





#### **OSNIVAČ I VLASNIK / FOUNDER & OWNER**

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji  
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"  
in Cuprija, Serbia

#### **IZDAVAČI / PUBLISHERS**

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" u Čupriji  
Podružnica Srpskog lekarskog društva, Čuprija  
Društvo za neuronauku "Sozercanje iz Šumadije",  
Kragujevac  
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"  
in Cuprija, Serbia  
Regional Section of Serbian Medical Society,  
Cuprija, Serbia  
Society for Neuroscience "Sozercanje iz Sumadije",  
Kragujevac, Serbia

#### **GLAVNI UREDNIK / EDITOR IN CHIEF**

Doc dr Dragutin Arsić, Čuprija (SRB)

#### **IZVRŠNI UREDNIK / EXECUTIVE EDITOR**

Dr Dragana Radovanović, Čuprija (SRB)

#### **POMOĆNICI UREDNIKA / DEPUTY EDITORS**

Prof dr Isidor Jevtović, Beograd (SRB)  
Prof dr Vladimir Jurišić, Kragujevac (SRB)  
Prof dr Dragan Milovanović, Kragujevac (SRB)

#### **UREDNIŠTVO / EDITORIAL BOARD**

Prof dr Rade Babić, Beograd (SRB)  
Prof dr Nebojša Krstić, Kosovska Mitrovica (SRB)  
Prof dr Budimka Novaković, Novi Sad (SRB)  
Prof dr Branislav Petrović, Niš (SRB)  
Prof dr Dragan Ravanić, Kragujevac (SRB)  
Prof dr Siniša Ristić, Foča (RS)  
Prof dr Sunčica Petrovska, Skoplje (BRM)  
Prof dr Branislav Perin, Sremska Kamenica (SRB)  
Doc dr Brković Božidar, Beograd (SRB)  
Ass Prof dr Henry Dušan, Atkinson, London (UK)  
Doc dr Tatjana Terzić, Beograd (SRB)  
Doc dr Dušan Đurić, Beograd (SRB)  
Doc dr Katarina Ilić, Beograd (SRB)  
Doc dr Srđan Milovanović, Beograd (SRB)  
Doc dr Miroslav Stojadinović, Kragujevac (SRB)  
Mr sc. med. dr Miroslav Mitrović, Beograd (SRB)  
Prim dr Momir Pušac, Banja Luka (RS)  
Dr Petar Vuković, Split (HRV)  
Dr Predrag Drenovaković, Čuprija (SRB)  
Dr Jovan Delić, Čuprija (SRB)

#### **IZDAVAČKI SAVET / PUBLISHING COUNCIL**

Prof dr Mihailo Pantović, Kragujevac (SRB)  
Prof dr Snježana Pejičić, Banja Luka (RS)  
Steven Hall, Ph.D, Cheshire (GBR)  
Dr Miroslav Stojanović, Čuprija (SRB)  
Marko Đurić, prof, Čuprija (SRB)  
Vladan Arsić, ecc, Jagodina (SRB)

#### **REDAKCIJA / EDITORIAL OFFICE STAFF**

Dr Ivica Jocić  
Mr sc. med. dr Vladan Vlajković  
Inž El. Vladimir Tomić  
Sanja Mihajlović

#### **LEKTOR I KOREKTOR / SERBIAN LANGUAGE EDITING**

Prof. Zorica Marinković

#### **PREVODILAC / ENGLISH LANGUAGE EDITING**

Prof. Nevena Šimšić

#### **DIZAJN I TEHNIČKA OBRADA / DESIGN**

Radisav Stanković, Zedesino, Beograd (SRB)

#### **ŠTAMPARIJA / PRESS**

Štampa se ćirilicom i latinicom  
Dizajn studio RP, Čuprija (SRB)

#### **GODIŠNJA PRETPLATA / YEARLY SUBSCRIPTION**

Izlazi tromesečno / Published quarterly  
Za pravna lica 4000,00 dinara  
Za fizička lica 2000,00 dinara  
Foreign Countries 50,00 Euros

#### **ADRESA UREDNIŠTVA / EDITORIAL OFFICE**

Zavod za javno zdravlje Čuprija "Pomoravlje" Čuprija  
PONS Medicinski časopis  
35230 Čuprija, Miodraga Novakovića 78, SRBIJA  
Institute for Public Health Cuprija "Pomoravlje"  
PONS Medical Journal  
35230 Cuprija, Miodraga Novakovica 78, Serbia

#### **TELEFON / PHONE**

+381 (0)35/847-00-36, +381 (0)35/847-32-89

#### **FAX**

+381 (0)35/847-05-59

#### **E-MAIL**

redakcija@ponsjournal.info

#### **SAJT / HOME PAGE**

www.ponsjournal.info

#### **INDEXED / ABSTRACTED**

SCIndeks, Index Copernicus

**ORIGINALNI RAD / ORIGINAL ARTICLE**

- Endovaskularne terapijske procedure u lečenju ateroskleroze arterije femoralis superficijalis /  
Endovascular treatment of superficial femoral artery atherosclerotic disease  
*Vladimir Jeremić*..... 3
- Uloga i značaj multidetektorske kompjuterizovane (MDCT-a) pulmoangiografije u dijagnostičkom proto-  
kolu kod pacijenata sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju /  
Role and importance of MDCT in diagnostic protocol in patients with suspected acute pulmonary embolism  
*Danijela Gavrilović*..... 8

**STRUČNI RAD / PROFESSIONAL ARTICLE**

- Značaj skrininga kod maligniteta dojke u odnosu na dijagnostičke rezultate pregleda dojki simptomatskih  
i asimptomatskih pacijentkinja /  
The importance of screening for breast malignancy with regard to the results of diagnostic breast examina-  
tion of symptomatic and asymptomatic female patients  
*Slavica Tripković, Vladan Šimić*..... 13

**PREGLEDNI ČLANAK / REVIEW ARTICLE**

- Modeli profesionalne rehabilitacije nakon traumatske povrede mozga /  
Vocational rehabilitation models after traumatic brain injury  
*Gordana Odović, Fadilj Eminović, Dragan Rapaić, Radmila Nikić*..... 17

**PRIKAZ SLUČAJA / CASE REPORT**

- Fournier-ova gangrena kao posledica kateterom izazvane nekroze uretre /  
Fournier's gangrene as a result of necrosis caused by urethral catheter  
*Marko Femić, Ivan Turkalj, Nebojša Dejanović*..... 23

**SEMINAR / SEMINAR**

- Inkompatibilnost lekova / Drug incompatibility  
*Uglješa Jovičić, Nadežda Petrović, Danijela Jovanović i Dragan R. Milovanović*..... 27

**КОМЕНТАРИ / COMMENTS**

- Март - месец борбе против малигних болести  
*Доц др Драгутин Арсић*..... 33

**НАЈАВА ДОГАЂАЈА / MEETING ANNOUNCEMENT**

- Четврти међународни симпозијум из неурокардиологије „NEUROCARD” 2012..... 34

**UPUTSTVO AUTORIMA / INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

- Uputstvo autorima za pripremu rukopisa /  
Instructions for authors for the preparation of manuscripts ..... 35
-

# Endovaskularne terapijske procedure u lečenju ateroskleroze arterije femoralis superficijalis

Vladimir Jeremić

Odeljenje interventne radiologije, KC Kragujevac, Kragujevac, / Department of Interventional Radiology, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 31.10.2011.

PRIHVACEN / ACCEPTED 01.02.2012.

## APSTRAKT

**CILJ.** Endovaskularne terapijske procedure u lečenju ateroskleroze arterije femoralis superficijalis (AFS), podrazumevaju perkutanu translumensku angioplastiku (PTA), postavljanje endovaskularnih proteza – stentova i selektivnu intraarterijsku trombolitičku terapiju. Cilj ove studije bio je da se pokaže opravdanost i rezultati primene ovih procedura kod patološki izmenjene AFS.

**METOD.** Urađena je prospektivna studija kod 40 bolesnika: 20 dilatacija, 18 stentova i šest tretmana trombolitičkom terapijom. Vreme praćenja rezultata bilo je neposredno nakon intervencije, mesec dana i šest meseci nakon intervencije.

**REZULTATI.** Od 20 bolesnika sa urađenom balon dilatacijom, kod četiri je ostalo suženje arterije i kod njih je naknadno postavljen stent. U grupi od 18 bolesnika sa ugrađenim stentom bila su i četiri bolesnika kod kojih je pokušana dilatacija. Poslednju grupu činilo je šest bolesnika koji su bili podvrgnuti trombolitičkoj terapiji. Neposredno nakon intervencije, samo je u prvoj grupi (PTA) kod četiri bolesnika došlo do restenoze. Mesec dana posle intervencije kod bolesnika nije bilo restenoza, niti ishemije ekstremiteta. Nakon šest meseci u prvoj (PTA) grupi je kod četiri bolesnika došlo do restenoze, u drugoj stent grupi kod jednog bolesnika i u trećoj (trombolitička terapija) kod dva bolesnika. Najbolji rezultat pokazala je stent metoda (94,4% uspešnosti), zatim PTA (75%), i trombolitička terapija (66,7%).

**ZAKLJUČAK.** Na osnovu postignutih rezultata, može se zaključiti da endovaskularne terapijske procedure u lečenju ateroskleroze AFS imaju svoju opravdanost, i to naročito stent metoda, koja je u intervalu posle šest meseci pokazala uspeh od 94,4%, što dokazuje veliku efikasnost ove metode.

**KLJUČNE REČI:** ateroskleroza; arterije; angioplastika, balon; stentovi; fibrinolitički lekovi.

## Endovascular treatment of superficial femoral artery atherosclerotic disease

## ABSTRACT

**OBJECTIVE.** Endovascular therapeutic procedures for superficial femoral artery atherosclerosis treatment, consist of percutaneous transluminal angioplasty (PTA), endovascular stent implantation and selective intraarterial thrombolytic therapy. The aim of this study was to show the validity and benefits of applying those procedures in pathologically changed AFS.

**METHOD.** A prospective study included 40 patients: 20 with PTA dilatations, 18 with stents implantations and six with thrombolytic therapy. The follow-up period was: immediately after the procedure, a month later, and six months later.

**RESULTS.** Of the 20 patients with balloon dilatation, four still suffered from artery stenosis, and they additionally underwent stents implantation. These four patients were in the group of 18 patients who had underwent stent implantation. The last group consisted of six patients with thrombolytic therapy. Restenosis appeared only in the four patients from the first group (PTA) immediately after the intervention. A month later, there was no restenosis or ischemia of the limbs. After six months, restenosis appeared in four patients from the first group (PTA), in one patient from the second group (stent), and in two patients from the third group (thrombolytic therapy). The best results were shown by the stent implantation method (94,4 % success), PTA (75%), and thrombolytic therapy (66,7%).

**CONCLUSION.** On the basis of the obtained results it can be concluded that the endovascular therapeutic procedures of treatment of atherosclerotic AFS are fully justified, especially the stent implantation method being successful in 94,4% of the patients within a six month-period of time, which is a relevant proof of its efficiency.

**KEY WORDS:** atherosclerosis; arteries; angioplasty, balloon; stents; fibrinolytic agents.

## KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Vladimir Jeremić, ul. Vladimira Rolovića, 31/6, 34000 Kragujevac, Tel. 00381646716660., e-mail: dr.vjeremic@gmail.com

Vladimir Jeremic, Vladimira Rolovica st., 31/6, 34000 Kragujevac, Serbia, Tel. 00381646716660, e-mail: dr.vjeremic@gmail.com

## UVOD

Oboljenje perifernih krvnih sudova je uobičajen zdravstveni problem starije populacije.<sup>1</sup>

Dve najveće podgrupe pacijenata sa femoro-poplitealnom bolešću su oni koji boluju od okluzivne i aneurizmatičke bolesti.<sup>2</sup>

Klinička zbivanja koja su posledica ateroskleroze, u direktnoj su vezi sa procesom oksidacije LDL lipida koji bivaju zarobljeni u ekstracelularnom prostoru subendotela. Ovi oksidisani lipidi aktiviraju NFκB-like faktor transkripcije i indukuju ekspresiju gena koji sadrže receptore za NFκB. Proteinski proizvodi ovih gena pokreću zapaljenski odgovor koji vodi ka razvoju masnih naslaga. Napredovanje ovog procesa je povezano sa aktivacijom gena koji indukuju arterijsku kalcifikaciju, što dovodi do promene mehaničkih karakteristika zida arterije i predisponira rupturu plaka na mestima koja su infiltrisana monocitima. Na mestima rupture plaka, krv je izložena tkivnom faktoru što dovodi do tromboze.<sup>3</sup>

Najvažniji korak u praćenju pacijenata sa femoro-poplitealnom bolešću jeste prepoznati ove pacijente, ispravno ih proceniti, i odlučiti kada i kako ih treba lečiti. Najčešći simptom infraingvinalne periferne arterijske bolesti jeste intermitentna klaudikacija. Koja se opisuje kao bol, grčevi ili ukočenost u listovima, ređe u donjim delovima butina ili u stopalima. Ovi bolovi se javljaju pri hodu ili vežbanju, a povlače u toku mirovanja. Teška ishemija nogu je najteža manifestacija periferne arterijske bolesti i nastaje usled značajno smanjene ili odsutne oksigenacije tkiva nogu zbog smanjene arterijske prokrvljenosti. Kod ovih pacijenata javlja se ishemijski bol, teško lečeće ishemijske ulceracije ili gangrena.<sup>2</sup>

Dostupne i poboljšane mogućnosti lečenja femoralno-poplitealne bolesti su povećane u toku poslednjih deset godina. Iako je većina pacijenata koji pate od klaudikacije nastale usled ove bolesti lečena agresivnim lekovima i neinvazivnim metodama, pacijente koje ova bolest ugrožava i značajno ograničava njihov način života su lečeni invazivnim metodama, koje uključuju endovaskularne intervencije. Na žalost, jedinstveni vaskularni faktori ugrožavaju dugoročnu rekanalizaciju i kliničku efektivnost ovih tretmana.<sup>2</sup>

Intermitentna klaudikacija je bol u nozi koji se javlja prilikom hoda, a povlači se u mirovanju. Bol je rezultat smanjenog protoka krvi u mišićima nogu usled suženja aterosklerotski izmenjenih arterija. Pacijenti koji imaju

suženje glavne arterije butine, površne femoralne arterije, i intermitentnu klaudikaciju koja im u mnogome smanjuje kvalitet života ili uzrokuje opasna tkivna oštećenja u nozi, mogu biti podvrgnuti proceduri poznatoj kao angioplastika koja će proširiti suženja. Ova procedura podrazumeva plasiranje balona do suženog segmenta i naduvavanja balona kako bi se otvorila arterija.<sup>4</sup> Kada se PTA koristi u lečenju okluzivne površinske femoralne arterije, u 35% slučajeva u toku prve godine nastaje reokluzija ove arterije.<sup>1</sup> Kao dodatak ovome, na ovo isto mesto može se postaviti cilindrična metalna mrežica, stent, sa ciljem da suženje drži otvorenim i nadalje.<sup>3</sup>

U prošlosti, kao i u drugim brzo razvijajućim poljima medicine, endovaskularne metode lečenja ovih pacijenata bile su uslovljene dostupnim tehnologijama tog vremena. U poslednje tri decenije, značajna napredovanja u ovim terapijskim metodama promenila su način na koji lekari leče ove pacijente. Prvo perkutana transluminalna angioplastika (PTA), zatim intravaskularni stentovi, balon-šireći, a kasnije samo-šireći nerđajući čelični stentovi. Zatim samo-šireći Nitinol stentovi i danas pokriveni "drug-eluting" stentovi (DES) i "drug-eluting" baloni.<sup>2</sup>

Angioplastika i stenting su procedure koje se uobičajeno koriste za tretman stenoza na više arterija u telu. Vrlo su efikasne u redukovanju stepena arterijskog suženja. Procedura podrazumeva rupturu aterosklerotskog plaka o zid krvnog suda uzrokovanog visokim pritiskom balona, kao i postavljanje metalnog stenta da zadrži ovaj materijal nastalog rupturom, da spreči elastični rekoil i pokrije disekciju uzrokovanu samom procedurom.<sup>5</sup>

Ovi stentovi se prave od legure koja je mešavina nikla, titanijuma (nitinola). Prednost upotrebe ovih stentova podrazumeva poboljšana radijalna snaga sa mogućnošću upamćivanja karakterističnog oblika, kao i smanjenje efekta skraćivanja što omogućava preciznije plasiranje.<sup>6</sup>

Endovaskularni nepokriveni stentovi koristili su se kako bi se problem prevazišao, međutim, rezultati su bili razočaravajući sa stopom reokluzije sličnom kao i prilikom sprovođenja PTA. U nastojanju da se proba da se ovaj problem smanji razvijeni su endovaskularni pokriveni ("drug eluting") stentovi.<sup>1</sup>

Ove osobine dovode do bolje rekanalizacije i uspešnosti same procedure u poređenju sa korišćenjem Palmaz stentova ili balon angioplastike.<sup>6</sup>

Cilj ove studije bio je da se prikaže opravdanost primene PTA, stentiranja ili lokalne primene trombolitičke terapije u patološki izmenjenoj površnoj femoralnoj arteriji, kao i da se dokaže efikasnost pojedinačnih metoda ovog postupka u periodu odmah nakon intervencije, kao i u periodu od 1 meseca i šest meseci posle intervencije.

## BOLESNICI I METOD

U prospektivnu studiju bilo je uključeno 40 pacijenata sa sklerotičnim ili okluzivnim promenama arterie femoralis supeficialis (AFS).

