hospital? Available at: <http://www.upenn.edu/ldi/jacobsonslidesPDF>. 2008; pp 1-42.
3. McClellan M, Steiger DO. Comparing hospital quality at for-profit and not-for-profit hospitals. In: Cutler DM, ed. *The changing hospital industry: comparing for-profit and not-for-profit institutions*. Chicago: University Press; 2000. p. 93-112.
4. Institute of Medicine Workshop Synopsis. *The health care imperative: lowering costs and improving outcomes*. Washington: National Academy Press; 2010. p. 1-852.
5. Fritze J. Medical expenses have a very steep rate of growth. *USA Today* February 4, 2010. Available at: <http://www.usatoday.com>.
6. Heffler S, Smith SD, Won G, et al. Health spending projections for 2001-2011: the latest outlook. *Health Aff*. 2002; 21:207-18.
7. Squires DA. *The US health system in perspective: a comparison of twelve industrialized nations*. Washington: The Commonwealth Fund (PDF); 2011. pp 1-13. Available at: <http://www.commonwealthfund.org/>
8. United States Office of Management and budget: 2011 Budget – The White House, summary tables. Washington DC (PDF); 2011. pp 45-179. Available at: <http://www.whitehouse.gov/omb/budget/fy2011/assets/tables.pdf>.

9. Rublee DA. Medical technology in Canada, Germany and the United States: an update. *Health Aff.* 1994;13:113-7.

10. Hoover DR, Crystal S, Kumar R, et al. Medical expenditures during the last year of life: findings from the 1992-1996 medicare current beneficiary survey. *Health Serv Res.* 2002;37:1625-42.

11. Mello MM, Chandra A, Gawande AA, et al. National cost of the medical liability system. *Health Aff.* 2010;29:1569-77.

Summary

The United States health care is presently challenged by a significant economic crisis. The purpose of this report is to introduce the readers of *Medicinski Pregled* to the root causes of this crisis and to explain the steps undertaken to reform health care in order to solve the crisis. It is hoped that the information contained in this report will be of value, if only in small measure, to the shaping of health care in Serbia.

Key words: Delivery of Health Care + economics; United States; Economic Recession; Crisis Intervention; Health Care Reform; Root Cause Analysis

12. One hundred eleventh congress of the United States of America, At the Second Session: H.R. 3590. Patient Protection and Affordable Care Act. Washington. Authenticated US Government Information (PDF); 2010; pp 1-906. Available at: https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/BILLS_111/hr3590enr.pdf

13. Congressional Budget Office, House Budget Committee. The path to prosperity: a blueprint for American renewal; 2012. pp 45-57. Available at: <http://www.prosperity.budget.house.gov>.

Sažetak

Zdravstvenu zaštitu u Sjedinjenim Američkim Državama sada ugrožava teška ekonomska kriza. Cilj ovog rada je da upozna čitaoce Medicinskog pregleda sa osnovnim uzrocima ove krize i da im objasni korake koji su preduzeti da se refomiše zdravstvena zaštita kako bi se razrešila kriza. Nadam se da će informacije iznete u ovom izveštaju biti korisne, makar i u maloj meri, prilikom analize zdravstvene zaštite u Srbiji.

Ključne reči: Zdravstvo + ekonomija; Sjedinjene Američke Države; Ekonomska recesija; Krizna intervencija; Reforma zdravstva; Analiza uzroka

**DRUŠTVO LEKARA VOJVODINE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA
PREDSEDNIŠTVO
IZVRŠNI ODBOR**

Predsednik: prof. dr DRAGAN DANKUC
Potpredsednik: prim. mr sc. med. VLADISLAVA STEJIN
Sekretar: prim. dr SLAVICA MALEŠEVIĆ
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ
Prof. dr BOGOLJUB MIHAJLOVIĆ
Dr OLGICA JUKIĆ NEATNICA
Prim. dr BRANISLAV KARDAŠEVIĆ

PREDSEDNICI PODRUŽNICA

Bačka Palanka - dr MIRJANA VALAN
Bačka Topola - dr VESNA VUKOVIĆ
Bečej - dr DUBRAVKA MIODRAGOVIĆ
Kikinda - mr sc. med. DUŠAN LUJANOV
Kovin - prim. dr stom. OLIVERA NIKOLIĆ
Kula - dr BLAGOJE MARKOVIĆ
Novi Sad - prof. dr KSENIJA BOŠKOVIĆ

Aktiv lekara Sremskih Karlovaca - prof. dr BRANISLAVA BELIĆ
Aktiv stomatologa Novog Sada - dr VESNA ROKNIĆ
Odžaci - dr SOFIJA SARKANJAC DANILOVAC
Pančevo - dr MIRJANA MARKOVIĆ LAZIĆ

Ruma - dr SNEŽANA BOJANIĆ STOJČIĆ
Senta - dr MARGIT PAJOR
Sombor - Apatin - dr DRAGANA MRĐENOV

Sremska Mitrovica - Šid - dr SLAVKO ARBANAS

Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ MIŠIĆ
Subotica - dr BOJAN BAGI

Temerin - dr BOSILJKA RAJKOV
Vrbas - dr BRATISLAV KAŽIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr ŽELJKO VILOTIJEVIĆ

Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI

ČLANOVI PREDSEDNIŠTVA

Bačka Palanka - dr NEBOJŠA KOLAROV
Bačka Topola - dr LIVIA VARGA
Bečej - dr SINIŠA ŠIJAČIĆ
Kikinda - dr BOJAN MARKOVIĆ
Kovin - dr ANĐELKA MITIĆ
Kula - prof. dr VELIBOR VASOVIĆ
Novi Sad - prof. dr MARIJA JEVTIĆ
Novi Sad - prof. dr SINIŠA MIRKOVIĆ
Odžaci - dr STANKA PROTIC
Pančevo - dr JASMINA SAVKOVIĆ
Pančevo - dr MIRJANA MARKOVIĆ LAZIĆ
Pančevo - dr RODIKA MIHAJLOV
Ruma - dr BILJANA LALIĆ-OGNJENKOVIĆ
Senta - dr MARGIT PAJOR
Sombor - Apatin - dr MILAN GRBA
Sombor - Apatin - dr DRAGANA MRĐENOV
Sremska Mitrovica - Šid - dr ZORAN BELOMARKOVIĆ
Sremska Mitrovica - Šid - dr DAVOR PENJAŠKOVIĆ
Stara Pazova - Indija - dr NADA BRKIĆ MIŠIĆ
Subotica - dr MARIJA ĐURIC
Subotica - dr RADMILA PAVIĆ
Subotica - dr BOJAN BAGI
Temerin - dr TANJA RADOVAŃNOVIĆ
Vrbas - dr GORDANA VUKIĆEVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr LJUBINKA BARBIROVIĆ
Vršac, Plandište i Bela Crkva - dr STEVAN JOKIĆ
Zrenjanin - dr SVETLANA DETKI
Zrenjanin - prim. dr NEDELJKA BOŠKOV
Zrenjanin - dr RADMILA NOTAROŠ
Zrenjanin - mr sc. med. GORAN PUDAR