Kod svih pacijenata je prethodno postavljena dijagnoza ultrasonografijom ili digitalnom subtrakcionom angiografijom. Opcija „roadmapping“ je takođe korišćena da bi dijagnostika i angioplastika bile što preciznije. Na osnovu dobijenih rezultata i indikacija, pacijenti su podvrgnuti različitim terapijskim metodama AFS: prvu grupu činilo je 20 pacijenata koji su podvrgnuti balon dilataciji (PTA); drugu grupu činilo je 18 pacijenata kojima je ugrađen stent; treća grupa od 6 pacijenata je podvrgnuta trombolitičkoj terapiji.

Pacijenti su bili podeljeni u tri grupe na osnovu kliničke slike: Fontenovih nivoa - I nivo atipični simptomi, II nivo klaudikacija, III nivo bol pri mirovanju, IV nivo gangrenozna oštećenja, i angiografskih rezultata: lokacija promene i dužina lezije - kraća ili duža od 1cm.

Svi su pacijenti dalje praćeni tokom tri različita perioda: odmah nakon intervencije, mesec dana nakon intervencije i šest meseci nakon intervencije.

Efikasnost postupka procenjena je na sledeći način: angiografija neposredno pre i nakon intervencije, mesec dana i šest meseci kasnije, i kliničko stanje nakon šestomesečnog perioda.

Tehnika balon dilatacije (PTA) i ugradnja stentova su uključivali nekoliko osnovnih koraka: anterogradnu punkciju femoralne arterije; dijagnostičku angiografiju kao preliminarni „roadmapping“; postavljanje vodiča katetera u leziju; postavljanje odgovarajućeg balon katetera ili stenta u leziju; lokalnu primenu odgovarajućih lekova; dilataciju i postproceduralnu angiografiju.

Čitav postupak je zahtevao mnogo pažljivosti, koncen-

tracije, fine tehnike i koordinisan timski rad u angiosali. Od samog početka, tj. punkcije, sve moguće komplikacije trebalo je razmotriti i sprečiti svim raspoloživim sredstvima.

Komplikacije se mogu podeliti na lokalne, na mestu punkcije; lokalne, na mestu dilatacije; udaljene i sistemske.

## REZULTATI

U našoj grupi pacijenata, muškaraca je bilo 85% ili 34 pacijenata, a žena 15% ili 6 pacijenata. Najmlađi pacijent je imao 39, a najstariji 75 godina. Prosečna starost bila je 57 godina. Od 40 pacijenata, 34 (85%) su bili pušači, a 6 (15%) nepušači. Kod 25 pacijenata ili 62,5%, postojao je faktor rizika za šećernu bolest. Dvadeset i dva pacijenata ili 55% patilo je od hipertenzije. Povišen nivo holesterola zabeležen je kod 26 pacijenata (65%).

Klinička slika - Fontenovi nivoi su pokazali sledeću raspodelu: najveći broj pacijenata - 20 njih (50%) bio je za pregled sa klaudikacijom koja se desila na udaljenosti manjoj od 100m; 14 pacijenata (35%) sa bolom pri mirovanju, i 6 pacijenata (15%) sa gangrenoznim promenama.

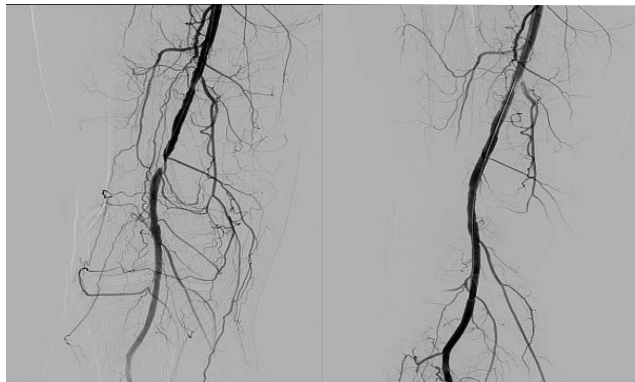
Rezultati istraživanja su proučavani u zavisnosti od grupa u tri različita vremenska perioda (Tabele 1 i 2). Odmah nakon intervencije kod prve grupe pacijenata (PTA grupa) došlo je do restenoze kod četiri pacijenta. Ti pacijenti su zatim podvrgnuti ugradnji stentova, druga- stent grupa (Slika 1 i Slika 2). U drugoj i trećoj grupi nije bilo pojave restenoze.

**Tabela 1.** Broj pacijenata kod kojih se pojavila restenoza

Metoda	Neposredno posle intervencije	Jedan mesec posle intervencije	Šest meseci posle intervencije
Balon dilatacija	4	0	4
Stent	0	0	1
Trombolitička terapija	0	0	2

**Tabela 2.** Stopa uspešnosti procedura

Metoda	Neposredno posle intervencije	Jedan mesec posle intervencije	Šest meseci posle intervencije
Balon dilatacija	80%	100%	75%
Stent	100%	100%	94,4%
Trombolitička terapija	100%	100%	66,7%



Slika 1. Subocclusio a. femoralis Slika 2. Stanje posle stent dilatacije AFS superficialis

Mesec dana nakon intervencije niko od pacijenata nije imao restenozu (Slika 3 i Slika 4).

Šest meseci nakon intervencije, četiri, jedan i dva pacijenta su dobila restenozu u prvoj, drugoj i trećoj grupi.



Slika 3. Stenosis a. femoralis Slika 4. Stanje posle stent dilatacije AFS superficialis

## DISKUSIJA

Na osnovu dobijenih rezultata možemo zaključiti da u periodu odmah nakon intervencije metoda ugradnje stenta i trombolitička terapija su se pokazale kao najefikasnije (100%), dok je PTA bila uspešno primenjena kod 80% pacijenata. Mesec dana nakon intervencije stopa uspešnosti sve tri metode bila je 100%. Šest meseci nakon operacije kao najefikasnija se pokazala metoda ugradnje stenta (94,4%), za njom sledi PTA (75%) i trombolitička terapija (66,7%).

Pacijenti su bili upućivani na ispitivanje najčešće zbog klaudikacije (nivo II) i ishemijskog bola pri mirovanju (nivo III). Nekoliko pacijenata imalo je gangrenozne promene u donjim ekstremitetima (nivo IV). Stenoze duže od 1cm

praćene ishemijskim bolom u nogama su bili indikacije za ugradnju stenta, dok su kraće stenoze sa klaudikacijom bile indikacije za PTA. Kada ni jedan postupak nije bio primenljiv (u slučajevima znatno dužih stenoza i gangrenoznih promena u nogama), primenjena je terapija selektivnom intraarterijskom trombolitičkom urinokinazom. Nakon šest meseci pacijenti sa uspešno ugrađenim stentovima na nivou III su prebačeni na nivo II (94,4%), dok se PTA pokazala kao manje efikasan postupak sa 75% pacijenata na nivou II koji su prebačeni na nivo I.

Uzevši u obzir rezultate naših pacijenata, u zavisnosti od njihovih simptoma pre intervencije, došli smo do zaključka da su pacijenti sa manje ozbiljnom kliničkom i znatno boljom angiografskom slikom imali bolje prognoze. Donet je i zaključak da lezije duže od 4-5 cm ne treba ponovo rekanalisati (pošto su to prave okluzije koje se ne mogu smatrati nezavisnim lezijama).<sup>7</sup>

Osim ovih angiografskih postupka, postoji i hirurška metoda, koja zahteva ugradnju by-pass-ova načinjenih od različitih materijala (venski transplantati, veštački transplantati, kompozitni transplantati). Svi hirurški zahvati nose određene rizike za pacijenta, počevši od uvođenja u anesteziju, preko invazivnih operativnih postupaka, potrebe za transfuzijom, potencijalne infekcije, dugog postoperativnog perioda i relativno ograničene radne sposobnosti. Sve ovo, čitav postupak čini složenijim i skupljim, a hospitalizaciju neophodnom.<sup>8,9</sup>

Kako nemamo institucije koje se isključivo bave rekonstruktivnom vaskularnom hirurgijom ovog segmenta (već je u pitanju povremena praksa pojedinih hirurga), angiografska metoda je najbolji izbor za ovakve pacijente.

Na osnovu dobijenih rezultata može se zaključiti da, endovaskularne terapijske procedure kod okluzije arterije femoralis superficialis (AFS) su potpuno opravdane kao nehirurško lečenje, a posebno stent metoda koja je u periodu posle šest meseci pokazala stopu uspešnosti od 94,4%. Ovo je dokaz velike efikasnosti ove metode. Definisani su tačni kriterijumi za primenu PTA i stent metode, a to su pacijenti II ili III nivoa Fontenove skale, tj. pacijenti sa klaudikacijom ili ishemijskim bolom pri mirovanju. Uprkos visokoj efikasnosti ove metode, stentovi (koji su veoma skupi), koriste se u našoj zemlji samo u slučajevima lezija koje su refrakterne na dilataciju, kod neočekivanih neželjenih dejstava angioplastike (disekcije) ili upornu pojavu restenoze.

LDL – "low density" lipoproteini

PTA – perkutana transluminalna angioplastika

DES – "drug-eluting" stentovi

AFS – arteria femoralis superficialis



**LITERATURA**

1. Goodwin A T, Swift R I, Lewis J D, Wilkins R, Chadwick S J. Percutaneous endovascular covered stenting of a distal superficial femoral artery occlusion. *J R Soc Med* 1995; 88: 477P-478P.

2. Geronemus AR, Peña CS. Endovascular treatment of femoral-popliteal disease. *Semin Intervent Radiol* 2009; 26: 303-14.

3. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: basic mechanisms oxidation, inflammation, and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-96.

4. Twine CP, Coulston J, Shandall A, McLain AD. Angioplasty versus stenting for superficial femoral artery lesions. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009; 2. CD006767.

5. Derdeyn C. Carotid stenting for asymptomatic carotid stenosis. *Trial It. Stroke* 2007; 38: 715-20.

6. Cho L, Roffi M, Mukherjee D, Bhatt DL, Bajzer C, Yadav J. Superficial femoral artery occlusion: nitinol stents achieve flow and reduce the need for medications better than balloon angioplasty alone. *J Invasive Cardiol* 2003;15(4).

7. Cx Vascular online resource for the vascular professionals, Cx newsletter historical. Stenting beats angioplasty for the infrapopliteal artery. (<http://Cxvascular.com/News/News?ccs=276&cs=1803>)

8. Mishkel G, Goswami NJ. A practical approach to endovascular therapy for infrapopliteal disease and the treatment of critical leg ischemia: savage or salvage angioplasty? *J Invasive Cardiol* 2005; 17: 45-51.

9. Nowakowski FS, Freeman HJ. Endovascular therapy for atherosclerotic occlusion and stenosis from the infrarenal aorta to the infrapopliteal arteries. *Mt Sinai J Med* 2003; 70: 393-400.

# Uloga i značaj multidetektorske kompjuterizovane (MDCT-a) pulmoangiografije u dijagnostičkom protokolu kod pacijenata sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju

Danijela Gavrilović

Služba za radiološku dijagnostiku, Klinički centar "Kragujevac", Kragujevac, /  
Department of Radiology, Clinical Center Kragujevac, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 18.10.2011.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 01.02.2012.

## APSTRAKT

**CILJ.** Cilj ove studije je bio ispitati da li se pregled MDCT pulmoangiografija koristi kao deo algoritma pregleda kod pacijenata sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju, kao i ispitivanje hipoteze da li signifikantan porast D dimera iznad fabrički propisane vrednosti može i sa kojom sigurnošću ukazati na postojanje plućne embolije. Plućna embolija i dalje predstavlja dijagnostički izazov u kome je samostalna klinička procena nepouzdana i zahteva objektivno ispitivanje. Uvođenje D dimer testova i multidetektorske kompjuterizovane pulmoangiografije je značajno modifikovalo dijagnostički pristup plućnoj emboliji.

**METOD.** Ova retrospektivna studija obuhvata 43 pacijenta sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju koji su bili pregledani na MDCT-u i dobijeni rezultati su bili upoređivani sa vrednostima kvantitativnog D-dimera i Geneva score-a.

**REZULTATI:** Od 43 pacijenta, 10 (23,3%) je imalo plućnu emboliju i kod svih je D dimer bio signifikantno povišen. Zaključili smo da postoje statistički značajne razlike ( $p=0.003<0.05$ ) u vrednostima D dimera kod pacijenata sa niskom, odnosno srednjom, odnosno visokom kliničkom verovatnoćom kao i da postoje statistički značajne razlike između populacija pacijenata sa negativnim nalazom i populacije pacijenata obolelih od embolije ( $Z=-4.658$ ,  $p=0.000<0.05$ ).

**ZAKLJUČAK.** D dimer je signifikantno uvećan kod pacijenta sa akutnom plućnom embolijom i bio bi odličan marker, ali zbog niske specifičnosti se ne može koristiti samostalno već u kombinaciji sa rezultatima Geneva score-a i MDCT-om kao krajnjom tačkom u algoritmu pregleda.

**KLJUČNE REČI:** pluća; plućna embolija; dijagnoza; tomografija, spiralna kompjuterizovana; fibrin fibrinogen degradacioni produkti.

## KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Danijela Gavrilović, Klinički centar "Kragujevac", Služba za radiološku dijagnostiku, Zmaj Jovina 30, 34000 Kragujevac, Srbija, Tel. +381642614034, e-mail:daca.gavrilovic@gmail.com  
Danijela Gavrilovic, Clinical Center Kragujevac, Department of Radiology, 30 Zmaj Jovina Street, 34000 Kragujevac, Serbia, Tel.+381642614034, e-mail:daca.gavrilovic@gmail.com

## Role and importance of MDCT in diagnostic protocol in patients with suspected acute pulmonary embolism

## ABSTRACT

**OBJECTIVE.** The aim of this study was to examine whether the examination MDCT pulmoangiography uses as a part of algorithm in patients with suspected acute pulmonary embolism, and testing the hypothesis that the significant increase of D dimer above the fabric set value can and with which certainty which indicate the presence of pulmonary embolism. Pulmonary embolism remains a challenging diagnostic problem in which clinical assessment alone is unreliable and objective testing is necessary. The introduction of D-dimer testing and spiral computed tomography scanning has considerably modified the diagnostic approach to pulmonary embolism.

**METHOD.** This retrospective study includes 43 patients with suspected acute pulmonary embolism were examined on MDCT and the results compared with the values of quantitative D dimer and a Geneva score.

**RESULTS.** Of 43 patients, 10 (23,3%) had pulmonary embolism and in all of them the D dimer was significantly elevated. We concluded that there are statistically significant differences ( $p=0.003<0.05$ ) in the values of D dimer in the patients with low or moderate or high clinical probability and a statistically significant differences between populations with negative findings and patients with pulmonary embolism ( $Z=-4.658$ ,  $p=0.000<0.005$ ).

**CONCLUSION.** D dimer was significantly increased in patients with acute pulmonary embolism and it would be an excellent marker, but because of low specificity it can be used separately, but in combination with results of Geneva score and MDCT as end-point in algorithm examinations.

**KEYWORDS:** lung; pulmonary embolism; diagnosis; tomography, spiral computed; fibrin fibrinogen degradation products.

## UVOD

Plućna embolija (PE) i dalje predstavlja dijagnostički izazov u kome je samostalna klinička procena nepouzdana i zahteva objektivno ispitivanje. Uvođenje D dimer testova i MDCT (multidetektorski CT) pulmoangiografije je značajno modifikovalo dijagnostički pristup PE.<sup>1,2</sup>

Incidenca od VTE (venska tromboembolija) koja uključuje PE i DV (plućnu emboliju i duboku vensku trombozu) ostaje relativno konstantna, uključujući pol i starosno doba ona iznosi 119 osoba na 100.000 godišnje. Incidencija VTE oštro raste posle 60-te godine, kod oba pola, pri čemu PE pokazuje značajan porast.<sup>3</sup> Smrtnost dostiže 30% kod nelečenih pacijenata i potencijal za smrtonosne komplikacije udružene sa antikoagulantnom terapijom podvlače značaj precizne dijagnoze.<sup>4</sup>

Tokom prošle dekade doprinos MDCT-a u dijagnostici PE je dramatično porasla kao posledica velikog napretka u CT tehnologiji, tako da je MDCT pulmoangiografija postala neinvazivni dijagnostički metod izbora u dijagnozi PE.<sup>5,6,7</sup>

U studijama kliničke upotrebe MDCT pulmoangiografije u proceni akutne PE, neki istražitelji su predložili da dalja istraživanja budu usmerena na smanjenje prekomerne upotrebe MDCT-a zbog visokog procenta normalnih nalaza. U nekim studijama je ovaj procenat bio veći od 90%. Razlozi za izbegavanje preteranog korišćenja MDCT-a su visoki troškovi zdravstvene zaštite i nepotrebno izlaganje zračenju.<sup>8</sup>

Zato što je MDCT pregled skup, uključuje izloženost X zracima i upotrebu kontrasta, njegovo korišćenje treba iskoristiti kao deo kliničkog algoritma, koji uključuje upotrebu D-dimer testa i kliničke procene mogućnosti postojanja PE.<sup>4,9</sup>

D-dimer je degradacioni proizvod fibrina i njegovo prisustvo u humanoj plazmi je pokazatelj fibrinolitičke aktivnosti, što je znak akutne tromboembolijske bolesti.<sup>10</sup> D-dimer testovi su veoma osetljivi i imaju nisku stopu lažno pozitivnih rezultata, ali kao samostalni testovi nisu korisni za dijagnostiku PE i VTE zbog niske specifičnosti.<sup>11</sup> Klinička procena mogućnosti postojanja PE (clinical probability) se određuje na osnovu predloženih score sistema od strane Evropskog udruženja kardiologa-Geneva i Wells score.<sup>12</sup>

Cilj ove studije je bio ispitati da li se pregled MDCT pulmoangiografija koristi kao deo algoritma pregleda kod pacijenata sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju, kao i ispitivanje hipoteze da li signifikantan porast D dimera iznad fabrički propisane vrednosti može i sa kojom sigurnošću ukazati na postojanje plućne embolije.

## BOLESNICI I METOD

U periodu od jula 2010. do januara 2011. godine na odeljenju radiologije KC Kragujevac urađeno je 43 pregleda MDCT pulmonografijskih bolničkih pacijenata sa različitim odeljenja pod sumnjom na akutnu plućnu emboliju. Pregledi MDCT pulmoangiografija rađeni su na 64-slajsnom skeneru (Toshiba), prema protokolu za pulmoangiografiju- (intravenska aplikacija 100 ml nejonskog kontrastnog sredstva (Ultravist, Omnipaque) u bolusu 3,5ml/sec. -i korišćenjem multiplanarnih rekonstrukcija.

Svim pacijentima koji su bili upućeni na pregled bio je određen nivo kvantitativnog D-dimera, koji je kod svih pacijenata bio iznad dozvoljene fabrički preporučene vrednosti 250 ng/ml. Određivanje D dimera u našem kliničkom centru se vrši brzim i jednostavnim kvantitavnim testom HemosIL (Instrumentation Laboratory Company-Bedford (USA) i dobijeni rezultati u konjukciji sa kliničkom verovatnoćom treba da isključe postojanje PE i DVT. Određivanje D dimera je potpuno automatizovano imunoturbidimetrijsko testiranje, gde se rezultati dobijaju za manje od 7 minuta i kod koga su brojne multicentrične studije pokazale 100% NPV (negativna prediktivna vrednost) sa „cut off“ vrednošću od 230ng/ml D-DU na IL koagulationim sistemima. D dimer kao produkt endogene fibrinolize nije specifičan marker tromboze, ali služi kao pomoćni test u dijagnostičkom protokolu za isključivanje DVT i PE, jer ima veliku negativnu prediktivnu vrednost. Njegovo prisustvo u plazmi je pokazatelj fibrinolitičke aktivnosti, što je znak tromboembolijske bolesti, visoko je osetljiv i ima nisku stopu lažno negativnih rezultata. Može biti povišen i u brojnim drugim stanjima kao što su infekcija, trauma, malignitet, trudnoća (postpartalno u 1. nedelji), kod starijih osoba (preko 80 .god) sepsa, hemoragija....

Dijagnoza plućne embolije se bazirala na MDCT nalazu i nalazi su upoređivani sa vrednostima D dimera i Revised Geneva skora (tabela1).

Tabela 1. Revised Geneva score

<b>predisponirajući faktori</b>	bodovi
godine >65	+1
preth.PE ili DVT	+3
operacija ili fraktura u poslednjih mesec dana	+2
aktivni malignitet	+2
<b>simptomi</b>	
jednostrani bol u nozi	+3
hemoptizije	+2
<b>klinički znaci</b>	
frekvencija srca	
75-94	+3
>95/min	+5
bol pri palpaciji duboke vene i jednostrani otok	+4
<b>klinička verovatnoća</b>	
niska	0-3
srednja	4-10
visoka	>=11

Rezultati MDCT pulmonografije interpretirani su kao pozitivni i negativni. Pozitivni podrazumevaju postojanje plućne embolije odnosno prisustvo intraarterijskog defekta u punjenju kontrastnim sredstvom koji potpuno ili delimično okludira glavni, lobarni ili segmentni krvni sud i mogu biti udruženi sa njihovim povećanim prečnikom. Negativni rezultati su označavali normalan nalaz - dijametar krvnih sudova normalnih vrednosti, bez postojanja defekta u njima i nalaze mikroembolizacije koji su označavali defekte na subsegmentnom nivou, u šestom redu grananja plućnog stabla, koji su submiliminarske veličine tako da su bili označeni kao nalazi bez većeg kliničkog značaja.

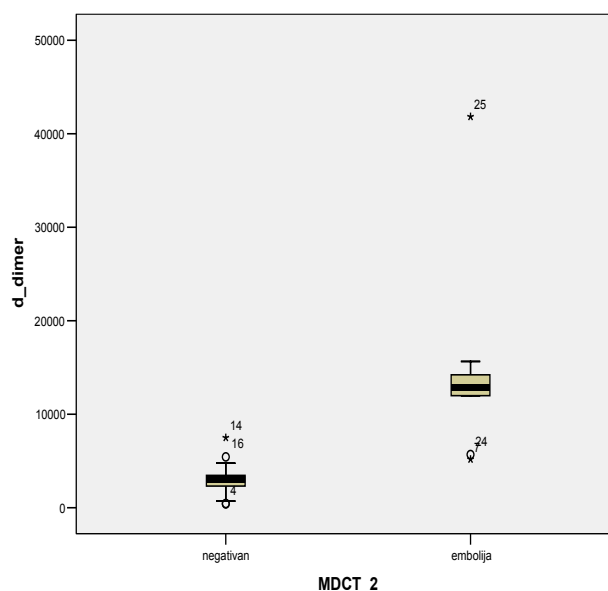
Pošto većina pacijenta nije imala određen Geneva score, kao test kliničke procene mogućnosti postojanja plućne embolije isti su naknadno određivani na osnovu podataka iz istorije bolesti. Revidirani Geneva score je rezultat kliničkog rizika, koji uključuje predisponirajuće faktore, simptome i kliničke znake i na osnovu kojeg se pacijenti stratifikuju u one sa niskim rizikom (1-3 poena), sa srednjim (4-10 poena) i sa visokim kliničkim rizikom za PE (>11 poena).

Prikupljeni podaci su korišćeni za statističke analize metodama - deskriptivna statistika, standardna devijacija, Chi Square test, Mann Whitney test, Kruskal-Wallis test.

## REZULTATI

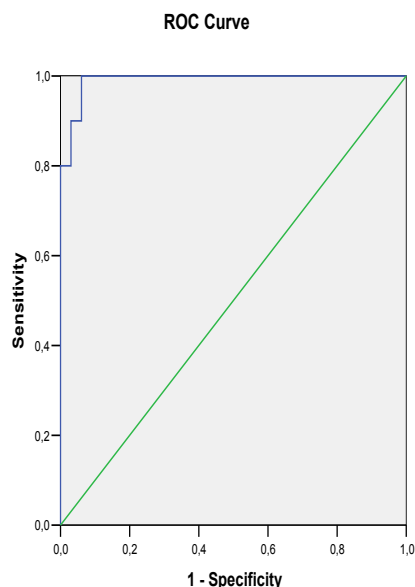
Ukupno je u studiji učestvovalo 43 pacijenta prosečne starosti 63,77(+/-13,813), sa rasponom godina od 36-85 godina, muškaraca je bilo 20(46,5%), a žena 23(53,4%). Od 43 pacijenta 10 (23,3%) je imalo plućnu emboliju, ostali pacijenti 33 (76,7%) su imali negativan nalaz koji je uključivao 9 (20,9%) pacijenata sa mikroembolizacijom bez većeg kliničkog značaja, 8 (18,6%) pacijenata sa hroničnom mikroembolizacijom i 16 (37,2%) pacijenata sa normalnim nalazom.

D-dimer se kretao od najniže vrednosti 407 ng/ml do najviše 41 822 ng/ml, a kod pacijenata sa plućnom embolijom se kretao u rasponu od 5179-41822 ng/ml. Analizom korelacije vrednosti D dimera i nalaza na MDCT-u (slika 1), a na osnovu sprovedenog Mann-Whitney testa, zaključeno je da postoje statistički značajne razlike između populacija pacijenata sa negativnim nalazom i populacije pacijenata obolelih od embolije ( $Z=-4,658$ ,  $p=0.000<0.05$ ). Medijana grupe pacijenata sa negativnim nalazom je 3019 ng/ml, dok je medijana grupe obolelih 12876 ng/ml. Specijalno minimalni D dimer kod obolelih od embolije je 5179 ng/ml, a svi koji imaju D dimer preko 11987 ng/ml su imali plućnu emboliju.



Slika 1. Korelacija vrednosti D dimera i nalaza na MDCT-u

Izradom ROC krive (slika 2) određivana je specifičnost i senzitivnost različitih cut off vrednosti D dimera uz analizu bezbednosti i kliničke koristi. Za cut-off 2486, 50 senzitivnost je 100%, a specifičnost 39,4%, dok je za cut off 3477 ng/ml senzitivnost 100%, a specifičnost 75,8%.



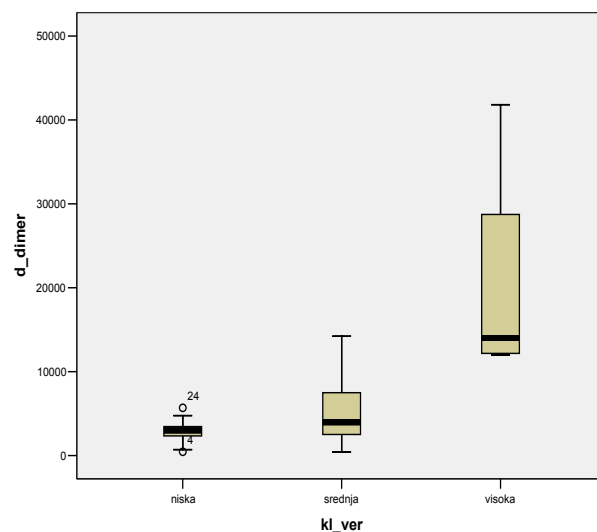
Slika 2. Senzitivnost i specifičnost različitih cut –off vrednosti D dimera.

Pokazano je da je D dimer odličan marker za emboliju (area = 0.991,  $p = 0.000 < 0.05$ ) ali za liberalniji cut-off 4970,50 ng/ml od fabrički preporučenog od 250 ng/ml. Za taj cut-off senzitivnost je 100 %, a specifičnost 93,9 %.

Svi pacijenti su na osnovu Geneva score-a podeljeni u tri grupe sa niskom kliničkom verovatnoćom-21 (48,8%) pacijent, sa srednjom kliničkom verovatnoćom 18 (41,9%) i sa visokom 4 (9,3%) pacijenta. U grupi sa niskom kliničkom verovatnoćom jedan pacijent je imao plućnu emboliju, u grupi sa srednjom 6 pacijenta i u grupi sa visokom 4 pacijenta.

Analizom odnosa između kliničke verovatnoće i vrednosti D dimera, a na osnovu sprovedenog Kruskal-Wallis testa,  $\chi^2(2, n=43)=11,712, p=0.003 < 0.05$  zaključeno je da postoji statistički značajne razlike u vrednostima D dimera kod pacijenata sa niskom, odnosno srednjom, odnosno visokom kliničkom verovatnoćom (slika 3). Medijana grupe sa niskom kliničkom verovatnoćom je 2989,00 ng/ml, medijana grupe sa srednjom je 3957,50 ng/ml, dok je medijana grupe sa visokom 10406,00 ng/ml.

Minimalni Geneva score obolelih je 5, svi koji imaju Geneva score preko 10 su oboleli. Dokazano je da Geneva score može biti dobar marker za emboliju (area = 0.936,  $p = 0.000 < 0.05$ ). Odličan cut off bi bio 4,50. Za taj cut-off senzitivnost je 100 %, a specifičnost 63,6 %.



Slika 3. Analiza vrednosti D dimera i kliničke verovatnoće

## DISKUSIJA

Pitanje prekomerne upotrebe MDCT-a u dijagnostici plućne embolije je proučavanou mnogim institucijama.<sup>13,14</sup> Prekomerna upotreba povećava troškove zdravstvene zaštite i nepotrebno izlaganje pacijenta zračenju.<sup>15</sup> Mnoga od rešenja u vezi sa korišćenjem MDCT pulmonografije u dijagnostici akutne PE su napravljena u vezi sa dijagnostičkim kliničkim modelima za PE ili jednostavno na osnovu anamneze i kliničkog nalaza.<sup>13, 16</sup>

Pošto su anamneza i klinički nalaz nepouzdan, zbog različitih interpretacija VTE, mnogi istraživači su proučavali osetljivost i NPV D –dimera u proceni akutne PE.<sup>16,17</sup> Tipično D–dimer se koristi da isključi akutnu PE kod pacijenata sa niskom kliničkom verovatnoćom za PE. Tako da je u ovoj studiji, kod pacijenata sa niskom kliničkom verovatnoćom i vrednošću D dimera ispod 250 ng/ml, zbog visoke NPV, bila isključena plućna embolija, bez pregleda na MDCT-u.

Ostali pacijenti sa vrednostima D dimera većim od 250 ng/ml su bili podvrgnuti MDCT pulmoangiografiji, i od njih 43 kod 10 (23,3%) je dijagnostikovana plućna embolija, i to kod 5 pacijenta iz grupe sa srednjim i 4 pacijenta iz grupe sa visokim rizikom i jednog pacijenta sa niskom kliničkom verovatnoćom. Kod ovih pacijenata vrednosti D dimera su bile signifikantno uvećane pri čemu je najniža vrednost D dimera bila 5179 ng/ml.

Izradom ROC krive dokazano je da D dimer ima visoku senzitivnost, ali nisku specifičnost, zbog čega je njegova uloga uglavnom ograničena na isključenje VTE.<sup>18</sup> Zbog niske specifičnosti testa pozitivne vrednosti korišćene kao samostalni test ne pomažu postavljanju dijagnoze. U tom slučaju ako se izvodi kod pacijenata kod kojih je samo povišen D imer bez kliničkih razloga za postojanje PE može dovesti do nepotrebnog korišćenja raznih dijagnostičkih pregleda.

Za vrednost cut off-a 10 puta veću od fabrički dozvoljne specifičnost je tek 39,4%, a dok je za cut-off 3477ng/ml senzitivnost 100%, a specifičnost 75,8%, tek za vrednost od 4970,50 ng/ml on pokazuje visoku specifičnost od 93,5%, kada bi bio idealan kao samostalan marker .

Koliko je danas poznato takav idealan test ne postoji, ali kada se vrednosti D dimera koriste u kombinaciji sa niskom ili srednjom kliničkom verovatnoćom potreba za MDCT-om bi se mogla smanjiti za oko 30%.<sup>6,9,19</sup>

Studija ima neka ograničenja – ne postoji standardizacija među komercijalno dostupnim D dimer testovima koji imaju različitu osetljivost i specifičnost i izražavaju se u različitim jedinicama.<sup>20</sup> Određivanje Geneva score je bilo naknadno iz medicinske dokumentacije, pošto vrlo malo kliničara u našem kliničkom centru koristi ovu vrstu kliničke procene istudija se odnosi samo na pacijente sa sumnjom na akutnu plućnu emboliju, dok pacijenti sahroničnom plućnom embolijom mogu imati niže vrednosti D - dimera zbog stabilizacije tromba, tako da su oni svrstavani u grupu negativnih rezultata.

Najvažniji korak kako bi se redukovao broj nepotrebnih pregleda, a samim tim prekomerno zračenje kod pregleda na MDCT-u je implementacija algoritama pregleda gde MDCT treba da predstavlja krajnju tačku progresije od kliničkog ispitivanja-određivanje kliničke verovatnoće za PE, preko neinvazivnih testova –vrednosti D dimera, kako bi se ova metoda iskoristila samo kod pacijenta kod kojih PE predstavlja realnu mogućnost.

## LITERATURA

1. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247–56.
2. Goodman LR, Curtin JJ, Mewissen MW, Foley WD, Lipchik RJ, Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247–56.
3. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis*. 2006;21: 23–29.
4. Silverstein MD, Heit JA, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ III. Trends in the incidence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a 25-year population- based study. *Arch Intern Med* 1998;158:585 –593
5. Perrier A, Roy PM, Aujesky D, Chagnon I, Howarth N, Gourdiere AL, Leftheriotis G, Barghouth G, Cornuz J, Hayoz D, Bounameaux H. Diagnosing pulmonary embolism in outpatients with clinical assessment, D-dimer measurement, venous ultrasound, and helical computed tomography: a multicenter management study. *Am J Med* 2004;116: 291–9.
6. Dalen JE. New PLOPED recommendations for the diagnosis of pulmonary embolism. *Am J Med* 2006; 119:1001-1002
7. Perrier A, Roy PM, Sanchez O, et al. Multidetector-row computed tomography in suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med*. 2005;352:1760–8.
8. Peter W. Abcarian, Jason D. Sweet, John T. Watabe and Hyo-Chun Yoon Role of a Quantitative D-Dimer Assay in Determining the Need for CT Angiography of Acute Pulmonary Embolism *AJR* June 2004 vol. 182 no. 6 1377-1381
9. Goldhaber SZ. Multislice computed tomography for pulmonary embolism-technological marvel. *N Engl J Med*. 2005;352:1812–4.
10. Budzynski AZ, Marder VJ, Parker ME, Shames P, Brizuela BS, Olexa SA. Antigenic markers on fragment DD, a unique plasma derivative of human crosslinked fibrin *Blood* 1979;54 : 794–804
11. Whitaker, A., E. Rowe, P. Masci, and P. Gaffney. 1980. Identification of D dimer-E complex in disseminated intravascular coagulation. *Thromb. Res.* 18: 453-459
12. ESC Guidelines for Acute Pulmonary Embolism ;2010
13. Dunn KL, Wolf JP, Dorfman DM, Fitzpatrick P, Baker JL, Goldhaber SZ. Normal D-dimer levels in emergency department patients suspected of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1475 –1478
14. Gosselin RC, Owings JT, Utter GH, Jacoby RC, Larkin EC. A new method for measuring D-dimer using immunoturbidimetry: a study of 255 patients with suspected pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000;11 : 715–721
15. Quiroz R, Kucher N, Zou KH, et al. Clinical validity of a negative computed tomography scan in patients with suspected pulmonary embolism: a systematic review. *JAMA* 2005;293 2012 –2017
16. Hargett CW, Tapson VF. Clinical probability and d-dimer testing: how should we use them in clinical practice? *Semin Respir Crit Care Med* 2008;29:15–24
17. Knecht ME, Heinrich F. Clinical evaluation of an immunoturbidimetric d-dimer assay in the diagnostic procedure of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Thromb Res* 1997; 88:413–417
18. Anderson DR, Wells PS. D-dimer for the diagnosis of venous thromboembolism. *Curr Opin Hematol* 2000; 7: 296–301.
19. van Belle A, Büller HR, Huisman MV, et al. Effectiveness of managing suspected pulmonary embolism using an algorithm combining clinical probability, d-dimer testing, and computed tomography. *JAMA* 2006;295:172-9.
20. van der Graaf F, van den Borne H, van der Kolk M, de Wild PJ, Janssen GW, van Uum SH. Exclusion of deep venous thrombosis with D-dimer testing: comparison of 13 D- dimer methods in 99 outpatients suspected of deep venous thrombosis using venography as reference standard. *Thromb Haemost* 2000 ;83:191 –198
21. Bates SM, Kearon C, Crowther M et al. A diagnostic strategy involving a quantitative latex D-dimer assay reliably excludes deep venous thrombosis. *Ann Intern Med*. 2003;138:787-794.