PREDSEDNICI SPECIJALISTIČKIH SEKCIJA I AKTIVA

Sekcija za alergologiju i kliničku imunologiju
Sekcija za anesteziologiju i intenzivnu terapiju
Sekcija za bolesti zavisnosti
Dermatovenerološka sekcija
Sekcija za endokrinološke i metaboličke poremećaje
Epidemiološka sekcija
Sekcija za fizikalnu medicinu i rehabilitaciju
Gerijatrijska sekcija
Ginekološko-akušerska sekcija
Sekcija za hematologiju i transfuziologiju
Hirurška sekcija
Infektološka sekcija
Internistička sekcija
Kancerološka sekcija
Kardiološka sekcija
Sekcija za laboratorijsku medicinu
Sekcija opšte medicine
Sekcija za medicinsku informatiku
Sekcija za medicinu rada
Sekcija za nefrologiju i hemodijalizu
Neurološka sekcija
Oftalmološka sekcija
Otorinolaringološka sekcija
Sekcija za ortopedsku hirurgiju i traumatologiju
Sekcija za patologiju
Sekcija za radiologiju
Pedijatrijska sekcija
Pneumoftiziološka sekcija
Psihijatrijska sekcija
Reumatološka sekcija
Sekcija za psihoterapiju
Sekcija za saobraćajnu medicinu
Sekcija za sportsku medicinu
Sekcija za socijalnu medicinu
Stomatološka sekcija
Urološka sekcija
Sekcija za trombozu i hemostazu
Sekcija za urgentnu medicinu
Aktiv za kliničku farmakologiju
Aktiv oralnih hirurga
Aktiv za endoskopsku hirurgiju
Umetnička sekcija

Prim. dr sc. med. DUŠICA STANOJEV
Prim. dr sc. med. BORISLAVA PUJIĆ
Doc. dr ALEKSANDRA DICKOV
Asist. dr sc. med. MILICA SUBOTIĆ
Prof. dr DRAGAN TEŠIĆ
Doc. dr PREDRAG ĐURIĆ
Doc. dr SNEŽANA TOMAŠEVIĆ TODOROVIĆ
Prof. dr VESNA TURKULOV
Prim. dr JELKA RAJOVIĆ
Asist. dr IVANA MILOŠEVIĆ
Prof. dr MILAN BREBERINA
Doc. dr TOMISLAV PREVEDEN
Doc. dr IVANA UROŠEVIĆ
Dr sc. med. DRAGANA PETROVIĆ
Prof. dr JADRANKA DEJANOVIĆ
Doc. dr VELIBOR ČABARKAPA
Mr sc. med. MILORANKA PETROV KIURSKI
Dr ALEKSANDAR JEŠIĆ
Prim. dr sc. med. VLADO BABIĆ
Dr TATJANA STOJŠIĆ
Doc. dr SVETLANA SIMIĆ
Doc. dr DESANKA GRKOVIĆ
Doc. dr SLOBODAN SAVOVIĆ
Prof. dr MILAN STANKOVIĆ
Dr BILJANA JELIĆ
Prof. dr SANJA STOJANOVIĆ
Doc. dr VESNA STOJANOVIĆ
Prof. dr BILJANA ZVEZDIN
Prof. dr MINA CVJETKOVIĆ BOŠNJAK
Dr SNEŽANA STOJKOVIĆ
Dr RUŽICA KNEŽEVIĆ
Prim. dr KATICA MOŠORINAC
Dr NEBOJŠA KOLAROV
Dr DANIJELA STANKOVIĆ BARIČAK
Dr ZORAN MARJANOVIĆ
Prof. dr GORAN MARUŠIĆ
Dr SANJA GNIP
Prim. dr MILAN BOŽINA
Prof. dr ZDENKO TOMIĆ
Prof. dr SINIŠA MIRKOVIĆ
Prim. mr sc. med. EMIL FARKAŠ
Prof. dr MILORAD ŽIKIĆ

**VOJVOĐANSKI OGRANAK
AKADEMIJE MEDICINSKIH NAUKA SLD**

Prof. dr SVETOLIK AVRAMOV
Prof. dr MIHAJLO BAJIĆ
Prof. dr STOJAN BERBER
Prof. dr RADOSLAV BOROTA
Prof. dr MILAN BREBERINA
Prof. dr RADOVAN CVIJANOVIĆ
Prof. dr BRANISLAV DANIČIĆ
Prof. dr PETAR DRAČA
Prof. dr ERVIN GEBAUER
Prof. dr BRANIMIR GUDURIĆ
Prof. dr LJILJANA GVOZDENOVIĆ
Prof. dr TATJANA IVKOVIĆ LAZAR
Prof. dr ĐORĐE JAKOVLJEVIĆ
Prof. dr VERA JERANT PATIĆ
Prim. dr VLADIMIR JOKANOVIĆ
Prof. dr MARINA JOVANOVIĆ
Prof. dr JOVAN POPOVIĆ
Prof. dr TEODOR KOVAČ
Akad. ZORAN KOVAČEVIĆ
Prof. dr MIROSLAVA KRISTOFOROVIĆ ILIĆ
Prof. dr LAZAR LEPŠANOVIĆ
Prof. dr ŽELIMIR MIKIĆ
Prof. dr NENAD OBRADOVIĆ
Prof. dr DUŠAN PEJIN
Prof. dr LAZAR POPOVIĆ
Prof. dr MILENA PROTIĆ-BANIĆ
Prof. dr STEVAN POPOVIĆ
Akad. NINOSLAV RADOVANOVIĆ
Prof. dr NEVENKA RONČEVIĆ
Prof. dr MILIĆ STANIŠIĆ
Prof. dr MILAN STANULOVIĆ
Prof. dr ĐURICA STOJŠIĆ
Prof. dr JOVAN STOJKOV
Prof. dr RADIVOJ TOPOLAC
Prof. dr TIHOMIR VEJNOVIĆ
Prof. dr BORIŠA VUKOVIĆ

IZ RADA DRUŠTVA *OUT OF ACTIVITY OF SOCIETY*

IZVEŠTAJ SA GODIŠNJE SKUPŠTINE DLV-SLD

Godišnja skupština SLD-SLD je održana 6. marta 2013. godine u Novom Sadu u Svečanoj sali Skupštine AP Vojvodine, s početkom u 11 časova.

Predsednik Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, prof. dr Dragan Dankuc pozdravio je prisutne goste i delegate i zahvalio se domaćinima, Skupštini AP Vojvodine, pre svega, potpredsednici Skupštine prof. dr Branislavi Belić, što su omogućili da se Godišnja skupština DLV-SLD održi u prelepom zdanju Skupštine Vojvodine.

Potom je pozvao prof. dr Branislavu Belić da se obrati skupu. Prof. Belić pozdravila je prisutne i izrazila zadovoljstvo što Skupština AP Vojvodine ima čast da se predstavi preko Društva lekara Vojvodine, naglašavajući važnost lekarske profesije u društvu i pripadnost esnafu kroz članstvo u Društvu lekara Vojvodine. Naglasila je da će se i dalje, kao i svih prethodnih godina, truditi da pomogne rad Društva, pre svega izdavačkoj delatnosti i časopisu „Medicinski pregled“ i iskoristila je priliku da čestita nagrađenima i zaželela uspešan rad.