# Značaj skrininga kod maligniteta dojke u odnosu na dijagnostičke rezultate pregleda dojki simptomatskih i asimptomatskih pacijentkinja

Slavica Tripković, Vladan Šimić

Radiološka služba, Opšta bolnica, Zdravstveni Centar „Dr Dragiša Mišović“ Čačak, Čačak, / Radiology Unit, General hospital, Medical Center „Dr Dragisa Misovic“ Cacak, Cacak, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 15.09.2011.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 01.02.2012.

## APSTRAKT

**CILJ:** Cilj rada je prikaz, statistička i komparativna obrada novoobolelih žena od karcinoma dojke sa patohistološkom verifikacijom na teritoriji Opštine Čačak i teritoriji Republike Srbije u 2010 godini. Odrađena je i uporedna analiza otkrivenih malignoma dojke (simptomatskih i nesimptomatskih) sa rezultatima zahtevanog skrininga i bez skrininga u populaciji žena od 40-64 godine na teritoriji Opštine Čačak.

**METHOD:** Na teritoriji Opštine Čačak, u Bolnici opšteg tipa u 2010 godini u skladu s kadrom, opremom i mogućnostima sagledali smo prednost skrininga u odgovarajućoj populaciji. Ukoliko bi po prihvatljivim normativima skrining bio primenjen i sa zadovoljavajućim odzivom imali bi značajno smanjenje stope oboljevanja, a samim tim smanjenje stope smrtnosti.

**REZULTATI:** Pregledano je 3760 žena sa problemom dojke i kod njih 69 je otkriven karcinom dojke i patohistološkim nalazom potvrđen. Najzastupljeniji su duktalni i lobularni karcinom dojke (što se delimično poklapa sa patohistološkom verifikacijom na teritoriji Srbije). Kroz Radiološku službu je prošlo 3500 žena, a u starosnoj populaciji od 40-64 godine (podležu skriningu) je 3100. Na teritoriji Opštine Čačak u toj starosnoj dobi ima oko 40000 žena. Ako prihvatimo stopu oboljevanja 2010 godine, procenat oboljevanja bez skrininga bi iznosio 2%. Prikazano je značajno smanjenje stope oboljevanja sa obavljenim skriningom.

**ZAKLJUČAK:** Ova komparativna analiza govori u prilog opravdanosti eventualnog skrininga dojke i u Bolnicama opšteg tipa u skladu sa mogućnostima kadra i opreme i ukoliko bi odziv populacije obuhvaćene skriningom bio u što većem broju – postiglo bi se ono što je svrha i krajnji cilj skrininga dojke – smanjenje mortaliteta za 22% do 50%.

**KLJUČNE REČI:** karcinom dojke; vitalna statistika; skrining; dijagnoza; javno zdravlje.

## The importance of screening for breast malignancy with regard to the results of diagnostic breast examination of symptomatic and asymptomatic female patients

## ABSTRACT:

**OBJECTIVE:** The aim of this study is view, statistical and comparative processing of new cases of female breast cancer with pathohistological verification in the territory of the municipality of Cacak and the Republic of Serbia in 2010. Also, comparative analysis of detected breast malignancies (symptomatic and asymptomatic) was done with results of required screening and no screening in female population of 40-64 years old in the municipality of Cacak.

**METHOD:** In the municipality of Cacak, in the general type hospital in 2010. in accordance with personnel, equipment and possibilities, the advantage of screening in the appropriate population was considered. If screening would be implemented according to the acceptable norms and with satisfactory response, that would significantly reduce the rate of disease and also mortality rate.

**RESULTS:** 3760 women were examined with the breast problem and breast cancer was detected and confirmed with pathohistological test at 69 of them. The most common are ductal and lobular breast cancer (which partly agrees with the pathohistological verification in the territory of Serbia). 3500 woman passed through Radiological service, of which 3100 is in the age population of 40-64 year subjected to screening). In the municipality of Cacak there are about 40000 women in this age group. If we accept the rate of the disease in 2010th, the percentage of disease without screening would have been 2%. It was shown that the rate of the disease was significantly reduced when screening was performed.

**CONCLUSION:** The comparative analysis supports the feasibility of possible breast cancer screening in general type hospitals in accordance with the personnel and equipment capabilities, and if the response of the population covered by screening would be in as large numbers as possible—it would be achieved what is the purpose and ultimate goal of cancer screening—reducing mortality by 22% to 50%.

**KEY WORDS:** breast cancer; vital statistics; screening; diagnosis; public health.

## KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Slavica Tripković, Zdravstveni Centar „Dr Dragiša Mišović“ Čačak, Čačak, e-mail: tripkovic.slavica@jubisa@gmail.com

Slavica Tripkovic, Health Center „Dr Dragisa Misovic“ Cacak, Cacak, Serbia, General Hospital, Department of radiology, e-mail: tripkovic.slavica@jubisa@gmail.com

## UVOD

Karcinom dojke najčešći maligni tumor i vodeći uzrok prevremene smrti žena. Preporuka – rana dijagnostika – bolest otkriti što pre, s ciljem da se prekine njen prirodni tok i smanji mortalitet. Cilj je vizualizacionim metodama otkriti promenu kada je tumor manjih dimenzija ispod 1 cm, što obezbeđuje 10-godišnje preživljavanje u 98% slučajeva.<sup>1</sup>

Osnovni ciljevi dijagnostičkih metoda su:

1. rano otkrivanje mogućih malignih promena
2. njihova diferencijacija od ostalih patoloških promena
3. neinvazivnost.

Karcinom dojke ne može da se prevenira – može samo rano da se otkrije.<sup>1</sup> Karcinom dojke, „vodeći“ karcinom u žena je najzastupljeniji malignom i najčešći uzrok smrti. Tumor koji nastaje u izloženom organu lako dostupnom samopregledu i kliničkom ispitivanju, nastavlja i dalje da uzima veliki danak u ljudskim životima. Kod žena se karcinom dojke retko javlja pre 20 godine života, učestalost mu raste do menopauze, sa blagim porastom do kraja života. Svaka sumljiva promena na dojci zahteva detaljnu obradu.<sup>2</sup>

Neki karcinomi se prikazuju kao okrugle, jasno definisane mase ili kao male, jasno prikazane kalcifikacije (lako se dijagnostikuju). Neki se prikazuju kao nepravilne ili nejasno definisane strukture koje oponašaju normalno tkivo dojke. Retko se karcinomi dojke ne prikazuju radiološki.<sup>3</sup>

Dijagnostički modaliteti su:

1. ultrazvučna dijagnostika
2. mamografija
3. magnetna rezonanca
4. transkutana biopsija
5. ostale metode (dijafonoskopija, tomosinteza, termografija, kompjuterizovana tomografija, laser mamografija, mamoscintigrafija).<sup>3</sup>

UZ, MRI – ne mogu biti zamena mamografiji. Cilj skrininga dojke je rana detekcija karcinoma dojke, što dovodi do smanjenja stope mortaliteta od 22% do 30%.

Ciljevi skrininga su:

1. otkrivanje visokog procenta karcinoma dojke u ranom stadijumu
2. prihvatljiv „recall rate“
3. prihvatljiva stopa biopsija i procenta pozitivnih biopsija.

Skrining je neophodan kod svih žena a neizostavan kod žena visokog rizika, gde je porodična anamneza pozitivna.

Elementi skrininga dojke su:

- samopregled dojke
- klinički pregled dojke/lekar
- mamografija

Skrining mamografija – jedina prihvatljiva metoda za skrining karcinoma dojke i smanjenje stope mortaliteta. To je zlatni standard u ranoj detekciji karcinoma dojke.<sup>1</sup> Ona podrazumeva:

- kontrolne mamografije radi poređenja sa prethodnim
- veću tačnost metode
- ranu detekciju potencijalne maligne promene.

Kada je reč o skriningu, bitni su:

1. realni dometi skrininga
2. ekonomska opravdanost skrininga
3. smanjenje mortaliteta od karcinoma dojke - merodavan parametar za skrining

Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zaštiti:

1. preporuka i uputstvo za samopregled dojki do 30 godina
2. klinički pregled dojki na godinu dana od 40 godina starosti
3. mamografski pregled dojki na 2 godine kod žena starosti od 45 do 70 godina<sup>4</sup>

Američko udruženje za rak preporučuje sledeću dinamiku pregleda u svrhu ranog otkrivanja i lečenja karcinoma dojke (tabela 1).<sup>5</sup>

**Tabela 1.** Preporuka američkog udruženja za rak za detekciju karcinoma dojke kod žena bez simptoma

STAROSNA DOB	VRSTA PREGLEDA	UČESTALOST PREGLEDA
OD 20 DO 39 GODINA	SAMOPREGLED	JEDNOM MESEČNO
	KLINIČKI PREGLED	SVAKE TRI GODINE
40 GODINA I STARIJE	SAMOPREGLED	JEDNOM MESEČNO
	KLINIČKI PREGLED	JEDNOM GODIŠNJE
	MAMOGRAFIJA	JEDNOM GODIŠNJE

Skriningom treba obuhvatiti što veći broj žena jer se na taj način karcinom dojke rano otkriva i smanjuje se stopa smrtnosti (tabela 2).

**Tabela 2.** Plan programa skrininga – svrha smanjenje stope smrtnosti

ODZIV	SMANJENJE STOPE SMRTNOSTI
100%	40%
70%	28%
60%	20%

Cilj rada je prikaz, statistička i komparativna obrada novoobolelih žena od karcinoma dojke sa PH verifikacijom na teritoriji Opštine Čačak i poređenje sa podacima na području Srbije u 2010. godini.



ISPITANICI I METOD

Kroz rad Radiološke službe Opšte bolnice u Čačku urađena je analiza otkrivenih malignoma dojke kod simptomatskih i nesimptomatskih pacijentkinja u 2010. godini sa komparacijom rezultata zahtevanog skrininga u starosnoj populaciji od 40 do 64 godine na teritoriji Opštine Čačak.<sup>7</sup> Dijagnostički put je prikazan na slici 1. Rezultati su prikazani tabelarno.



Slika 1. Prikaz dijagnostičkog puta u ranom otkrivanju karcinoma dojke

REZULTATI

Kroz Onkološki dispanzer je u 2010. godini prošlo 10477 pacijenata, od čega je jedna trećina pacijenata sa problemom dojke – oko 3200.<sup>7</sup>

Prema podacima Službe za statistiku i Radiološke službe bolnice opšteg tipa Zdravstvenog centra „Dr Dragiša Mišović“ u Čačku u 2010. godini, broj pregleda, novootkrivenih slučajeva obolevanja od karcinoma, broj obolelih potvrđenih PH nalazima kao i struktura PH nalaza prikazan je na tabelama 3 do 9.

Tabela 3. Broj pacijantkinja sa problemom dojke u onkološkom dispanzeru i ambulanti za dojku u Opštoj bolnici Zdravstvenog Centra „Dr Dragiša Mišović“ u Čačku tokom 2010.godine

MESTO PREGLEDA	BROJ PACIJENATA
ONKOLOŠKI DISPANZER	3200
AMBULANTA ZA DOJKU	560
UKUPNO	3760

Tabela 4. Broj pregleda pacijentkinja u radiološkoj službi Opšte bolnice Zdravstvenog Centra „Dr Dragiša Mišović“ u Čačku tokom 2010. godine

VRSTA PREGLEDA	AMBULANTNO	STACIONARNO	UKUPNO
EHO DOJKI	2296	72	2368
MAMOGRAFIJA	1140	11	1151
UKUPNO USLUGA			3519

Tabela 5. Učestalost određenih PH nalaza kod pregledanih žena kod kojih je otkriven karcinom dojke

INVAZIVNI KARCINOM DOJKE	UČESTALOST	
	BROJ OBOLELIH	%
DUKTALNI	43	62,3
LOBULARNI	10	14,5
TUBULARNI	8	11,6
PAPILARNI	1	1,5
MEDULARNI	3	4,3
MUCINOZNI	2	2,9
NEDIFERENTOVANI	1	1,4
Mb. Paget	1	1,5

Tabela 6. Uporedni prikaz novoobolelih pacijentkinja od karcinoma dojke sa PH nalazom na području Opštine Čačak i na teritoriji Srbije, izražen u procentima

INVAZIVNI KARCINOM DOJKE	UČESTALOST %	
	ČAČAK	SRBIJA
DUKTALNI	62,3%	75-80%
LOBULARNI	14,5%	5%
TUBULARNI	11,6%	2%
PAPILARNI	1,5%	1-2%
MEDULARNI	4,3%	5-7%
MUCINOZNI	2,9%	3,6%
APOKRINI	/	1%
NEDIFERENTOVANI	1,4%	/
Mb. Paget	1,5%	/

Tabela 7. Broj pregledanih žena u Opštoj bolnici Zdravstvenog Centra „Dr Dragiša Mišović“ u Čačku tokom 2010. godine

BROJ PREGLEDANIH ŽENA	BROJ	NOVOOTKRIVENI ČAČAK	
		BROJ	%
BEZ OBZIRA NA STAROSNU DOB	3500	69	2%
POPULACIJA OD 40 DO 64 GODINE	3100	62	2%

**Tabela 8.** Procenjeni broj obolelih žena bez skrininga u populaciji od 40-64 godine starosti na teritoriji opštine Čačak

STAROSNA DOB OD 40 DO 64 GODINE	NOVOOBOLELI	BROJ
40000	2%	800

**Tabela 9.** Bilans novootkrivenih slučajeva karcinoma dojke u slučaju obavljenog skrininga

ISPITANICE OD 40 DO 64 GODINE	ODZIV	BROJ NOVOOBOLELIH	%
40000	100%	480	1,2
28000	70%	404	1,4
24000	60%	384	1,6

Od svih pregledanih žena, njih 3500 ( sa simptomatskom i asimptomatskom dojkom ) kod 69 žena je otkriven karcinom dojke i PH nalazom potvrđen.

Od 3760 pregledanih žena u čačanskoj bolnici kroz Radiološku službu je prošlo njih 3500 i među njima je 69 novootkrivenih karcinoma dojke u 2010. godini.

Na teritoriji čačanske opštine u starosnoj populaciji od 40 do 64 godine, koje su obuhvaćene skriningom, ima 40000 žena. Ako prihvatimo stopu oboljevanja kakva je bila u 2010. godini, prikaz žena i procenta oboljevanja bez obavljenog skrininga u starosnoj populaciji od 40 do 64 godine bi iznosio 800 žena (2%).

Da je skrining obavljen, a prihvaćena stopa oboljevanja od 2% kao u 2010. godini bilans bi iznosio kao u tabeli 9.

## DISKUSIJA

Karcinom dojke je najčešći maligni tumor i vodeći uzrok prevremene smrti žena. Najugroženije su u dobi od 45 do 64 godine. U svetu se godišnje registruje više od milion novootkrivenih, u zemljama EU preko 270000, od kojih je 96000 umre. U Srbiji svaka 12. žena oboli, što je oko 4000 godišnje, a njih 1500 umre od ove vrste maligniteta za ovaj period. Incidenca i stopa mortaliteta su u stalnom porastu. Otkriven na vreme izlečiv je u 90% slučajeva. Kada se uporede zemlje iz našeg okruženja, Srbija je ubedljivo sa najvećim procentom obolelih od karcinoma dojke (64,1%); slede je Hrvatska (62,2%), Slovenija i BIH (58,9%). Znatno manji procenat oboljevanja je u Makedoniji (52,1%), Bugarskoj (46,2%) i Rumuniji (44,3%).

Mora se raditi na obučavanju kadrova (povećanju broja radiologa) i na povećanju broja mamografa. Bolnice opšteg tipa vrlo često nemaju mamograf ili nemaju obučene radiologe za čitanje mamografija. Mora se voditi računa i o kvalitetu skrininga: odziv mora biti veći od 70%; moraju biti zadovoljeni tehnički standardi i ispoštovano periodično praćenje.

Skrining mamografija – jedina prihvatljiva metoda za skrining karcinoma dojke i smanjenje stope mortaliteta. To je zlatni standard u ranoj detekciji karcinoma dojke.<sup>3</sup>

Ova komparativna analiza govori u prilog opravdanosti eventualnog skrininga dojke i u bolnicama opšteg tipa u skladu sa mogućnostima kadra i opreme i ukoliko bi odziv populacije obuhvaćene skriningom bio u što većem broju – postiglo bi se ono što je svrha i krajnji cilj skrininga dojke – smanjenje mortaliteta za 22% do 30%.

## LITERATURA

1. Chen MYM, Poupe TL, Ott DJ. Osnovi radiologije. Beograd: Bard-Fin, 2009. (prevod).
2. Goldner B, Dodić M, Mijović Z, i sar. Klinički ultrazvuk u bolestima dojke. Beograd: Medicinski fakultet, 1998.
3. Milošević Z, Goldner B, Mijović Z. Mamografija na pragu dvadesetog veka - prednosti i ograničenja. Radiološki arhiv Srbije 2000; 9(2); 127–36.
4. Vodič dobre kliničke prakse za maligne bolesti Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. (<http://www.minzdravlja.info/downloads/2008/Sa%20Zdravlja/dokumenta/Vodici/cancer.pdf>)
5. American Cancer Society. (<http://www.cancer.org>)
6. Pichler E, ur. Ultrazvučni atlas dojke. Zagreb: Školska knjiga, 2005.
7. Izveštaj Službe za statistiku i Radiološke službe bolnice opšteg tipa Zdravstvenog Centra „Dr Dragiša Mišović“. Čačak, 2010

# Modeli profesionalne rehabilitacije nakon traumatske povrede mozga

Gordana Odović, Fadilj Eminović, Dragan Rapačić, Radmila Nikić

Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija / Faculty for Special Education and Rehabilitation, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 31.10.2011.

PRIHVACEN / ACCEPTED 01.02.2012.

## APSTRAKT

Cilj ovog rada je identifikacija glavnih modela profesionalne rehabilitacije nakon traumatske povrede mozga koji su opisani u literaturi, opis njihovih karakteristika i identifikacija sličnosti i razlika među tim modelima. Traumatska povreda mozga može da prouzrokuje niz fizičkih, kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih efekata, a ishod može da varira od potpunog oporavka do trajnog invaliditeta ili smrti. Zbog svoje kompleksnosti rehabilitacija osoba nakon traumatske povrede mozga podrazumeva kontinuiranu brigu od akutne faze do ponovne integracije u društvenu zajednicu. Rehabilitacija se može podeliti na ranu rehabilitaciju kao i medicinsku i profesionalnu rehabilitaciju. Tokom poslednje tri decenije razvijeni su različiti tipovi programa rehabilitacije nakon traumatske povrede mozga, a to su: tradicionalni dnevni program, holistički, podržano zapošljavanje, rezidentalni i bihevioralni. Na osnovu pretraživanja baze podataka Medline pregledana je novija literatura o rehabilitaciji nakon traumatske povrede mozga koja se odnosi na savremene koncepte profesionalne rehabilitacije kao strategije za brži i uspešniji povratak na posao. Kao dva glavna modela profesionalne rehabilitacije nakon traumatske povrede mozga izdvojeni su holistički program rehabilitacije i program podržanog zapošljavanja. S obzirom da proces profesionalne rehabilitacije prolazi kroz određene faze tako je poređenje ovih modela izvršeno prema tri globalne oblasti: izbor za ulazak u program i procena sposobnosti, intervencije u periodu pred zapošljavanje i podrška, intervencije u periodu posle zapošljavanja i podrška.

**KLJUČNE REČI:** povrede mozga; rehabilitacija, vokalna; holističko zdravlje; evaluacija radnog kapaciteta; zapošljavanje, stimulirano.

## Vocational rehabilitation models after traumatic brain injury

### ABSTRACT

The aim of this study is identification main models of vocational rehabilitation after traumatic brain injury as described in the literature, describe its characteristic and identifying similarities and differences between these models. Traumatic brain injury can cause a series of physical, cognitive, emotional and behavioral effects, and the outcome can vary from complete recovery to permanent disability or death. Because of its complexity rehabilitation of persons after traumatic brain injury involves the continuous care from the acute phase to the reentry into community. Rehabilitation can be divided into early rehabilitation and medical and vocational rehabilitation. Different types of rehabilitation after traumatic brain injury have developed over the past three decades, and these are: the traditional outpatient program, holistic, supported employment, residential, and behavioral. Recent literature on rehabilitation after traumatic brain injury regarding to the modern vocational rehabilitation concept as a strategy for rapid and successful return to work was reviewed by research Medline database. Holistic rehabilitation program and supported employment program were found as two main models of vocational rehabilitation after traumatic brain injury

**KEY WORDS:** brain injuries; rehabilitation, vocational; holistic health; work capacity evaluation; employment, supported.

### KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Gordana Odović, Fakultet za specijalnu edukaciju i rehabilitaciju, Visokog Stevana 2, Beograd, mob. tel.:+ 381 64 28 27 111, email: gordanaodovic@gmail.com

Gordana Odovic, Faculty for Special Education and Rehabilitation, Visokog Stevana 2 st., Belgrade, Serbia, Cell phone No:+ 381 64 28 27 111, email: gordanaodovic@gmail.com,

## UVOD

Porastom industrijalizacije i motorizacije došlo je do porasta broja težih saobraćajnih nesreća, a do takvih konsekvenci dovode i nesreće koje nastaju na radu ili tokom ratnih dejstava. Najčešći mehanizmi povređivanja su saobraćajne nesreće, padovi i nasilje.<sup>1</sup> Usled razvoja medicine povećan je nivo preživljavanja žrtava teških nesreća. Pored oštećenja ekstremiteta, najčešće se javljaju povrede glave.

Traumatska povreda mozga predstavlja vodeći uzrok smrti i invaliditeta u svetu,<sup>2</sup> a takođe i glavni socijalni, ekonomski i zdravstveni problem širom sveta.<sup>3</sup> Traumatska povreda mozga zauzima prvo mestu među uzročnicima koma, a igra vodeću ulogu u nastanku invalidnosti zbog traume.<sup>4</sup> Tri puta je češća kod muškaraca; adolescenti, mlade osobe i ostarele osobe su u povećanom riziku.<sup>1</sup>

Efekti nesreće na mozak određuju budućnost čoveka koji je doživeo nesreću. Deficit kod pacijenata rangiran je prema težini i obično korelira sa dužinom trajanja gubitka svesti i postraumatskom amnezijom.<sup>5</sup> Nakon akutne faze rezidualni motorički, senzorni, bihevioralni, kognitivni i jezički deficit mogu se zadržati. Pri svemu tom, pacijenti sa oštećenjem mozga usled traume, predstavljaju grupu sa specifičnim problemima u smislu reintegracije u školu, posao i društvo.<sup>6</sup>

Traumatska povreda mozga može da prouzrokuje niz fizičkih, kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih efekata, a ishod može da varira od potpunog oporavka do trajnog invaliditeta ili smrti.

Poremećaji pokreta koji mogu nastati posle traumatske povrede mozga su tremor, ataksija, mioklonus i gubitak obima i kontrole pokreta. Mogu, takođe, imati problema sa razumevanjem ili produkcijom govornog ili pisanog jezika.<sup>7</sup> Gubitak pamćenja, najčešće kognitivno oštećenje među osobama sa povredom glave, javlja se u 20-79% osoba sa zatvorenom povredom glave, u zavisnosti od težine.<sup>8</sup> Traumatske povrede mozga mogu izazvati emocionalnu nestabilnost, depresiju, anksioznost, hipomaniju, maniju, apatiju, razdražljivost i bes.<sup>9</sup>

S obzirom na postefekte traumatske povrede mozga jasno je da postoji širok uticaj na različite socijalne, radne i porodične uloge. Mogućnost rada i zapošljavanja je od velikog značaja za većinu osobe sa traumatskom povredom mozga.<sup>10</sup> Profesionalni status je jak prediktor celokupnog zadovoljstva životom kod ove populacije.<sup>11</sup>

## FAZE REHABILITACIJE

Rehabilitacija osoba sa oštećenjem mozga može se podeliti na ranu rehabilitaciju kao i medicinsku i profesionalnu rehabilitaciju. Cilj rane rehabilitacije je restoracija bazičnih funkcionalnih veština i pokretljivosti, a osim toga napori tima stručnjaka i porodice usmereni su na preživljavanje i prevenciju komplikacija. Ovo znači da bi na kraju ove faze rehabilitacije pacijent trebao biti sposoban da pokreće sebe u kolicima, da bude sposoban za komunikaciju i da izvršava teže intelektualne i kognitivne zadatke. Obavezan je prijem ovih pacijenta u specijalne institucije za ranu rehabilitaciju ili u institucije za rehabilitaciju.

U okviru medicinske i profesionalne rehabilitacije multidisciplinarni tim pomaže pacijentu u fizičkim i mentalnim sposobnostima kao i dostizanju socijalne kompetentnosti u smislu sticanja bazičnih zahteva za profesionalnu integraciju i povratak na posao ili integraciju u školu. Ako se pacijent uspešno funkcionalno oporavi on će imati uspešan povratak na posao uz minimalni udeo profesionalne rehabilitacije. Međutim, ako deficiti ostanu, pacijentu će biti neophodna takva vrsta rehabilitacije. Profesionalna rehabilitacija podrazumeva svaki program koji osobu sa invaliditetom dovodi do njenih optimalnih fizičkih, mentalnih socijalnih profesionalnih i ekonomskih sposobnosti.<sup>12</sup> Imajući u vidu kompleksne konsekvence oštećenja, akcenat je primarno stavljen na multidisciplinarni karakter institucije.

Pomoć za povratak na posao je posebno važna, jer se procenjuje da svake godine od 70.000 do 90.000 osoba sa traumatskom povredom mozga ima dugotrajna funkcionalna oštećenja i da samo 24% osoba sa težom i teškom povredom mozga rade 1 godinu nakon povrede.<sup>13</sup> Mogućnost za rad je od velike važnosti za većinu osoba sa traumatskom povredom mozga,<sup>14</sup> a profesionalni status je snažan prediktor sveukupnog zadovoljstva životom kod ove populacije.<sup>15</sup> Nažalost, dobijanje i zadržavanje posla su često iluzorni ciljevi za mnoge osoba sa invaliditetom čiji je uzrok traumatska povreda mozga.

## MODELI PROFESIONALNE REHABILITACIJE

Tradicionalno, medicinski rehabilitacioni sistem stavlja akcenat na aspekte restoracije bazičnih funkcionalnih veština i pokretljivosti. Pošto tradicionalni model fizikalne rehabilitacije nije mogao da zadovolji potrebe rehabilitacije osoba sa povredom mozga, posebno dugotrajnih psi-

hosocijalnih poteškoća i poteškoća povratka na posao i u društvenu zajednicu, stvorena je potreba formiranja novog modela rehabilitacije ovih osoba. Ove nove paradigme, posebno u postakutnoj fazi rehabilitacije, nadmašuju model funkcionalne restoracije i ukazuju na značaj uključivanja kognitivnog i neurobihejvioralnog, socijalnog i radnog kao i iskustvenog aspekta oporavka i rehabilitacije.

Različiti profili stručnjaka iz oblasti rehabilitacije treba da budu uključeni u tim za rehabilitaciju osoba sa povredom mozga, jer svaka rehabilitaciona disciplina ima različit edukativni background, različite metode evaluacije i monitoringa napredovanja pacijenta, ali i akcentovanje različitih oblasti ljudskog funkcionisanja.

Postoji nekoliko modela koji pružaju organizacione uzorke na osnovu kojih stručnjaci mogu evaluirati i konceptualizovati proces rehabilitacije. Specijalizovani programi postakutne rehabilitacije osoba sa traumatskom povredom mozga razvijeni su sedamdesetih godina prošlog veka. Njihova karakteristika je uključivanje tretmana koji su fokusirani na profesionalni trening ili povratak u zajednicu koristeći jedan od nekoliko potencijalnih modela koji je opisan u kliničkoj literaturi kao što su holistički program, model podržanog zapošljavanja itd.<sup>16</sup>

U svetu postoje centri koji sprovode programe postakutne rehabilitacije osoba sa povredom mozga čiji je cilj rehabilitacija nastalih oštećenja i razvoj kompenzatornih strategija radi što boljeg funkcionisanja ovih osoba kako u radu tako i u životu uopšte. Ipak, ni jedan program rehabilitacije ne može obuhvatiti tako široku konstelaciju potreba koje se javljaju nakon stečene povrede mozga.

Tokom poslednje tri decenije razvijeni su različiti tipovi programa rehabilitacije nakon traumatske povrede mozga, a to su: tradicionalni dnevni program, holistički, podržano zapošljavanje, rezidentalni i bihejvioralni. Predominantni ciljevi tradicionalne dnevne rehabilitacije usmereni su na samozbrinjavanje i veštine svakodnevnog života; holistički program obuhvata psihosocijalno prilagođavanje, kompenzaciju kognitivnih poremećaja i povratak na posao; u programu podržanog zapošljavanja akcenat je stavljen na trening na radnom mestu i praćenje tokom pružanja pomoći; rezidentalni program fokusiran je na veštine svakodnevnog života i samostalni život; ciljevi bihejvioralnog programa usmereni su na kontrolu ponašanja i stabilnost. Dakle, od pomenutih programa samo programi holistički i podržano zapošljavanje inkorporiraju komponentu profesionalne rehabilitacije. Malec i Basford su kompletirali obiman pregled rezultata istraživanja o različitim tipovima postakutne rehabilitacije povreda mozga i klasifikovali ih u tri tipa intervencije što obuhvata neurobihejvioralni program, program

rezidentalne reintegracije u društvenu sredinu i program širokog (holističkog) dnevnog tretmana. Kada su ovi autori sumirali rezultate istraživanja ispitanika koji su bili u programu postakutne rehabilitacije povrede mozga i uporedili ih sa rezultatima studija koje su obuhvatale ispitanike sa stečenom povredom mozga koji nisu bili uključeni u takav program došli su do zaključka da su ispitanici koji su bili uključeni u pomenuti program imali značajno bolju nezavisnost u poslu, treningu ili domaćinstvu i imali su značajno niži nivo nezaposlenosti.<sup>17</sup>

Mnoge studije koje su bile uključene u analizu pomenutih autora izvođene su u programu holističke neuropsihološke rehabilitacije. U skladu sa ciljem ovog rada fokus je usmeren upravo na holistički program postakutne rehabilitacije osoba sa povredom mozga kao i na program podržanog zapošljavanja jer su u literaturi identifikovani kao glavni modeli profesionalne rehabilitacije nakon traumatske povrede mozga, a ukazaćemo i na sličnosti i razlike među ovim modelima.

## HOLISTIČKI PROGRAM

U Medicinskom centru Univerziteta u Njujorku, u okviru Rask Instituta razvijen je program dnevnog tretmana oštećenja mozga koji primenjuje pristup holističkog terapijskog miljea. Ovaj program je pilotirao Jehuda Ben-Jišaj u Izraelu, pa je postepeno uvođen u Rask Institut. Holistički pristup postakutnoj neuropsihološkoj rehabilitaciji s jedne strane direktan je produžetak pogleda Kurta Goldštajna, a u drugom izveden je iz njegovog pogleda na ljudsku prirodu u normalnom i patološkom stanju.<sup>18</sup> Ovakav pristup omogućava konceptualne kao i praktične uslove za kompleksne i višeslojne izazove lečenja i terapije koji se primenjuju u postakutnoj neuropsihološkoj rehabilitaciji odraslih osoba sa oštećenjem mozga.<sup>19</sup> Za ulazak u program postoje određeni kriterijumi. Program se sastoji iz tri faze. Prva faza je fokusirana na potpuno uključivanje osoba sa povredom mozga kao članova terapijske zajednice, pomoć u stvaranju samosvesti i shvatanju konsekvenci oštećenja mozga, unapređenje, sistematičan trening za ovladavanje kompenzatornim strategijama i uporištima, pomoć osobi da zadrži samoprihvatanje i spremnost da slediti realistične i dostižne funkcionalne ciljeve. Druga faza je vođeno radno ispitivanja i obuhvata seriju dizajniranih predradnih i/ili stvarnih radnih procena pod supervizijom programskog savetnika za profesionalnu rehabilitaciju. Svaki rehabilitant je uključena u seriju superviziranih "in vivo" radnih iskustava baziranih na sadašnjim sposobnostima individue. Radno uključivanje

je izbor koji omogućava da se procene generičke radne veštine i ponašanje individue. Svaka osoba uključena u ovu fazu počinje rad od najbazičnijeg nivoa radnog uključivanja. Postepeno, kako se uspostavlja efikasnost u izvođenju radnih zadataka, osobe se upućuju na kompleksnija radna iskustva. Svaki rehabilitant ima svog supervizora na radnom mestu koji se konsultuje svakodnevno sa programskim savetnikom za profesionalnu rehabilitaciju.

Rehabilitant takođe, dobija 1 do 2 sata nedeljno individualno savetovanje od savetnika za profesionalnu rehabilitaciju kao i 1 sat savetovanja u malim grupama sa drugim rehabilitantima koji participiraju u vođenom radnom ispitivanju. Savetnik za profesionalnu rehabilitaciju pruža vođenje u oblasti samostalnog življenja, upravljanju vlastitim dešavanjima. Ova faza traje obično 3 meseca, ali može i duže. I treća faza je praćenje/zadržavanje. Program pruža profesionalno praćenje i zadržavanje terapijske pomoći na bazi besplatne pomoći tokom neodređenog perioda posle izlaska iz programa.