Skupštinu je pozdravila i dr Danijela Stanković Baričak, u ime Pokrajinskog sekretara za zdravstvo prof. dr Vesne Kopitović. U ime Gradskog sekretara za zdravstvo, prim. dr Petra Novakovića, skupu se obratila dr Mila Radović Uverić. Prof. dr Nedeljko Radlović, generalni sekretar Srpskog lekarskog društva obratio se skupu u ime predsednika, prof. dr Radoja Čolovića. Skupštinu je pozdravio u ime Dekana Medicinskog fakulteta, prodekan, prof. dr Jovan Popović, Dr Zoran Bulatović u ime predsednika Regioalne lekarske komore Vojvodine i prof. dr Branislav Daničić ispred Akademije medicinskih nauka SLD.

Radni deo:

1. Izbor radnih tela Skupštine

Prof. Dankuc predložio je Radno predsedništvo u sastavu: prof. dr Dragan Dankuc, prim. mr sc. med. Vladislava Stejin, prim. dr Nedeljka Boškov, prim. dr Slavica Malešević i dr Davor Penjašković. Za članove Verifikacione komisije: prim. dr Branislav Karđašević, dr Radmila Notaroš i dr Margit Pajor. Za zapisničara dr Gordana Vukićević. Za overivače zapisnika – prof. dr Marina Jovanović i prof. dr Velibor Vasović.

2. Usvajanje zapisnika sa prethodne Skupštine

Prof. Dankuc izvestio je da je Zapisnik sa prethodne Godišnje skupštine dostavljen svim delegatima uz poziv i s obzirom da nije bilo primedbi i dopuna, isti je usvojen.

Verifikaciona komisija je ustanovila da postoji kvorum za odlučivanje, s obzirom da Skupštini prisustvuje 198 delegata iz 19 podružnica.

3. Izveštaj o radu DLV-SLD za 2012. godinu

Izveštaj, koji je podeljen svim delegatima Skupštine podnela je sekretar prim. dr Slavica Malešević. U proteklom periodu rad DLV-SLD odvijao se u skladu sa odredbama Statuta DLV-SLD i programom rada. Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva je sve delatnosti u prošloj godini obavljalo kroz svoje organizacione strukture, te je Izveštaj o radu tako prezentovan i u celini prihvaćen.

4. Izveštaj o radu Odbora za KME - medicine i stomatologije.

Izveštaj o radu Odbora za kontinuiranu edukaciju podnela je predsednik, prof. dr Edita Stokić naglašavajući da je kontinuirana edukacija oblik medicinskog usavršavanja članova Društva lekara Vojvodine te iznela brožani prikaz akreditovanih skupova i izdatih sertifikata po sekcijama i podružnicama.

5. Izveštaj o radu izdavačke delatnosti DLV-SLD

Izveštaj o radu izdavačke delatnosti umesto prof. dr Gordana Devečerski, podneo je prof. dr Petar Slankamenac, predsednik Redakcijskog odbora časopisa „Medicinski pregled“. Zahvalio se prof. dr Branislavi Belić i Skupštini AP Vojvodine na svesrdnoj pomoći u izdavanju „Medicinskog pregleda“ te izneo aktivnosti i angažovanja na poboljšanju i unapređenju kvaliteta časopisa, sa uključenjem u program Asesstant što je korak ka SCI listi. Podsetio je i na časopis „Stomatološki informator“ koji Stomatološka sekcija izdaje već 18 godina.

6. Izveštaj o radu Vojvodanskog ogranka Akademije medicinskih nauka SLD

O radu i aktivnostima Vojvodanskog ogranka Akademije medicinskih nauka u prethodnoj godini govorio je prof. dr Branislav Daničić iznoseći konstruktivne predloge Akademije u vezi sa sprovođenjem kontinuirane edukacije lekara i stomatologa.

7. Izveštaj Nadzornog odbora za 2012. godinu

Rad Nadzornog odbora DLV-SLD u toku 2012. godine prezentovala je predsednik, prof. dr Jovanka Kolarović, iznoseći da nije bilo nepravilnosti u radu Društva u toku 2012. godine.

8. Finansijski izveštaj

Finansijski izveštaj za 2012. godinu podnela je Nataša Bovan iz Stručne službe DLV-SLD, iznoseći da je izveštaj sačinjen na osnovu Završnog računa koji je predat u zakonskom roku Agenciji za privredne registre.

9. Diskusija po izveštajima i njihovo usvajanje

S obzirom da nije bilo diskusije pristupilo se glasanju pojedinačno za svaki podneti izveštaj. Svi izveštaji su usvojeni bez primedbi i dopuna i čine sastavni deo zapisnika.

10. Donošenje odluke o visini članarine za 2013. godinu

Na predlog Predsedništva DLV-SLD, jednoglasno je doneta odluka da iznos članarine za 2013. godinu bude 3.600,00 dinara.

11. Izbor Komisije za dodelu godišnjih nagrada DLV-SLD

Predsednik Društva izneo je da je dosadašnjem Žiriju za godišnje nagrade DLV-SLD istekao mandat, te je predložio članove nove Komisije za godišnje nagrade sa četvorogodišnjim mandatom, u sastavu: 1. Predsednik komisije Prof. dr Miroslav Milankov (ortoped, Novi Sad), 2. Prof. dr Ljiljana Todorović Đilas (endokrinolog, Novi Sad), 3. Prof. dr Gordana Panić (kardiolog, Novi Sad), 4. Doc. dr Snežana Tomašević-Todorović (spec.fizikalne med.i reh. Novi Sad), 5. Prim. dr Ljiljana Miljački (opšta medicina Subotica), 6. Dr Slavko Arbanas (spec. ginekolog-akušer Sremska Mitrovica), 7. Dr Marinko Morišan (hirurg Pančevo), 8. Dr Dubravka Miodragović (doktor opšte medicine, Bečej), 9. Dr stom. Vesna Roknić (stomatolog Novi Sad). Sastav Komisije za godišnje nagrade jednoglasno je prihvaćen.

12. Izveštaj o dodeli priznanja za 2012. godinu

Izveštaj o dodeli priznanja za 2012. godinu podnela je potpredsednik Društva, prim. mr sc. med. Vladislava Stejin navodeći da je lista dobitnika priznanja sačinjena na osnovu predloga svih podružnica i specijalističkih sekcija Društva, a shodno aktivnostima i angažovanju u radu Društva i pročitala dobitničke priznanja za 2012. godinu.

13. Vizija rada za 2013. godinu

Predsednik Društva, prof. Dankuc izneo je viziju rada Društva u narednoj godini, naglašavajući da lekarima želi pre svega dobro zdravlje, kako bi što uspešnije obavljali svoj prioritetni zadatak – zaštitu zdravlja stanovništva, što ujedno dokazuje da je privilegija biti lekar i stomatolog. Izneo je da je jedna od osnovnih delatnosti Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva svakako kontinuirana edukacija koja je i zakonska obaveza, te da će se u narednom periodu raditi na njenom unapređenju i poboljšanju, kao i sve boljoj i efikasnijoj organizaciji u njenom sprovođenju. Od nemerljivog značaja za Društvo je izdavačka delatnost, pre svega aktivnosti da časopis „Medicinski pregled“ dobije zasluženno mesto na SCI listi na dobrobit svih članova Društva, uz očekivanu pomoć Medicinskog fakulteta i Regionalne lekarske komore Vojvodine. Naglasio je da je potrebno unaprediti već potpisani sporazum sa Medicinskim fakultetom i Regionalnom lekarskom komorom Vojvodine, u svim segmentima, između ostalog i unapređenju zdravstvene politike AP Vojvodine. U okviru plana za 2013. godinu je i izgradnja Amfiteatra u dvorištu Lekarskog doma u ulici Vase Stajića kao i elektronska evidencija članstva koja će biti sprovedena sa predsednicima podružnica DLV.