Postoje određene varijacije u određenim komponentama holističkog modela rehabilitacije, a jedan od primera je rehabilitacioni program Dnevne bolnice za neurološku rehabilitaciju odraslih Neurološkog instituta "Barrow" u Feniksu, Arizona koji inkorporira sledeća dva programa. Program samostalnosti u kući je dizajniran da zadovolji potrebe osoba sa povredom mozga u smislu aktivnog reintegriranja u kućno okruženje i ponovno uspostavljanje pune uloge u njegovoj porodici.<sup>20</sup> Program povratka na posao/školu dizajniran je da pomogne pacijentima da postanu produktivni u punom zaposlenju ili volonterskom radu. Programski konsultant vrši procenu profesionalnih sposobnosti ako pacijent mora da promeni posao. Vršiti se evaluacija radnog statusa pre povrede. Bazične radne veštine mogu da se procenjuju kroz volonterski radni pokušaj u bolničkim uslovima. Program povratka u školu fokusiran je na olakšavanje povratka u školu bilo da je to srednja škola, viša škola ili fakultet. Terapeuti aktivno rade sa školskim predstavnicima na identifikovanju posebnih potreba pacijenta kad se vrati u školu. Trajanje programa povratka na posao/školu je od 8:15 časova do podneva tokom četiri dana u nedelji, pošto poslepodne i petak provode na radu.

Ovakva vrsta programa postakutne rehabilitacije imala je uticaj i na razvoj takvih programa u Centrima za rehabilitaciju osoba sa traumatskom povredom mozga u Evropskim zemljama, Ujedinjenom Kraljevstvu i u Danskoj.

## MODEL PODRŽANOG ZAPOŠLJAVANJA

Ovaj pristup uključuje pronalaženje posla, trening na radnom mestu, kao i dugoročnu podršku i jačanje veština za posao preko treninga na poslu.<sup>21</sup> Model podržanog zapošljavanja proistekao je iz šireg modela koji se ne odnosi samo na zapošljavanje, već i na obrazovanje, profesionalno osposobljavanje, rehabilitaciju i podršku mladim osobama sa invaliditetom za prelazak iz škole u širu zajednicu, a to je model individualne podrške. Podržano zapošljavanje polazi od neophodne intervencije i podrške koje se mogu prilagoditi svakom korisniku, a definiše se kao "svaki pristup koji pokušava da klijenta stavi direktno u kompetitivno zaposlenje (mada je kratak period orijentacije prihvatljiv ako traje manje od jednog meseca i ne uključuje zaštićeni rad, obuku za zapošljavanje ili tranziciono zaposlenje)".<sup>22</sup> Tokom procesa procene, posebno se stavlja naglasak na interesovanja osoba sa invaliditetom, što je osnova za profesionalni razvoj i prilagođavanje poslu.<sup>23</sup>

Vremenom su razvijena četiri modela podržanog zapošljavanja, a jedan od njih je individualno određivanje radnog mesta, a prilagođen je za osobe sa povredama mozga od strane Wehmana i saradnika<sup>24</sup> krajem 80-ih godina prošlog veka. Za ulazak u program uspostavljeni su određeni kriterijumi. Ključni aspekti ovog pristupa su: brzo pronalaženje posla (na osnovu procene sposobnosti, ograničenja, interesovanja i radnog okruženja) sa minimalnom obukom pre zapošljavanja, individualni trening i zastupanje od strane trenera na radnom mestu, radni trening na bazi "jedan – na –jedan" koji se aplikuje do postizanja kompetencija i dugoročno praćenje od strane trenera za posao.<sup>21</sup> Sve obuke vrši trener za posao na radnom mestu.<sup>25</sup> Pored toga, podrška trenera za posao nije vremenski ograničena, a dobija se na dugoročnoj osnovi u skladu sa individualnim potrebama.<sup>26</sup> Dnevne intervencije mogu biti potrebne radi stabilizovanja u izvođenju posla. Intervencije uključuju bihevioralni trening, socijalno prilagođavanje, strategije kognitivnog treninga i fizičke adaptacije. Opravdanje za ove intenzivne intervencije, izvedeno na osnovu iskustva osoba koje primaju ovaj vid podrške, je da zbog težine invaliditeta one ne mogu biti uspešne u radnom okruženju bez njih.<sup>27</sup>

## SLIČNOSTI I RAZLIKE IZMEĐU DVA MODELA PROFESIONALNE REAHABILITACIJE NAKON TRAUMATSKE POVREDE MOZGA

Poređenje ovih modela izvršeno je prema tri globalne oblasti: izbor za ulazak u program i procena sposobnosti, intervencije u periodu pred zapošljavanje i podrška, intervencije u periodu posle zapošljavanja i podrška.

Sličnosti između ova dva modela profesionalne rehabilitacije prvenstveno se očituju u oblasti izbora za ulazak u program i procene sposobnosti. Za ulazak u holistički program i program podržanog zapošljavanja kao i u program povratak na posao (varijacija faze vođenog radnog ispitivanja u holističkom programu) neophodno je da pacijent pokazuje nesposobnost za pronalaženje i zadržavanje posla kao i da ne koristi narkotike. Druga oblast su intervencije pred zapošljavanje i podrška ukazuje na delimičnu sličnost između ova dva modela. U holističkom programu intervencije su usmerene na trening profesionalnih veština u periodu pred zapošljavanje što ujedno predstavlja i glavni fokus faze vođenog radnog pokušaja dok su intervencije u programu podržanog zapošljavanja takođe, usmerene na trening u periodu pred zapošljavanje, ali je trening ograničen. Treća oblast po kojoj poredimo ova dva modela su intervencije u periodu posle zapošljavanja i podrška i uglavnom ova oblast odražava razlike među njima. Tranzicioni radni trening primenjuje se u holističkom programu, ali samo ponekad dok tranzicioni radni trening i trening na radnom mestu su jedna od karakteristika programa podržanog zapošljavanja. Oba programa uključuju podršku nakon zapošljavanja koja vremenski nije striktno ograničena.

Dakle, modeli imaju neznatne razlike u fokusu, holistički model fokusiran je na trening veština za posao, a fokus modela podržanog zapošljavanja usmeren je na trening na radnom mestu i vremenski neograničenu podršku na radnom mestu. Ipak, ključne razlike modela podržanog zapošljavanja u odnosu na holistički model su: intervencije se u potpunosti vrše na radnom mestu i vreme intervencije i njeno trajanje nije navedeno ili ograničeno.

## ZAKLJUČAK

Posledice koje nastaju usled traumatske povrede mozga su raznovrsne. Zajednički rad stručnjaka različitih profila koji imaju bazično znanje o posledicama nesreće, neophodnim rehabilitacijskim merama kao i znanje o drugim vrstama pomoći i njihovim načinima prilagođavanja stanju povređene osobe ima ključni značaj u rehabilitaciji osoba

sa traumatskom povredom mozga. To podrazumeva rehabilitacioni model koji u sebe uključuje veći broj različitih tretmana. Takve modele predstavljaju holistički program rehabilitacije i model podržanog zapošljavanja koji se i najčešće primenjuju u profesionalnoj rehabilitaciji osoba sa povredom mozga. Sve ovo predstavlja imperativ za postizanje maksimalnog nivoa rehabilitacije pacijenta nakon traumatske povrede mozga i uslov za njihov povratak na posao i uključivanje u društvo i preuzimanje određene uloge u porodici. Poseban značaj ima korišćenje medicinskih, edukativnih i profesionalnih mera pomoći, posebno kada se radi o osobama koje su mlade ili još uvek nisu zauzele određenu ulogu u društvu i poslu.

## LITERATURA

1. Greenwald B, Burnett M. Congenital and acquired brain injury: Epidemiology and pathophysiology. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(suppl. 1):S3 – 7.
2. Alves OL, Bullock R. Excitotoxic damage in traumatic brain injury. Clark RSB, Kochanek P. In: *Brain injury*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2001:1
3. Maas AI, Stocchetti N, Bullock R. Moderate and severe traumatic brain injury in adults. *Lancet Neurology* 2008; 7(8): 728–41.
4. Zink BJ. Traumatic brain injury outcome: Concepts for emergency care. *Annals of Emergency Medicine* 2001; 37 (3): 318–32.
5. Watanabe T, Miller M, McElligott J. Congenital and acquired brain injury: Outcomes after acquired brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(suppl. 1):23 – 27.
6. Odović G. Multidisciplinarni pristup profesionalnoj rehabilitaciji osoba sa traumatskom povredom mozga, Zbornik radova, Fizijatrijski dani Srbije i Crne Gore, 2003; 121 – 122
7. US Preventive Services Task Force. Screening for carotid artery stenosis: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147 (12): 854–9.
8. Hall RC, Chapman MJ. Definition, diagnosis, and forensic implications of postconcussional syndrom. *Psychosomatics* 2005; 46 (3): 195–202.

9. Arlinghaus KA, Shoaib AM, Price TRP. "Neuropsychiatric assessment". Silver JM, McAllister TW, Yudofsky SC. In: *Textbook of Traumatic Brain Injury*. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2005: 59–62.
10. Johnston M, Goverover Y, Dijkers M. Community activities and individuals' satisfaction with them: quality of life in the first year after traumatic brain injury. *Archives of Physical medicine and rehabilitation* 2005; 86:735–45.
11. Corrigan JD, Bogner J, Mysiw WJ, Clinchot D, Fugate L. Life satisfaction after traumatic brain injury. *Journal of Head Trauma Rehabilitation* 2001;16(6):543–55.
12. Vocational rehabilitation. *Encyclopedia of Business*, 2nd. Web site <http://www.referenceforbusiness.com/encyclopedia/Val-Z/index.html> Accessed May 26, 2011
13. Traumatic Brain Injury Model System. Available at: <http://www.tbims.org>. Accessed May 26, 2011
14. Johnston M, Goverover Y, Dijkers M. Community activities and individuals' satisfaction with them: quality of life in the first year after traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005;86:735–45.
15. Corrigan JD, Bogner J, Mysiw WJ, Clinchot D, Fugate L. Life satisfaction after traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil.* 2001;16(6):543–55.
16. Hart T, Dijkers M, Fraser R, Cicerone K, Bogner JA, Whyte J, Malec J, Waldron B. Vocational Services for Traumatic Brain Injury Treatment Definition and Diversity Within Model Systems of Care. *J Head Trauma Rehabil.* 2006; 21(6): 467–82
17. Malec JF, Basford JR. Postacute brain injury rehabilitation. *Archives of Physical medicine and rehabilitation* 1996; 77:198-207
18. Ben -Yishay Y. Postacute neuropsychological rehabilitation - a holistic perspective. Christensen AL, Uzzell BP. Eds. In: *International handbook of Neuropsychological rehabilitation*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers 2000: 127-35
19. Daniels-Zide E, Ben-Yishay Y. Therapeutic Milieu Day Program. Christensen AL, Uzzell BP. Eds. In: *International handbook of Neuropsychological rehabilitation*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers 2000: 183- 93
20. Klonoff PS, Lamb DG, Henderson SW, Reichert MV, Tully SL. Milieu-Based Neurorehabilitation at the Adult Day Hospital for Neurological Rehabilitation. *Barrow Quarterly* 2000;16(3): [http://www.thebarrow.org/Education And Resources/Barrow Quarterly/205179](http://www.thebarrow.org/Education%20And%20Resources/Barrow%20Quarterly/205179) Accessed April 28, 2011.
21. Wehman P, Kreutzer J, West M, et al. Return to work for persons with traumatic brain injury: a supported employment approach. *Arch Phys Med Rehabil.* 1990;71:1047–52
22. Crowther, R.E., Marshall, M., Bond, G.R. and Huxley, R. (2001). Helping people with severe mental illness to obtain work: systematical view. *British medical journal*, 322, 204-08.
23. Inge, J.K., Strobel, W., Wehman, P., Todd, J. and Targett, P. (2000). Vocational outcomes for persons with severe physical disabilities: design and implementation of workplace supports. *Neurorehabilitation*, 18, 175-87.
24. Wehman P, Kreutzer J, West M, et al. Return to work for persons with traumatic brain injury: a supported employment approach. *Arch PhysMed Rehabil.* 1990;71(13):1047–52.
25. Wehman P, Bricout J, Targett P. Supported employment for persons with traumatic brain injury: a guide for implementation. In: Fraser R, Clemmens D, eds. *Traumatic Brain Injury Rehabilitation: Practical Vocational, Neuropsychological and, Psychotherapy Interventions*. Boca Raton, FL: CRC Press; 2000:201– 40.
26. Wehman P, Revell G, Kregel J, Kreutzer J, Callahan M, Banks D. Supported employment: an alternative model for vocational rehabilitation of persons with severe neurologic, psychiatric, or physical disability. *Arch PhysMed Rehabil.* 1991;72(2):101–05.
27. Wehman P, Sherron P, Kregel J, Kreutzer J, Tran S, Cifu D. Return to work for persons following severe traumatic brain injury: supported employment outcomes after five years. *Am J PhysMed Rehabil.* 1993;72(6):355–63.



# Fournier-ova gangrena kao posledica kateterom izazvane nekroze uretre

Marko Femić<sup>1</sup>, Ivan Turkalj<sup>2</sup>, Nebojša Dejanović<sup>3</sup>

1. Urgentni centar, Klinički centar Vojvodine Novi Sad, Novi Sad / Emergency Center, Clinical Center of Vojvodina Novi Sad, Novi Sad, Serbia

2. Centar za radiologiju, Klinički centar Vojvodine Novi Sad, Novi Sad / Center for Radiology, Clinical Center of Vojvodina Novi Sad, Novi Sad, Serbia

3. Klinika za urologiju, Klinički centar Vojvodine Novi Sad, Novi Sad / Clinic of Urology, Clinical Center of Vojvodina Novi Sad, Novi Sad, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 24.10.2011.

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 01.02.2012.

## APSTRAKT

Fournier-ova gangrena je specifičan oblik nekrotizirajućeg fasciitisa koji obuvata površni i duboki fascijalni sloj genitalija i često je letalan ukoliko se hirurška intervencija kasno primeni. Anorektalne infekcije, genitourinarne infekcije ili trauma ili infekcije kože perineuma mogu biti uzrok Fournier-ove gangrene, dok su dijabetes melitus i hronični alkoholizam predisponirajući faktori. Povrede uretre u toku kateterizacije su česte, naročito kod nedovoljno uvežbanog osoblja, a najčešće povreda nastane tokom naduvavanja balona koji se nalazi u uretri. U radu je prikazan bolesnik starosti 81 godinu koji se obratio lekaru zbog tegoba u vidu bola i otoka u desnoj ingvinalnoj regiji i penisu koje su trajale tokom tri nedelje. Klinička sumnja na Fournier-ovu gangrenu bila je potvrđena CT pregledom. Lečenje je bilo hirurško i medikamentozno. Fournier-ova gangrena je ozbiljno oboljenje koje treba diferencirati od drugih infekcija mekih tkiva. Radikalni hirurški debridman uz primenu antibiotika širokog spektra je od velike važnosti u povećanju stope preživljavanja pacijenata sa nekrotizirajućim infekcijama.

**KLJUČNE REČI:** Fournierova gangrena; tomografija, x-zracima kompjuterizovana; intermitentna uretralna kateterizacija.

## Fournier's gangrene as a result of necrosis caused by urethral catheter

## ABSTRACT

Fournier's gangrene is a specific form of necrotizing fasciitis, which involves mainly superficial and deep fascial layer of the genitals and is often lethal in case of late surgical intervention. Anorectal infections, genitourinary infections or trauma, or infection of the skin of perineum can cause Fournier's gangrene, while diabetes mellitus and chronic alcoholism are predisposing factors. Injuries of the urethra during catheterization are common especially by untrained staff, and most injuries are due to inflation of balloon while in urethra. We present the case of 81-year-old man referred to our department due to pain and swelling in the right inguinal region and penis, which lasted for three weeks. Clinical suspicion of Fournier's gangrene was confirmed by CT examination. Treatment was surgical and pharmacological. Fournier's gangrene is a serious disease that must be differentiated from other soft tissue infections. Radical surgical debridman and the application of broad-spectrum antibiotics is of great importance in increasing the survival rates of patients with necrotizing infections.

**KEY WORDS:** Fournier gangrene; tomography, x-ray computed; intermittent urethral catheterization.

## KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Marko Femić, Urgentni centar, Klinički centar Vojvodine Novi Sad, Hajduk Veljkova 1-9, 21000 Novi Sad, e-mail:nobelovac@yahoo.com

Marko Femic, Emergency center, Clinical center of Vojvodina Novi Sad, Hajduk Veljkova 1-9, 21000 Novi Sad, Serbia, e-mail:nobelovac@yahoo.com

## UVOD

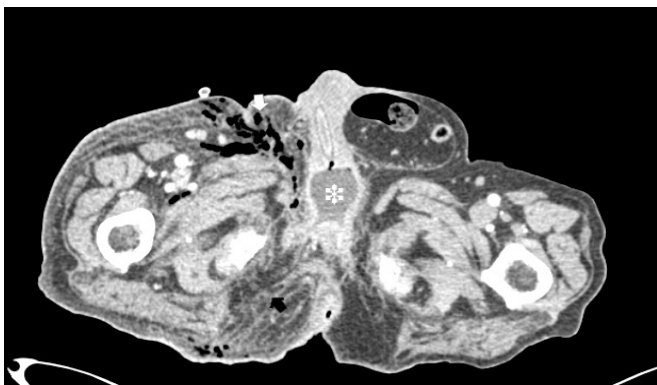
Fournier-ova gangrena je specifičan oblik nekrotizirajućeg fasciitisa, odnosno infektivni proces koji dovodi do tromboze potkožnih krvnih sudova. Ovaj proces obuvata uglavnom površni i duboki fascijalni sloj genitalija i često je letalan ukoliko se hirurška intervencija kasno primeni. Iako je naziv dobilo po francuskom dermatovenerologu Jean Alfred Fournier-u, ovo oboljenje je prvi put opisano od strane lekara Baurienne-a 1764. godine.<sup>1</sup>

## PRIKAZ BOLESNIKA

Osoba muškog pola, starosti 81 godinu, bila je primljena u Urgentni centar zbog tegoba u vidu bola i otoka u desnoj ingvinalnoj regiji i polnom organu koje su trajale tokom tri nedelje. U istoriji bolesti, pacijent je naveo operaciju prostate četiri godine ranije.