Svečani deo:

Uručenje godišnjih nagrada DLV-SLD za 2012. godinu

Prof. dr Damir Lukač je ispred Žirija za dodelu godišnjih nagrada podneo izveštaj i saopštio odluku Žirija:

NAGRADA ZA ŽIVOTNO DELO DLV-SLD

Ova nagrada dodeljena je prof. dr Ljiljani Todorović Đilas.

Rođena 1948. godine Bučumetu. Osnovnu i srednju medicinsku završila u Novom Sadu, sa odličnim uspehom, a Medicinski fakultet završila je 1971. godine. Lekarski staž započela je kao lekar opšte medicine u Domu zdravlja Odžaci, a potom u Domu zdravlja Temerin. Na Klinici za interne bolesti radila je od 1978. do penzije 2012. godine, gde je tokom 12 godina bila upravnik Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Vojvodine. U navedenom periodu, unapredila je rad Klinike otvaranjem Dijabetološke dnevne bolnice.

Specijalistički ispit položila je 1981, a užu specijalizaciju iz endokrinologije/dijabetologije završila je 1983. godine. Magistrski rad odbranila 1984. Doktorsku disertaciju odbranila je 1988. godine. U svom radu posebno se bavila bolestima štitaste žlezde. Autor je monografije: „Ultrasonografija i aspiraciona citodijagnostika štitaste žlezde“. Autor je poglavlja u udžbenicima: Interna medicina, Endokrinologija I, II i III izdanje, Ultrazvuk u medicini, Praktikum iz endokrinologije, autor i urednik. Urednik je i autor Zbornika radova I i II kongresa o hiperlipoproteinemijama, autor preko 100 stručnih i naučnih radova, od kojih su 4 objavljena u međunarodnim časopisima, učesnik i autor brojnih naučnih projekata Ministarstva za nauku. U Vojvodini i Srbiji učestvovala je u uvodenju ultrasonografije tiroidne i paratiroidnih žlezda. Predavač je u Jugoslovenkoj školi ultrazvuka o štitastoj žlezdi, u Školi ultrazvuka Srpskog tirološkog društva i u Školi ultrazvuka za ORL specijaliste.

Organizator je mnogobrojnih kongresa, kurseva i brojnih edukacija okviru Kontinuirane medicinske edukacije Medicinskog fakulteta i DLV-SLD.

Bila je mentor velikom broju studenata u njihovim studentkim, diplomskim i magistrskim radovima, kao i doktorskim disertacijama; mentor većem broju lekara na specijalizaciji iz Interne medicine i uže specijalizacije, endokrinologije. Izlagala je veliki broj stručnih i naučnih radova na kongresima u zemlji i inostranstvu. Bila je predsednik i član brojnih komisija za ocenu i odbranu magistarskih i doktorskih disertacija. Pored toga, redovni je član DLV-SLD, gde se istakla kao predsednik Internističke sekcije DLV-SLD, predsednik Endokrinološke sekcije DLV-SLD i kao prvi predsednik i osnivač Odbora za kontinuiranu edukaciju DLV-SLD. Receptent je za radove iz oblasti endokrinologije u časopisu „Medicinski pregled“. Bila je član organizacionog odbora Kongresa endokrinologa i Kongresa dijabetologa Srbije.

U okviru studijskih boravaka, prof. dr Đilas završila je edukaciju iz aspiracione punkcije i citodijagnostike u Zavodu za dijabetes i endokrinologiju „Vuk Vrhovac“ u Zagrebu; edukaciju iz ultrazvuka tiroidne i paratiroidnih žlezda završila je na Klinici „Rebro“ u Zagrebu; pohađala je i školu ultrazvuka u Parizu i Lisabonu u organizacije ETE.

Član je sledećih udruženja: Evropske tireološke asocijacija, Evropske endokrinološke asocijacije, Evropske dijabetološke asocijacija.

U godini njenog odlaska u zasluženu penziju, ceneći sveobuhatnost njenog bogatog opusa lekara stručnjaka, Komisija smatra da nagrada koja joj se dodeljuje odlazi u prave ruke.

NAGRADA ZA NAUČNOISTRAŽIVAČKI RAD DLV-SLD

Dodeljuje se prof. dr Igoru Mitiću koji je rođen je 27.05.1961. godine u Novom Sadu. Osnovnu školu i srednju medicinsku školu završio je u Novom Sadu sa odličnim uspehom. Medicinski fakultet je upisao 1979. godine, a diplomirao 1985. godine.

Za vreme studija bio je na studijskom boravku na Internom odeljenju opšte bolnice u Elče, u Španiji. Po završetku lekarskog staža, radio je 1986–1988. godine u Institutu za onkologiju, Sremska Kamenica, kao asistent u naučnoistraživačkom radu za oblast patologija. Od 1988. godine zaposlen je na Klinici za nefrologiju i kliničku imunologiju Instituta za interne bolesti Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Na Klinici je radio kao odeljenjski lekar, od 1995. do 1998. godine kao načelnik Imunološke laboratorije Instituta za interne bolesti, od 1998. do 2002. godine kao načelnik Odeljenja za transplantaciju bubrega Klinike, a od 2002. godine je upravnik Klinike za nefrologiju i kliničku imunologiju, Kliničkog centra Vojvodine, Novi Sad.

Od 1988. do 1992. godine biran je u zvanje asistenta u naučnoistraživačkom radu za predmet Interna medicina, 1993. godine izabran je u zvanje asistenta, 2001. godine u zvanje docenta, a 2006. godine u zvanje vanrednog, a 2011. godine u zvanje redovnog profesora za predmet Interna medicina (nefrologija i klinička imunologija). Tokom 1992. godine završio je specijalizaciju iz interne medicine, a 1998. užu specijalizaciju iz nefrologije, a tokom 1995/1996. pohađao je poslediplomsku nastavu iz reumatologije, na Medicinskom fakultetu u Beogradu. Član je Komisije Ministarstva zdravlja Republike Srbije za oblast nefrologija i transplantacija organa. Osnivač je Katedre za kliničku imunologiju, a od 2008. godine uvodi predmet Klinička imunologija, za studente IV godine medicine.

Organizator je posle diplomске nastave za oblast uže specijalizacije iz nefrologije od 2004. godine, a od 2010. godine i nastave iz Alergologije na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu. Predsednik je ispitne komisije za specijalističke ispite iz oblasti: interne medicine, nefrologije i alergologije. Magistrirao je 1991. godine sa temom: „Bubrežne promene u sistemskom eritemskom lupusu“ i doktorirao 2001. godine sa temom: „Poremećaji funkcije T-limfocita u sistemskom eritemskom lupusu“ na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu. Autor je više radova iz oblasti glomerulopatija, dijagnostike i terapije sistemskih autoimunih bolesti i transplantacije bubrega.

U okviru Udruženja nefrologa Srbije vodi grupu za glomerulopatije; osnovao je Registar biopsija bubrega, čiji a rezultati njegovog rada publikovani su na više evropskih i regionalnih sastanaka. Usavršavao se na Columbia Presbiteri an College of Surgeons and Physicians u Njujorku (SAD), Medicinskom fakultetu u Frajburgu (Nemačka) i IKEM u Pragu (Češka).

Učestvuje kao konsultant za oblast imunologija u 2 internacionalna projekta; bio je učesnik više naučno-istraživačkih projekata pokrajinskog i republičkog ranga, a trenutno je angažovan u kao saradnik u jednom nacionalnom projektu iz oblasti bazičnih disciplina. Komisija smatra da istraživačka delatnost dr Mitića i radovi u kojima je saopštio rezultate svojih istraživanja u punoj meri zaslužuju dodelu ove prestižne nagrade za naučnoistraživački rad.

NAGRADA ZA ZAŠTITU NARODNOG ZDRAVLJA DLV-SLD

Ova nagrada dodeljena je prim. dr Nedeljki Boškov iz Zrenjanina.

Prim. dr Nedeljka Boškov rođena je 1955. godine u Banatskom Karadordevu. Osnovnu školu završila je u Banatskom Karadordevu, gimnaziju prirodno-matematičkog smera 1974. godine u Srpskoj Crnji, a Medicinski fakultet 1982. u Beogradu. Specijalizaciju iz opšte medicine položila je 1991. godine na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu, a užu specijalizaciju iz onkologije 2003. godine. Zvanje primarijusa dobila 2004. godine.

Lekarski staž započela je u Domu zdravlja Žitište, potom je radila u Domu zdravlja „Boško Vrebalov“ u Zrenjaninu, a od 1993. godine radi u Opštoj bolnici „Đorđe Joanović“ u Zrenjaninu. Pohađala je Evropske škole onkologije četiri puta. Glavni je istraživač u četiri studije, koistraživač u jednoj studiji i koordinator dela Pilot programa ranog otkrivanja raka debelog creva. Naučne oblasti kojima se bavi su gerijatrija, rak dojke, rak debelog creva, terapija kancerskog bola i palijativno zbrinjavanje. Učestvovala je i prezentovala stručne radove na mnogobrojnim domaćim i sedam međunarodnih skupova na kojima je imala (22 autorska i 19 koautorskih radova, predavač na više simpozijuma i stručnih sastanaka u inostranstvu). Godine 2010. dobila je drugu nagradu za poster-prezentaciju na međunarodnom simpozijumu o potpornom lečenju u Hrvatskoj; 2010. godine bila je član tima za edukaciju o palijativnom zbrinjavanju u organizaciji Komisije za palijativno zbrinjavanje pri Ministarstvu zdravlja Republike Srbije. Trenutno se nalazi na funkciji rukovodioca Sektora produženog lečenja i šefa odseka onkologije u opštoj bolnici „Đ. Joanović“ u Zrenjaninu. Dugogodišnji je član SLD i DLV, Kancerološke sekcije Srbije i Vojvodine, član UMOS, UGOS, ESMO (Evropsko udruženje onkologa), ISFN (Izraelsko udruženje za neuro istraživanja), UITBS (Udruženje za istraživanje i tretman bola Srbije). Potpredsednik je Predsedništva Udruženja onkologa Srbije, potpredsednik i član Predsedništva DLV-SLD, član predsedništva DLV-SLD Po-

družnice lekara Zrenjanin i član Predsedništva UITBS (Udruženje za istraživanje i tretman bola Srbije). Prim. dr Nedeljka Boškov je od skoro 31 godine staža provela kao lekar u primarnoj zaštiti sedam godina, od čega četiri godine kao lekar na selu. U toku karijere moto joj je bio „Preventiva je urgentno stanje u srpskoj medicini“ i trudila se da ličnim primerom, predavanjima, pregledima, istupajući u medijima da svoj pečat i doprinos toj ideji. Kao mlad lekar na selu doprinela je sveobuhvatnosti vakcinacije dece na selu; organizovala (zajedno sa babicom) i održavala preventivna predavanja i demonstracione kuhinje (za majke sa malom decom i trudnice) o značaju zdrave ishrane i preveniranju naslednih bolesti na koje može uticati nepravilna ishrana.

Od 1986. godine počela je da radi kao prvi lekar u Gerontološkom centru Zrenjanin. Svojim stručnim i organizacionim sposobnostima značajno je doprinela uspostavljanju nove službe sa sasvim drugačijom koncepcijom. Uključuje sve saradnike u edukaciju iz oblasti gerijatrije, gerontologije, psihogerijatrije koji i sama pohađa.

Na Onkološkom odeljenju opšte bolnice „Đ. Joanović“ počela je da radi od 1994. godine, a od 2002. godine je načelnik. Značajno je doprinela osnivanju bolničkog dela onkologije sa 20 postelja. Zajedno sa anesteziolozima i ostalim kolegama otvorila je jednu od prvih ambulanti za lečenje hroničnog kancerskog bola. Značajno je doprinela osnivanju Konzilijuma za bolesti digestivnog trakta i regionalnog Registra za maligne bolesti. Dr Boškov je dala svoj doprinos u osnivanju bolničke kapele posvećene Sv. Nektariju, zaštitniku bolesnih od malignih bolesti.

Kao čoveka krasi je čovekoljublje, dobronamernost, osmeh. Njeni bolesnici često govore da ih „leči osmehom i lepom reči“ pre svih stručnih znanja. Posvećena je poslu i dobiti očuvanja i unapređenja zdravlja ljudi uz podršku porodice, svih svojih saradnika, pretpostavljenih – na čelu sa direktorima ustanova gde je radila, kao i svojih bolesnika. Ceneći njen veliki doprinos organizaciji zaštite narodnog zdravlja u sredinama, institucijama i forumima u kojima je delovala, Komisija smatra da je zaslužila ovo visoko priznanje DLV-SLD.

NAGRADA ZA DUGOGODIŠNJI USPEŠAN RAD U PRIMARNOJ ZDRAVSTVENOJ ZAŠTITI DLV-SLD

Nagrada je dodeljena dr Valteru Tomasu iz Novog Kneževca. Dr Valter Tomas je rođen 1947. godine u Bagdadu-Irak. Osnovnu školu i gimnaziju prirodno-matematičkog smera završio je u Bagdadu. Medicinski fakultet, smer Opšta medicina, upisao je u Novom Sadu i završio 1981. godine. U toku studija ovladao je u potpunosti srpskim jezikom. Bio je predsednik Omladinskog kluba stranaca u Novom Sadu.

Prvo radno mesto dr Valtera bilo je u Bosni, opština Bratunac, gde je radio kao terenski lekar u periodu 1982-1984. godine. Potom je radio i u ambulantama Srpski Krstur i Đala, 1984. godine. U ovim mestima, proveo je 28 godina u 24-časovnoj pripravnosti. Specijalizirao je Opštu medicinu 1991. godine u Novom Sadu. Devedesetih godina, za vreme sankcija u našoj državi, kada je postojao nedostatak medikamenata i medicinske opreme, dr Valter se angažovao u snabdevanju lekovima i sanitetskim materijalom. Više puta je samostalno finansirao nabavku lekova i prateće opreme. Tih godina često je prelazio granicu sa Mađarskom, odakle je donosio lekove kako bi terapija njegovih pacijenata bila kontinuirana.