Na prijemu, pacijent je nekomunikativan, neuhranjen, dehidriran uz crvenilo i znake nekroze kože na unutrašnjoj strani desne femoralne i ingvinalne regije.

Ultrazvučni nalaz govorio je u prilog edema potkožnog masnog tkiva, odnosno celulitisa gore opisane regije, uz suspektno prisustvo gasa. Dodatnom radiološkom dijagnostikom u vidu kompjuterizovane tomografije (CT) abdomena i male karlice utvđena je malpozicija urinarnog katetera sa balonom u nivou posterionog dela penilne uretre (Sl.1a, zvezdica). Uočene su tečne kolekcije unutar penisa i skrotuma (Sl.1b, crna strelica), praćene opsežnom inflamatornom infiltracijom potkožnog masnog tkiva (Sl.1a, crna strelica) uz prisustvo gasa desne femoralne i ingvinalne, kao perinealne i glutealne regije (Sl.1a, bela strelica), a sve u sklopu Fournier-ove gangrene. U području prostatične lože bila je evidentna kolekcija denziteta gušće tečnosti što je ukazivalo na apsces ove regije (Sl.1b, zvezdica), a suspektna je bila i inflamatorna infiltracija mokraćne bešike sa prisustvom gasa unutar lumena (Sl.1b, bela strelica).



Sl. 1. a) aksijalni CT snimak anogenitalne regije gde se uočava veliko prisustvo velike količine potkožnog gasa (bela strelica), kao i opsežni trakasti infiltrati potkožnog masnog tkiva (crna strelica) desne femoralne i glutealne regije. Uočava se i prisustvo balona katetera (zvezdica) unutar distalnog dela penilne uretre.



Sl. 1. b) sagitalna CT rekonstrukcija iste regije ukazuje na prisustvo tečnih kolekcija u skrotalnom zidu (crna strelica), kao i penisu. Tečna kolekcija po tipu apscesa se uočava u prostatičnoj loži (zvezdica), dok se prisustvo gasa i konkrementa uočava unutar mokraćne bešike (bela strelica). Incidentalno se uočava i velika ingvinoskrotalna hernija sa leve strane.

Urgentnim operativnim zahvatom načinjene su višestruke incizije odnosno debridman nekrotičnog tkiva u području unutrašnje femoralne i ingvinalne regije sa desne strane uz plasiranje privremene suprapubične cistostome. U toku ovog zahvata uočena je nekroza preprostatičnog dela uretre kao posledica loše pozicioniranog urinarnog katetera, što je bio uzrok Fournier-ove gangrene.

Postoperativno, pacijent je smešten u Jedinicu intenzivne terapije, intubiran, na mehaničkoj ventilaciji i u teškom opštem stanju. Tokom 12 dana hospitalizacije nekoliko puta je vršen debridman aficirane regije, a vrednosti laboratorijskih parametara su se kretale u sledećem opsegu: leukociti od 12,5 do 24 x 10<sup>9</sup>/L (referentne vrednosti: 4-10); hemoglobin od 89 do 110 g/L (referentne vrednosti: 130-160 g/L); hematokrit od 0,23 do 0,31 (referentne vrednosti: 0,4-0,5); kalijum od 3,6 do 4,4 mmol/L (referentne vrednosti: 4,1-5,6 mmol/L); bilirubin ukupni od 12,5 do 36,5 µmol/L (referentne vrednosti: do 17 µmol/L); bilirubin direktni od 8 do 29 µmol/L (referentne vrednosti: do 3,42 µmol/L), urea od 25,5 do 30,4 mmol/L (referentne vrednosti: 3.3-7 mmol/L), kreatinin od 173 do 196 µmol/L (referentne vrednosti: 60-106 µmol/L).

U tretmanu pacijenta, sem suportivne, primenjena je i intenzivna antibiotska terapija u vidu cefuroksima 500mg/8h, kao i metronidazola 1,5g/12h, a nakon mikrobioloških rezultata rane ciprofloksacin 200mg/12 h intravenski.

Mikrobiološki nalaz rane je ukazivao na infekciju bakterijom *Pseudomonas species*, dok su u urinu izolovane *Enterococcus species* i *Escherichia coli*.

Tokom devetog dana hospitalizacije načinjena je donja traheotomija, a u aspiriranom sadržaju traheje dobijena veća količina gnojavog sekreta. U toku dvanaestog dana dolazi do razvoja kardiorespiratorne insuficijencije, te pored preduzetih intenzivnih mera reanimacije, dolazi do smrtnog ishoda.

## DISKUSIJA

Iako je Fournier-ova gangrena primarno opisana kao idiopatska, danas je dobro poznato da anorektalne infekcije, genitourinarne infekcije ili trauma (kao što je u našem slučaju), ili infekcije kože perineuma mogu biti uzrok Fournier-ova gangrena, a da su dijabetes melitus i hronični alkoholizam predisponirajući faktori.<sup>1</sup>

Povrede uretre u toku kateterizacije su česte, naročito kod nedovoljno uvežbanog osoblja, a najčešće povreda nastane tokom naduvavanja balona koji se nalazi u uretri (Sl.1a, zvezdica). Konvencionalno bužiranje uretre metalnim bužijama, umesto gumenim kateterima, koje se i dan danas praktikuje u nekim centrima, povećava rizik od povrede. Lezije uretre mogu nastati i usled snažnog uvođenja endoskopskih instrumenata.<sup>2</sup>

Kada su u pitanju genitourinarne infekcije, smatra se da je divertikulum periuretralnih žlezda ulazno mesto infekcije, a u nastanku stečenih divertikuluma važnu ulogu ima i trauma nastala kao posledica kateterizacije mokraćne bešike.<sup>3</sup> Ponavljane infekcije periuretralnih žlezda prethodno ledirane uretre mogu dovesti do stvaranja periuretralnih apscesa, koji naknadno mogu rupturirati u lumen uretre. Gas-produkujući mikroorganizmi na mestu lezije uretere koriste glikozu i albumine iz mokraćne u procesu fermentacije oslobađajući mehuriće ugljen-dioksida, što može biti uzrok prisutva gasa unutar lumena mokraćne bešike, kao što je i prikazano u našem slučaju (Sl.1b, bela strelica). Ukoliko se u toku ove lokalizovane infekcije ne primeni odgovarajuća terapija, infektivni proces se može proširiti do duboke fascije penisa (Buck-ove fascije), a u slučaju proboja ove fascije, nekrotizirajući proces se može proširiti duž površne fascije penisa (Dartos-ove fascije) do skrotuma, kao i duž Scarpa fascije duž prednjeg trbušnog zida.<sup>4</sup>

Iako se dijagnoza Fournier-ove gangrene najčešće postavlja kliničkim pregledom, urgentni CT pregled pomaže u ranom postavljanju dijagnoze sa preciznom procenom širenja bolesti. CT ne pomaže samo u evaluaciji struktura perineuma koje mogu biti zahvaćene Fournier-ovom gangrenom, već pomaže i u evaluaciji retroperitoneuma gde se oboljenje može proširiti. U poređenju sa radiografijom i ultrasonografijom, CT je visoko specifičniji. Nalaz na CT-u uključuje: asimetrično fascijalno zadebljanje, potkožni emfizem, tečne kolekcije i formacije apscesa. Potkožni emfizem je patognomonični znak postojanja Fournier-ove gangrene, mada nije prisutan u svim slučajevima.<sup>5</sup>

Mikrobiološki uzrok infekcije je u oko 80% slučajeva višestruk. Od Gram-negativnih bakterija u Fournier-ovoj gangreni najčešće su *Escherichia coli* (43-61%), *Pseudomonas aeruginosa* (24-29%), *Enterococcus species* (15-23%); a od Gram-pozitivnih *Streptococcus species* (42%) i *Staphylococcus aureus* (15-29%).<sup>6,7</sup>

Tretman ovog, potencijalno letalnog oboljenja oduvek je predstavljao klinički izazov čiji osnovni principi obuhvataju hemodinamsku stabilizaciju, parenteralnu primenu antibiotika širokog spektra i hitan hirurški debridman (nekrektomiju). Ekstenzivni debridman devitalizovanog tkiva, kao kamen temeljac terapije, se u najčešćem broju slučajeva ponavlja i po nekoliko puta sve dok se u potpunosti ne ukloni nekrotisano i inficirano tkivo. U proseku, broj debridmana po pacijentu iznosi od 3 do 5.<sup>8</sup> Dok neki autori ukazuju na statistički značajnu razliku u broju debridmana između pacijenata koji prežive i ne prežive Fournier-ovu gangrenu, kao između pacijenata sa genitourinarnim i anorektalnim izvorom infekcije, drugi pak zaključuju da statistički značajna razlika ne postoji.<sup>9,10</sup> Suprapubična derivacija urina (cistostoma) potrebna je kada je izvor infekcije urogenitalni trakt, naročito u slučaju strikture uretre ili ekstravazacije urina.<sup>7</sup> Neki hirurzi smatraju da je kolostoma integralni deo tretmana u pacijenata koji zahtevaju ekstenzivne debridmane, naročito ukoliko je izvor infekcije anorektalni predeo.<sup>1</sup> Međutim, drugi su mišljenja da je kolostoma rezervisana samo za posebne slučajeve kada su sfinkteri značajno inficirani, kada postoji perforacija kolona ili rektuma, u imunokompromitovanih, ili ukoliko je inkontinencija prisutna.<sup>11</sup>

U nameri da klasifikuju obolele od Fournier-ove gangrene sa aspekta prognoze, Laor i saradnici su predložili Fournier gangrene severity index (FGSI) zasnovan na biohemijskim i kliničkim parametrima.<sup>12</sup> Značaj FGSI se ogleda u predviđanju broja dana hospitalizacije, kao i broja debridmana u preživelih pacijenata. Smatra se da pacijenti sa urogenitalnim izvorom imaju bolju prognozu od pacijenata anorektalnim izvorom infekcije.<sup>8</sup>

Fournier-ova gangrena je ozbiljno oboljenje koje treba diferencirati od drugih infekcija mekih tkiva. Zbog pridruženih faktora kao što su dijabetes melitus, starija životna dob, odložena prezentacija i brzo napredovanje bolesti efikasni farmakološki tretman i radikalni hirurški debridman je od visoke važnosti u povećanju stope preživljavanja pacijenata sa nekrotizirajućim infekcijama.

---

## LITERATURA

1. Morpurgo E, Galandiuk S. Fournier's gangrene. *Surg Clin North Am* 2002;82:1213-24.
2. Mannan A, Farooq M, Tasneem RA. Fournier Gangrene Following Iatrogenic Urethral Trauma. *APMC* 2008;2:87-90.
3. Allen D, Mishra V, Pepper W, Shah S, Motiwala H. A single-center experience of symptomatic male urethral diverticula. *Urology* 2007;70:650-3.
4. Lee G, Hong JH. Fournier Gangrene: An Unusual Presentation Involving the Bulbous Urethra and Forming Free Gas in the Urinary Bladder. *J Emerg Med* 2011;[Epub ahead of print].
5. Levenson RB, Singh AK, Novelline RA. Fournier gangrene: role of imaging. *Radiographics* 2008; 28:519-28.
6. Czymek R, Hildebrand P, Kleemann M, Roblick U, Hoffmann M, Jungbluth T et al. New insights into the epidemiology and etiology of Fournier's gangrene: a review of 33 patients. *Infection* 2009;37:306-12.
7. Basoglu M, Ozbey I, Atamanalp SS, Yildirgan MI, Aydinli B, Polat O et al. Management of Fournier's gangrene: review of 45 cases. *Surg Today* 2007;37:558-63.
8. Ersay A, Yilmaz G, Akgun Y, Celik Y. Factors affecting mortality of Fournier's gangrene: review of 70 patients. *ANZ J Surg* 2007;77:43-8.
9. Chawla SN, Gallop C, Mydlo JH. Fournier's gangrene: an analysis of repeated surgical debridement. *Eur Urol* 2003;43:572-5.
10. Palmer LS, Winter HI, Tolia BM, Reid RE, Laor E. The limited impact of involved surface area and surgical debridement on survival in Fournier's gangrene. *Br J Urol* 1995;76:208-12.
11. Paty R, Smith AD. Gangrene and Fournier's gangrene. *Urol Clin North Am* 1992;19:149-62.
12. Laor E, Tolia BM, Reid RE, Winter HI. Outcome prediction in patients with Fournier's gangrene. *J Urol* 1995;154:89-92.

# Inkompatibilnost lekova

Uglješa Jovičić<sup>1</sup>, Nadežda Petrović<sup>2</sup>,  
Danijela Jovanović<sup>3</sup> i Dragan R. Milovanović<sup>4</sup>

1. Uprava za vojno zdravstvo, Ministarstvo odbrane Republike Srbije, Beograd / Department for Military Health, Ministry of Defence of Republic of Serbia, Belgrade, Serbia

2. Odeljenje Anestezijologije i reanimatologije, Opšta bolnica „Jagodina“, Jagodina / Anesthesiology and Reanimatology Ward, General Hospital „Jagodina“, Jagodina, Serbia

3. Centar za Anesteziju i reanimaciju, Medicinski fakultet u Kragujevcu i Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Centre for Anesthesiology and Reanimatology, Medical Faculty and Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

4. Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Služba za kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet i Klinički centar „Kragujevac“, Kragujevac / Department for Pharmacology and Toxicology, Clinical Pharmacology Service, Medical Faculty and Clinical Centre „Kragujevac“, Kragujevac, Serbia

PRIMLJEN / RECEIVED 06.01.2012

PRIHVAĆEN / ACCEPTED 01.02.2012

## APSTRAKT

Inkompatibilnost lekova je jedna od mogućih poteškoća farmakoterapije a predstavlja neželjenu reakciju koja se javlja između leka i rastvora, pakovanja ili drugog leka. Ona nastaje ako prilikom mešanja lekovitih preparata njihovi sastojci stupaju u međusobne fizičke i/ili hemijske interakcije. Pojava inkompatibilnosti nije tako česta, ali zauzima značajno mesto među greškama u aplikaciji lekova i posebno, među onima sa klinički značajnim i potencijalno ozbiljnim posledicama. Neposredne pojavne posledice inkompatibilnosti su najčešće, ali ne i uvek, vidljive. Inkompatibilnost može da uzrokuje: a) gubitak ili smanjenje biološke aktivnosti leka, b) povećanje njegove toksičnosti, c) neki drugi neželjeni efekat. Inkompatibilnost tokom infuzione terapije se javlja zbog: a) dodavanja leka osnovnom infuzionom rastvoru, b) dodavanja dva ili više lekova u jedan isti infuzioni rastvor, c) primene leka kroz liniju sistema za infuziju i d) mešanja lekova za parenteralnu primenu u istoj brizgalici. Inkompatibilnost može da nastane i kod ostalih rastvora lekova kao npr. kod rastvora za peritonealnu dijalizu, rastvora za inhalacionu primenu i rastvora za enteralnu ishranu. Danas je na raspolaganju veći broj konvencionalnih i elektroničkih publikacija (na raznovrsnim informatičkim i telekomunikacionim platformama) u kojima je detaljno analiziran aspekt kompatibilnosti lekova. Međutim, među njima postoji velika varijabilnost u obimu analiziranih kombinacija lekova, unutrašnjoj strukturi i primenljivosti u praksi. Uopšte uzev, najbolje je da se mešanje rastvora, kad god to nije neophodno, izbegne. Ako kliničke okolnosti ipak diktiraju mešanje parenteralnih lekovitih preparata bezbednost takvog načina aplikacije može da se uveća pridržavanjem opštih uputstava o kompatibilnosti lekova i korišćenjem specifičnih podataka publikovanih u relevantnoj literaturi.

Ključne reči: terapija; infuzije, parenteralne; injekcije; kombinacije lekova; inkompatibilnost lekova.

## KORESPONDENCIJA / CORRESPONDENCE

Prof. dr Dragan R. Milovanovic, Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Služba za kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet i Klinički centar „Kragujevac“, Svetozara Markovica 69, P. fah 124, 34000 Kragujevac, Tel: 03434335572, Faks: 034306800, E-mail: piki@medfkg.ac.rs

Prof. Dragan R. Milovanovic, MD, PhD Department for Pharmacology and Toxicology, Clinical Pharmacology Service Medical Faculty and Clinical Centre, Svetozara Markovica 69, PO Box 124, 34000 Kragujevac, Serbia, Tel: 00381 34 335 572, Fax: 00381 34 306 800, E-mail: piki@medfkg.ac.rs

## DRUG INCOMPATIBILITY

### ABSTRACT

Drug incompatibility is one of possible obstacles of pharmacotherapy and it represents unwanted reaction occurring between drug and solution, container or other drugs. It appears if medicinal preparations are mixed and their ingredients come into mutual physical and/or chemical interactions. Prevalence of incompatibility is not as common, but it plays a significant role among drug application errors, especially among those with clinically significant and potentially serious consequences. Immediate manifestations of incompatibility are often but not always, visible. Incompatibility can lead to: a) loss or reduction of drug biological activity, b) increase of its toxicity, c) any other adverse effect. Incompatibilities during infusion therapy occur at: a) adding a drug to basic infusion solution, b) addition of two or more drugs in one and the same infusion, c) drug application via infusion set line, d) mixing parenteral drugs within the same syringe. Incompatibility could occur with other pharmaceutical solutions such as those for peritoneal dialysis, inhalations and enteral nutrition formulas. A number of conventional and electronic publications (in various IT and telecommunications platforms) are available today providing detailed information about drug compatibility issues. However, there is a great variability among them in volume of analyzed drug combinations, internal formats and applicability to practice. In general, mixing drug solution is, whenever it is not necessary, the best avoided. If, however, clinical circumstances dictate mixing parenteral drugs the safety of such practice could be increased by compliance with general instructions about drug compatibility and use of specific data published in valid literature.