Dobitnik je Zahvalnice majora Gavriila Čičakovskog, koju mu je dodelio Kikindski korpus Vojske Jugoslavije 1989. godine, za svestranu saradnju i ostvarene rezultate u izvršavanju zadataka na obezbeđenju državne granice i razvijanju bratstva

i jedinstva vojnika-graničara i naroda svog kraja. Zahvalnicu potpukovnika Slobodana Lukića, Vojske Jugoslavije, 1990. godine, dobio je za uspešnu saradnju u izvršavanju zadataka na obezbeđenju državne granice i pruženu pomoć u dosadašnjem radu. Naime, dr Valter je pružao lekarske usluge vojnicima kasarne u Đali koja je brojala 400 vojnika svih nacionalnosti – Srba, Mađara, Makedonaca, Crnogoraca i Albanca. Jerej Milanko Savić mu je uručio Zahvalnicu 1993. godine, za novčanu donaciju povodom dvesta godina postojanja i restauracije hrama Svetog Arhangela Gavrila u Đali.

Dr Valter Tomas dao je veliki doprinos očuvanju zdravlja građana Republike Srbije radeći u celodnevnoj pripravnosti punih 28 godina na teritoriji Đale i Srpskog Krstura. U ratnim i kriznim vremenima, ostao je veran našoj državi i građanima, služeći pacijentima svojim stručnim znanjem, vremenom, požrtvovanošću i materijalnom podrškom. Trenutno dr Valter Tomas živi u Đali sa porodicom, a radi u Novom Kneževcu kao direktor Doma zdravlja „Novi Kneževac“ od 2011. godine. Izuzetno ga cene i pacijenti i kolege u

sredinama gde je radio, te Komisija smatra da je svojim celokupnim opusom pravog narodnog lekara zaslužio nagradu za rad u primarnoj zdravstvenoj zaštiti DLV–SLD.

NAGRADA ZA NAJBOLJI USPEH U TOKU STUDIJA

Nagrada najboljem diplomiranom studentu na Medicinskom fakultetu u Novom Sadu dodeljena je dr Ivani Kvirgić, a nagrada najboljem diplomiranom studentu na odelu stomatologije pripala je dr Bojani Čanković.

Uručenje nagrade za najbolji studentski rad u “Medicinskom pregledu”

Nagradu za najbolji studentski rad koji je publikovan u časopisu „Medicinski pregled“, uručila je prof. dr Ljilja Mijatov Ukropina i to za rad „Struktura morbiditeta prevremeno rođene novorođenčadi iste gestacijske starosti iz jednostrukih i blizanačkih trudnoća“ autoru Marini Dragičević čiji je mentor bila doc. dr Gordana Velisavljev.

Prof. dr Viktor Till



Štampu ovog časopisa "Medicinski pregled"
pomogla je **Vlada AP Vojvodine**



Printing of this journal "Medical Review"
has been supported by
the Government of the AP of Vojvodina

UPUTSTVO AUTORIMA

Časopis objavljuje sledeće kategorije radova:

1. Uvodnici (editorijali) – do 5 stranica. Sadržje mišljenje ili diskusiju o nekoj temi važnoj za Časopis. Uobičajeno ih piše jedan autor *po pozivu*.

2. Originalni naučni radovi – do 12 stranica. Sadržje rezultate sopstvenih originalnih naučnih istraživanja i njihova tumačenja. Originalni naučni radovi treba da sadrže podatke koji omogućavaju proveru dobijenih rezultata i reprodukciju istraživačkog postupka.

3. Pregledni članci – do 10 strana. Predstavljaju sažet, celovit i kritički pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja, ilustrujući trenutno stanje u jednoj oblasti istraživanja. Radovi ovog tipa biće prihvaćeni samo ukoliko autori navode najmanje 5 *autocitata* potvrde da su eksperti u oblasti o kojoj pišu.

4. Prethodna saopštenja – do 4 stranice. Sadržje naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznetih rezultata. Donosi nove naučne podatke bez detaljnijeg obrazlaganja metodologije i rezultata. Sadržje sve delove originalnog naučnog rada u skraćenom obliku.

5. Stručni članci – do 10 stranica. Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

6. Prikazi slučajeva – do 6 stranica. Obrađuju *retku* kazuistiku iz prakse, važnu lekarima koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova. Prikazi slučajeva ističu neuobičajene karakteristike i tok neke bolesti, neočekivane reakcije na terapiju, primenu novih dijagnostičkih postupaka ili opisuju retko ili novo oboljenje.

7. Istorija medicine – do 10 stranica. Pišu se na poziv uredništva Medicinskog pregleda i obrađuju podatke iz prošlosti sa ciljem održavanja kontinuiteta medicinske i zdravstvene kulture, a imaju karakter stručnih radova.

8. Druge vrste publikacija (feljtoni, prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji sa kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih ustanova, podružnica i sekcija, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, novine u medicini, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i *In memoriam*).

Priprema rukopisa

Propratno pismo

– Mora da sadrži svedočanstvo autora da rad predstavlja originalno delo, kao i da nije objavljivan u drugim časopisima, niti se razmatra za objavljivanje u drugim časopisima.

– Potvrditi da svi autori ispunjavaju kriterijume za autorstvo nad radom, da su potpuno saglasni sa tekstom rada, kao i da ne postoji sukob interesa.

– Navesti u koju kategoriju spada rad koji se šalje (originalni naučni rad, pregledni članak, prethodno saopštenje, stručni članak, prikaz slučaja, istorija medicine).

Rukopis

Za pisanje teksta koristiti *Microsoft Word for Windows*. Tekst treba otkucati koristeći font *Times New Roman*, na stranici formata A4, preredom od 1,5 (i u tabelama), sa marginama od 2,5 cm i veličinom slova od 12 pt. Rukopis treba da sadrži sledeće elemente:

1. Naslovna strana. Naslovna strana treba da sadrži kratak i jasan naslov rada, bez skraćenica, zatim kratki naslov (do 40 karaktera), puna imena i prezimena autora (najviše 6 autora) indeksirana brojkama koje odgovaraju onima kojim se u zaglavlju navode uz pun naziv i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove stranice navesti titulu, punu adresu, e-mail i broj telefona ili faksa autora zaduženog za korespondenciju.

2. Sažetak. Sažetak treba da sadrži do 250 reči, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problematike, ciljeva, metodologije, glavnih rezultata i zaključaka. Sažetak treba da ima sledeću strukturu:

– originalni naučni radovi: uvod (sa ciljem rada), materijal i metode, rezultati i zaključak;

– prikaz slučaja: uvod, prikaz slučaja i zaključak;

– pregled rada: uvod, odgovarajući podnaslovi koji odgovaraju onima u tekstu rada i zaključak.

U nastavku navesti do deset ključnih reči iz spiska medicinskih predmetnih naziva (*Medical Subjects Headings, MeSH*) Američke nacionalne medicinske biblioteke.

3. Sažetak na engleskom jeziku. Sažetak na engleskom jeziku treba da bude prevod sažetka na srpskom jeziku, da ima istu strukturu i da sadrži do 250 reči, bez upotrebe skraćenica.

4. Tekst rada

– Tekst originalnih članaka mora da sadrži sledeće celine:

Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Materijal i metode, Rezultati, Diskusija, Zaključak, spisak skraćenica (ukoliko su korišćene u tekstu) i eventualna zahvalnost autora onima koji su pomogli u istraživanju i izradi rada.

– Tekst prikaza slučaja treba da sadrži sledeće celine: Uvod (sa jasno definisanim ciljem rada), Prikaz slučaja, Diskusija i Zaključak.

– Tekst treba da bude napisan u duhu srpskog jezika, oslobođen suvišnih skraćenica, čija prva upotreba zahteva navođenje punog naziva. Skraćenice ne upotrebljavati u naslovu, sažetku i zaključku. Koristiti samo opšte prihvaćene skraćenice (npr. DNA, MRI, NMR, HIV,...). Spisak skraćenice koje se navode u radu, zajedno sa objašnjenjem njihovog značenja, dostaviti na poslednjoj stranici rukopisa.

– Koristiti mere metričkog sistema prema Internacionalnom sistemu mera (*International System Units – SI*). Temperaturu izražavati u Celzijusovim stepenima (°C), a pritisak u milimetrima živinog stuba (mmHg).

– Ne navoditi imena bolesnika, inicijale ili brojeve istorija bolesti.

Uvod sadrži precizno definisan problem kojim se bavi studija (njegova priroda i značaj), uz navođenje relevantne literature i sa jasno definisanim ciljem istraživanja i hipotezom.

Materijal i metode treba da sadrže podatke o načinu dizajniranja studije (prospektivna/retrospektivna, kriterijumi za uključivanje i isključivanje, trajanje, demografski podaci, dužina praćenja). Statističke metode koje se koriste treba da budu jasne i detaljno opisane.

Rezultati predstavljaju detaljan prikaz podataka dobijenih tokom studije. Sve tabele, grafikoni, sheme i slike moraju da budu citirani u tekstu, a njihova

numeracija treba da odgovara redosledu pominjanja u tekstu.

Diskusija treba da bude koncizna i jasna, sa interpretacijom osnovnih nalaza studije u poređenju sa rezultatima relevantnih studija publikovanim u svetskoj i *domaćoj* literaturi. Navesti da li je hipoteza istraživanja potvrđena ili opovrgnuta. Izneti prednosti i ograničenja studije.

Zaključak u kratkim crtama mora da odbaci ili potvrdi pogled na problem koji je naveden u Uvodu. Zaključci treba da proizilaze samo iz vlastitih rezultata i da ih čvrsto podržavaju. Uzdržati se uopštenih i nepotrebnih zaključivanja. Zaključci u tekstu moraju suštinski odgovarati onima u Sažetku.

5. Literatura. Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u uglastim zagrada, prema redosledu pojavljivanja. Izbegavati veliki broj citata u tekstu. Za naslove koristiti skraćenice prema *Index Medicus*-u (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). U popisu citirane literature koristiti Vankuverska pravila koja precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju, kako je u nastavku dato pojedinim primerima. Navode se svi autori, a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dati et al.

Članci u časopisima:

* *Standardni članak*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

* *Organizacija kao autor*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

* *Nisu navedena imena autora*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

* *Volumen sa suplementom*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

* *Sveska sa suplementom*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

* *Sažetak u Časopisu*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Knjige i druge monografije:

* *Jedan ili više autora*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

* *Urednik(ci) kao autor*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing* 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

* *Poglavlje u knjizi*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

* *Rad u zborniku radova*

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

* *Disertacije i teze*

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Elektronski materijal

* *Članak u Časopisu u elektronskoj formi*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

* *Monografije u elektronskoj formi*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CDROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

* *Kompjuterski dokument (file)*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije).

Dozvoljeno je najviše šest priloga!

– Tabele, grafikoni, sheme i fotografije dostavljaju se na kraju teksta rukopisa, kao posebni dokumenti na posebnim stranicama.

– Tabele i grafikone pripremiti u formatu koji je kompatibilan sa programom *Microsoft Word for Windows*.

– Slike pripremiti u JPG, GIF TIFF, EPS i sl. formatu

– Svaki prilog numerisati arapskim brojevima, prema redosledu njihovog pojavljivanja u tekstu.

– Naslov, tekst u tabelama, grafikonima, shemama i legendama navesti na srpskom i na engleskom jeziku.

– Objasniti sve nestandardne skraćenice u fusnotama koristeći sledeće simbole: *, †, ‡, §, ||, ¶, **, ††, ‡‡, §§.

– U legendama mikrofotografija navesti korišćenu vrstu bojenja i uvećanje na mikroskopu. Mikrofotografije treba da sadrže merne skale.

– Ukoliko se koriste tabele, grafikoni, sheme ili fotografije koji su ranije već objavljeni, u naslovu navesti izvor i poslati potpisanu izjavu autora o sa Glasnosti za objavljivanje.

– Svi prilozi biće štampani u crno-belom tehnici. Ukoliko autori žele štampanje u boji potrebno je da snose troškove štampe.

7. Slanje rukopisa

Prijem rukopisa vrši se u elektronskoj formi na stranici: aseestant.ceon.rs/index.php/medpreg/. Da biste prijavili rad morate se prethodno registrovati. Ako ste već registrovani korisnik, možete odmah da se prijavite i započnete proces prijave priloga u pet koraka.

8. Dodatne obaveze

Ukoliko autor i svi koautori nisu uplatili članarinu za Medicinski pregled, rad neće biti štampan. Radovi koji nisu napisani u skladu sa pravilima Medicinskog pregleda, neće biti razmatrani. Recenzija će biti obavljena najkasnije u roku od 6 nedelja od prijema rada. Uredništvo zadržava pravo da i pored pozitivne recenzije donese odluku o štampanju rada u skladu sa politikom Medicinskog pregleda. Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom sekretaru:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net

INFORMATION FOR AUTHORS

Medical review publishes papers from various fields of biomedicine intended for broad circles of doctors. The papers are published in Serbian language with an expanded summary in English language and contributions both in Serbian and English language, and selected papers are published in English language at full length with the summary in Serbian language. Papers coming from non-Serbian speaking regions are published in English language. The authors of the papers have to be Medical Review subscribers.

This journal publishes the following types of articles: editorials, original studies, preliminary reports, review articles, professional articles, case reports, articles from history of medicine and other types of publications.

1. Editorials – up to 5 pages – convey opinions or discussions on a subject relevant for the journal. Editorials are commonly written by one author by invitation.

2. Original studies – up to 12 pages – present the authors' own investigations and their interpretations. They should contain data which could be the basis to check the obtained results and reproduce the investigative procedure.

3. Review articles – up to 10 pages – provide a condensed, comprehensive and critical review of a problem on the basis of the published material being analyzed and discussed, reflecting the current situation in one area of research. Papers of this type will be accepted for publication provided that the authors confirm their expertise in the relevant area by citing at least 5 auto-citations.

4. Preliminary reports – up to 4 pages – contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; however, it need not provide detailed description for repeating the obtained results. It presents new scientific data without a detailed explanation of methods and results. It contains all parts of an original study in an abridged form.

5. Professional articles – up to 10 pages – examine or reproduce previous investigation and represent a valuable source of knowledge and adaption of original investigations for the needs of current science and practise.

6. Case reports – up to 6 pages – deal with rare casuistry from practise important for doctors in direct charge of patients and are similar to professional articles. They emphasize unusual characteristics and course of a disease, unexpected reactions to a therapy, application of new diagnostic procedures and describe a rare or new disease.

7. History of medicine – up to 10 pages – deals with history in the aim of providing continuity of medical and health care culture. They have the character of professional articles.

8. Other types of publications – The journal also publishes feuilletons, book reviews, extracts from foreign literature, reports from congresses and professional meetings, communications on activities of certain medical institutions, branches and sections, announcements of the Editorial Board, letters to the Editorial Board, novelties in medicine, questions and answers, professional and vocational news and In memoriam.

Preparation of the manuscript

The covering letter:

– It must contain the proof given by the author that the paper represents an original work, that it has neither been previously published in other journals nor is under consideration to be published in other journals.

– It must confirm that all the authors meet criteria set for the authorship of the paper, that they agree completely with the text and that there is no conflict of interest.

– It must state the type of the paper submitted (an original study, a review article, a preliminary report, a professional article, a case report, history of medicine)

The manuscript:

Use Microsoft Word for Windows to type the text. The text must be typed in font Times New Roman, page format A4, space 1.5 (for tables as well), borders of 2.5 cm and font size 12pt. The manuscript should contain the following elements:

1. The title page. The title page should contain a concise and clear title of the paper, without abbreviations, then a short title (up to 40 characters), full names and surnames of the authors (not more than 6) indexed by numbers corresponding to those given in the heading along with the full name and place of the institutions they work for. Contact information including the academic degree(s), full address, e-mail and number of phone or fax of the corresponding author (the author responsible for correspondence) are to be given at the bottom of this page.

2. Summary. The summary should contain up to 250 words, without abbreviations, with the precise review of problems, objectives, methods, important results and conclusions. It should be structured into the paragraphs as follows:

– original and professional papers should have the introduction (with the objective of the paper), material and methods, results and conclusion

– case reports should have the introduction, case report and conclusion

– review papers should have the introduction, subtitles corresponding to those in the paper and conclusion. It is to be followed by up to 10 Key Words from the list of Medical Subject Headings, MeSH of the American National Medical Library.

3. The summary in Serbian language. The summary in Serbian should be the translation of the summary in English, it should be structured in the same way as the English summary, containing up to 250 words, without any abbreviations.

4. The text of the paper. The text of original studies must contain the following: introduction (with the clearly defined objective of the study), material and methods, results, discussion, conclusion, list of abbreviations (if used in the text) and not necessarily, the acknowledgment mentioning those who have helped in the investigation and preparation of the paper.

– The text of a case report should contain the following: introduction (with clearly defined objective of the study), case report, discussion and conclusion.

– The text should be written in the spirit of Serbian language, without unnecessary abbreviations, whose first mentioning must be explained by the full term they stand for. Abbreviations should not be used in the title, summary and conclusion. Only commonly accepted abbreviations (such as DNA, MRI, NMR, HIV...) should be used. The list of abbreviations used in the text, together with the explanation of their meaning, is to be submitted at the last page of the manuscript.

– All measurements should be reported in the metric system of the International System of Units – SI. Temperature should be expressed in Celsius degrees (°C). and pressure in mmHg.

– No names, initials or case history numbers should be given.

Introduction contains clearly defined problem dealt with in the study (its nature and importance), with the relevant references and clearly defined objective of the investigation and hypothesis.

Material and methods should contain data on design of the study (prospective/retrospective, eligibility

and exclusion criteria, duration, demographic data, follow-up period). Statistical methods applied should be clear and described in details.

Results give a detailed review of data obtained during the study. All tables, graphs, schemes and figures must be cited in the text and numbered consecutively in the order of their first citation in the text.

Discussion should be concise and clear, interpreting the basic findings of the study in comparison with the results of relevant studies published in international and national literature. It should be stated whether the hypothesis has been confirmed or denied. Merits and demerits of the study should be mentioned.

Conclusion must deny or confirm the attitude towards the problem mentioned in the introduction. Conclusions must be based solely on the author's own results, corroborating them. Avoid generalised and unnecessary conclusions. Conclusions in the text must be in accordance with those given in the summary.

5. References. References are to be given in the text under Arabic numerals in parentheses consecutively in the order of their first citation. Avoid a large number of citations in the text. The title of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>). Apply Vancouver Group's Criteria, which define the order of data and punctuation marks separating them. Examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give the names of six authors followed by et al'.

Articles in journals

** A standard article*

Ginsberg JS, Bates SM. Management of venous thromboembolism during pregnancy. *J Thromb Haemost* 2003;1:1435-42.

** An organisation as the author*

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40(5):679-86.

** No author given*

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ* 2002;325(7357):184.

** A volume with supplement*

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988;20 Suppl 5:75-8.

** An issue with supplement*

Gardos G, Cole JO, Haskell D, Marby D, Pame SS, Moore P. The natural history of tardive dyskinesia. *J Clin Psychopharmacol* 1988;8(4 Suppl):31S-37S.

** A summary in a journal*

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondi* [abstract]. *Clin Res* 1987;35:475A.

Books and other monographs

** One or more authors*

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

** Editor(s) as author(s)*

Danset J, Colombani J, eds. *Histocompatibility testing 1972*. Copenhagen: Munksgaard, 1973:12-8.

** A chapter in a book*

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. In: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

** A conference paper*

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

** A dissertation and theses*

Borkowski MM. Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Electronic material

** A journal article in electronic format*

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs* [Internet]. 2002 Jun [cited 2002 Aug 12];102(6):[about 1 p.]. Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htmArticle>

** Monographs in electronic format*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego:CMEA;1995.

** A computer file*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

6. Attachments (tables, graphs, schemes and photographs). The maximum number of attachments allowed is six!

– Tables, graphs, schemes and photographs are to be submitted at the end of the manuscript, on separate pages.

– Tables and graphs are to be prepared in the format compatible with Microsoft Word for Windows programme. Photographs are to be prepared in JPG, GIF, TIFF, EPS or similar format.

– Each attachment must be numbered by Arabic numerals consecutively in the order of their appearance in the text

– The title, text in tables, graphs, schemes and legends must be given in both Serbian and English language.

– Explain all non-standard abbreviations in footnotes using the following symbols *, †, ‡, §, ||, ¶, **, † †, ‡ ‡.

– State the type of colour used and microscope magnification in the legends of photomicrographs. Photomicrographs should have internal scale markers.

– If a table, graph, scheme or figure has been previously published, acknowledge the original source and submit written permission from the copyright holder to reproduce it.

– All attachments will be printed in black and white. If the authors wish to have the attachments in colour, they will have to pay additional cost.

7. Manuscript submission

The manuscripts can be submitted on the web-page: aseestant.ceon.rs/index.php/medpreg/. The authors have to register with the journal prior to submitting their manuscript, or, if already registered, they can simply log in and begin the 5 step process.

8. Additional requirements

If the author and all co-authors have failed to pay the subscription for Medical Review, their paper will not be published.

Papers which have not met the criteria of Medical Review will not be taken into consideration. The Editorial review of the paper will be announced not later than six weeks after the submission of the paper. The Editorial Board reserves the right to make a decision regarding the publication of the paper according to the policy of Medical Review even if the review is positive. Contact the technical secretary for all additional information:

Društvo lekara Vojvodine

Vase Stajića 9

21000 Novi Sad

Tel. 021/521 096; 063/81 33 875

E-mail: dlv@neobee.net