Key words: therapeutics; infusions, parenteral; injections; drug combinations; drug incompatibility.

Pojava inkompatibilnost lekova je jedna od mogućih poteškoća farmakoterapije a predstavlja neželjenu reakciju koja se javlja između leka i rastvora, pakovanja ili drugog leka. Ona nastaje ako prilikom mešanja lekovitih preparata sastojci stupaju u međusobne fizičke i/ili hemijske interakcije. Ovakve interakcije se nazivaju eksterne ili farmaceutske s obzirom da se dešavaju van organizma bolesnika i time se razlikuju od onih koje nastaju unutar organizma, na farmakokinetičkom ili farmakodinamičkom nivou.<sup>1</sup> Pojam inkompatibilnosti se najčešće povezuje sa parenteralnom odn. infuzionom primenom lekova<sup>2</sup> ali je taj problem prisutan i kod nekih tečnih lekovitih preparata koji se primenjuju druge načine.<sup>3</sup> Inkompatibilnost sastojaka može da bude problem i u procesu izrade složenih farmaceutskih formulacija<sup>4</sup> pa se čitaoci, zainteresovani za takve aspekte, upućuju na drugu literaturu, specifičnu za oblast farmaceutske tehnologije.

Ispitivanja kompatibilnosti lekova su primarno oblast angažmana farmaceutske prakse i nauke te su detalji o tome opisani u specijalizovanoj literaturi. Ipak, zbog mogućih štetnih kliničkih posledica inkompatibilnosti, lekari i stomatolozi ali i ostali zdravstveni radnici bi trebalo dobro da poznaju osnovne teorijske a posebno praktične odrednice u ovoj oblasti. Kad god se javi neka nedoumica oko kompatibilnosti lekova treba konsultovati prvo relevantnu literaturu, potom nadležnu osobu u zdravstvenoj organizaciji (najčešće farmaceut ili klinički farmakolog) a po potrebi i proizvođača leka.

## ZASTUPLJENOST U KLINIČKOJ PRAKSI

Tačna učestalost pojave inkompatibilnosti i njenih klinički značajnih posledica nije dovoljno poznata, s obzirom da studije u toj oblasti nisu česte. Prema ranijim istraživanjima, u jedinici intenzivne nege slučajevi inkompatibilnosti lekova su činili 14.4% od svih uočenih grešaka (6.6% od svih analiziranih slučajeva) a mnoge su bile potencijalno od kliničkog značaja uključujući i životno ugrožavajuće.<sup>5</sup> Od ukupno ispitanih parenteralnih kombinacija lekova u pedijatrijskoj jedinici intenzivne nege kod 3.4% je zabeležena inkompatibilnost a kod 10.3% nije bilo podataka o kompatibilnosti.<sup>6</sup> Iako je u pojedinim bolnicama uočena značajno veća prevalenca slučajeva inkompatibilnosti, do 15% svih analiziranih slučajeva parenteralnih kombinacija lekova<sup>7</sup>, čini se da je u većine drugih ustanova taj broj ipak manji.

Nedavne studije sugerišu da pojava inkompatibilnosti nije tako česta, ali da zauzima značajno mesto među greškama u aplikaciji i posebno, među onima sa klinički značajnim i potencijalno ozbiljnim posledicama. Tako npr. na više kliničkih odeljenja dve univerzitetske bolnice je

ispitana prevalenca grešaka u intravenskoj primeni lekova.<sup>8</sup> Ukupno je registrovano 69.7% grešaka od čega su 25.5% su klasifikovane kao ozbiljne. Iako su inkompatibilnosti registrovne svega u 0.8% slučajeva, procentualno veći udeo je bio ozbiljnih (33.3%) u odnosu na sve greške pri intravenskoj primenu (pogrešna brzina primene, pogrešni rastvor odn. rastvarač, pogrešna zapremina u pripremi rastvora i inkompatibilnost lekova), ukupno 27.3%. Slični podaci su dobijeni i na pedijatrijskim odeljenjima gde je u jedinicama intenzivne nege zabeleženo 1.9% slučajeva inkompatibilnosti lekova.<sup>9</sup>

## UZROCI INKOMPATIBILNOSTI

Inkompatibilnost lekova nastaje zbog fizičkih i hemijskih interakcija između aktivnih molekula dve faze - dva lekovita rastvora ili lekovitog rastvora i medicinskog sredstva (tabela 1). Fizičke reakcije najčešće uključuju separaciju ili precipitaciju jedne od faza rastvora. One nastaju zbog promena u odnosu jonizovanog i nejonizovanog dela leka i njegove rastvorljivosti. Acido-bazni status (pH vrednost) i puferski kapacitet (pKa vrednost) lekovitog rastvora su najznačajniji faktori koji uzrokuju fizičku inkompatibilnost lekova za intravensku i infuzionu primenu.<sup>10</sup> S druge strane, hemijska inkompatibilnost lekova nastaje zbog međusobnih reakcija hemijski aktivnih supstanci. Pri tome, lekovita supstanca podleže degradaciji odn. izmeni molekula zbog oksidacije, redukcije, hidrolize, degradacije ili neke druge hemijske reakcije.

Neposredne pojavne posledice inkompatibilnosti su najčešće, ali ne i uvek, vidljive. Pojave fizičke kompatibilnosti su skoro po pravilu praćene vizuelnim promenama te se relativno lako otkrivaju. Fizička inkompatibilnost može da dovede do: a) nepotpunog rastvaranja zbog niske rastvorljivosti leka u čvrstom stanju u datom rastvaraču, b) nepotpunog mešanja tečnosti jer se tečnosti međusobno ne mešaju, c) precipitacije zbog smanjenja rastvorljivosti sastojaka zbog dodatka drugog konstituenta.

Hemijska reakcija takodje može da se manifestuje zamućenjem, stvaranjem precipitata i promenom boje lekovitog rastvora. Ipak, mnoge hemijske reakcije između lekova u smeši nisu praćene nikakvim vizuelnim promenama te njihovo otkrivanje može biti jako teško. To je jedan od razloga da su podaci o hemijskoj kompatibilnosti dosta oskudni. Imajući u vidu navedeno, jasno je zašto su podaci o fizičkoj kompatibilnosti lekova kudikamo brojniji od podataka o njihovoj hemijskoj kompatibilnosti. Potpunu sliku možemo dobiti samo ako su nam poznate obe vrste podataka jer, u protivnom, takve informacije moramo uzeti sa rezervom.

**Tabela 1.** Najčešće reakcije i procesi koje nastaju kod inkompatibilnosti lekova

Cementacija u čvrstu masu putem hidratacije, polimerizacije, kristalizacije
Denaturacija proteina kod bioloških lekova
Fotoliza (dejavstvom svetlosti) koja je praćena oksidacijom ili hidrolizom
Oksidacija zbog dejstva atmosferskog kiseonika, toplote, neodgovarajućeg pH i svetlosti, posebno u prisustvu pogodnog katalizatora
Pojava eksplozije zbog reakcija oksidacije
Precipitacija zbog stvaranja nerastvornih jedinjenja ili dejstvom mikroorganizama
Prelaz u gelatinoznu konzistenciju putem polimerizacije
Promena u optičkoj izomeriji (epimerizacija/racemizacija): konverzije optički aktivnih izomera u biološki manje aktivne racemske smeše
Promena boje rastvora zbog promena pH ili hemijske reakcije
Separacija u tečne slojeve koji se ne mešaju kao posledica hemijske reakcije
Stvaranja gasa putem degradacije (raspadanja) ili reakcije karbonata sa nekom kiselinom

Fizička inkompatibilnost se ispituje najpre vizuelnim pregledom a potom sa više različitih metoda kao što su: turbidimetrija, analiza veličine i sadržaja partikula, utvrđivanje pH vrednosti rastvora, separacione tehnike i drugo.<sup>11,12</sup> Hemijska stabilnost se određuje metodama analitičke hemije kao što je tečna hromatografija visoke performanse (HPLC) ili drugim pogodnim metodama poput indirektna potencijometrije.<sup>13</sup> Pri tome se identifikuje promena u koncentraciji osnovne lekovite supstance i ukoliko dodje do sniženja u određenoj meri u datom vremenu, identifikuje se postojanje inkompatibilnosti.<sup>14</sup>

## OKOLNOSTI KLINIČKE PRAKSE I INKOMPATIBILNOST LEKOVA

Mešanje rastvora lekova za parenteralnu primenu je opravdano kada postoje teškoće sa obezbeđivanjem dovoljnog broja intravenskih linija radi primene većeg broja lekova ili kod lečenja u kućnoj nezi kada je potrebno da se veći broj lekova primeni u kratkom vremenskom periodu od strane medicinskog osoblja ili pacijent sprovodi dugotrajnu infuziju terapiju multiplom medikacijom.<sup>15</sup> U najvećem broju drugih okolnosti takva praksa se, generalno ne preporučuje, jer postoji visok rizik od pojave inkompatibilnosti. Kliničke posledice takve pojave mogu da budu: a) gubitak ili smanjenje potencije (biološke aktivnosti) leka b) povećanje njegove toksičnosti c) neki drugi neželjeni efekat. Kliničke manifestacije inkompatibilnosti su brojne i mogu biti sistemskog i lokalnog karaktera, od najlakših do najtežih ispoljavanja. Detaljni opis kliničke slike takvih manifestacija je izvan tematskog okvira ovog teksta i mogu se naći u specijalizovanoj literaturi.

Lekar može da proširi raspoloživu paletu kombinacije lekova za mešanje u istom rastvoru ako postoje odgovarajući

literaturini podaci. U dostupnoj literaturi postoji relativno veliki broj informacija o međusobnoj kompatibilnosti lekova ali su one su ponekad nepotpune ili čak kontroverzne. Sem toga, u praksi može doći i do neočekivane pojave inkompatibilnosti zbog npr. aditiva (ekscipijensa) ili nečistoća (tabela 2).<sup>16,17</sup> Različite pomoćne supstance (aditivi, ekscipijensi) se u tehnološkom procesu koriste radi poboljšanja rastvorljivosti, stabilizacije, puferovanja, izotonizacije i drugih osobina lekovitih preparata. Njihova upotreba zavisi od konkretnog tehnološkog procesa, pa je razumljivo da mogu da postoje razlike kod istih lekova ali različitih proizvođača.<sup>18</sup> Različiti uslovi čuvanja lekova (temperatura, vlažnost, svetlost inso-lacija i sl.), takodje mogu da izmene početne fizičko hemijske osobine leka/rastvora.<sup>19</sup> Dalje, različiti materijali za izradu infuzionih boca, sistema i pomoćnih medicinskih sredstava (infuzionih setova) mogli bi da budu jedan od uzroka inkompatibilnost jer je poznato da lek može reagovati sa njihovim sastojcima. U jednoj studiji je npr. demonstrirano da veći broj parenteralnih lekova (amjodaron, docetaksel, lorazepam, nitroglicerina, paklitaksel, sufentanil, takrolimus, tenipozid, tiopenton) ne stupa u interakciju sa infuzionim bocama od poliolefina novije generacije (npr. bez štetnog adjuvansa di-2-etilheksil ftalata-DEHP) a za koje je inače poznato da to čine sa bocama izradjenom konvencionalnih materijala.<sup>20</sup> Najzad, metodološke razlike u ispitivanju kompatibilnosti (npr. različiti analitički postupci, različite koncentracije lekova koji se ispituju i dr.) takodje mogu da budu razlog kontroverznih podataka u literaturi i, posledično, prividno neočekivanih pojava inkompatibilnosti ukoliko svi raspoloživi podaci nisu bili unapred poznati. Ovakvi i slični faktori bi mogli da budu i razlog zašto se neki dugotrajni postulati u ovoj oblasti sa vremenom menjaju.<sup>21</sup>

**Tabela 2.** Neki od uzroka neočekivanih pojava inkompatibilnosti

Varijabilnost koncentracija leka u rastvoru
Varijabilnost sastava aditiva i nečistoća
Različiti načini čuvanja lekova
Raznovrsnost materijala za izradu medicinskih sredstava
Metodološke razlike u ispitivanju inkompatibilnosti

U slučaju inkompatibilnosti lekovitih preparata najčešće nastanu vidljive promene: zamućenje, precipitacija, talog ili promena boje. Međutim, ne samo da inkompatibilnost može da prođe bez ikakvih vidljivih promena (npr. promena pH vrednosti) već i neke vidljive promene nemaju klinički značaj. Npr. prilikom dodatka leka ko-amoksiklava (amoksicilin plus klavulanska kiselina) nekom infuzionom rastvoru često nastane žućkasta boja koja nije znak nikakve inkompatibilnosti (promena bez kliničkog značaja).

Jedna od mogućih teškoća kod inkompatibilnosti lekova je da se takve reakcije nedovoljno prepoznaju i/ili izveštavaju kada nastaju u rutinskoj kliničkoj praksi.

Verovatnoća pojave inkompatibilnosti nije ekvivalentna verovatnoći nastanka manifestinih neželjenih posledica, što je poznata činjenica kod interakcija lekova, uopšte.<sup>22</sup> Sama klinička slika osnovnog oboljenja može da bude kompleksna tako da se simptomi ne prepoznaju ili se neočekivana reakcija pripisuje samom leku. Najzad, usled različitih razloga, prepoznate neželjene reakcije nakon korišćenja rastvora u kojima je došlo do inkompatibilnosti ne moraju biti i zabeležene odn. prijavljene. Problem nedovoljnog izveštavanja neželjenih reakcija na lekove je dobro poznata i znatno raširena pojava u farmakovigilanci.<sup>23</sup>

Radi izbegavanja nastanka inkompatibilnosti trebalo bi se pridržavati sledećih opštih pravila: a)  $\beta$ -laktamske antibiotike ne treba mešati sa proteinskim rastvorima, b) bez preke potrebe lekovi se ne mešaju sa rastvorima aminokiselina, složenim elektrolitnim rastvorima (posebno koji sadrže dvovalentne katjone), rastvorima NaHCO<sub>3</sub>, emulzijama masti i hipertoničnim rastvorima i c) mešanje lekova sa preparatima krvi generalno se smatra apsolutno kontraindikovanim.

## INKOMPATIBILNOSTI KOD INFUZIONE TERAPIJE

Primena rastvora za infuzionu terapiju čini okosnicu savremene farmakoterapije, tako da je njihova upotreba u vrhu medikamentozne palete u zdravstvenim ustanovama, od početaka savremene medicine.<sup>24,25,26</sup> Zato će u daljem tekstu biti detaljnije opisane okolnosti pojave inkompatibilnosti kod infuzione terapije u kliničkoj praksi prilikom sledećih načina aplikacije: a) dodavanje leka osnovnom infuzionom rastvoru, b) dodavanje dva ili više lekova u jedan isti osnovni infuzioni rastvor, c) primena leka kroz liniju infuzionog rastvora i d) mešanje lekova za parenteralnu primenu u istoj brizgalici ("kokteli").

### *Dodavanje leka infuzionom rastvoru*

Posle pripreme leka (rastvaranje, homogenizacija i dr.), lek dodajemo u odgovarajući (kompatibilni) infuzioni rastvor. Za razblaživanje leka su najpogodniji jednostavni izotonični rastvori elektrolita i ugljenih hidrata bez dodatih puferskih supstanci kao što su 5% glukoza, 0.9% NaCl, redje Ringerov i Hartmanov rastvor, glukosalina, 10% glukoza a najređe dekstran. Sa odabirom kompatibilnog infuzionog rastvora najčešće nema većih problema. Naime, sa mnogim lekovima postoji dugotrajno kliničko iskustvo u pogledu njihove infuzione primene. Sem toga, proizvođači lekova su jako motivisani da pruže što više informacija o načinu primene lekova iz svog proizvodnog programa radi podsticanja njihove upotrebe.

*Dodavanje dva ili više lekova u jedan isti infuzioni rastvor*

Ovaj postupak se primenjuje onda kada se kod istog bolesnika istovremeno koristi više lekova koji moraju da se aplikuju kao infuzije, najčešće intravenski. Međutim, rizik od pojave inkompatibilnosti je znatno veći nego u prethodnom slučaju jer se pored fizičko-hemijskih interakcija lekova sa infuzionim rastvorom javlja mogućnost interakcije lekova međusobno. Broj kombinacija se, jasno, višestruko uvećava sa brojem dodatih lekova. Ovakav postupak može bezbedno da se primeni samo kada smo sasvim sigurni u međusobnu kompatibilnost lekova koji se mešaju.

### *Primena lekova kroz liniju infuzionog sistema*

Ovaj način primene je u literaturi poznat kao "Y" infuzija. Kod ovakvog načina, rastvori dva leka stupaju u međusobni kontakt unutar lumena samog infuzionog sistema. Ovaj način primene je posebno pogodan kod bolesnika koji imaju limitiran vaskularni pristup, kao što je to slučaj u pedijatriji i neonatologiji.<sup>27</sup> U studijama koje su ispitivale inkompatibilnost lekova u jedinicama intenzivne nege putem "Y" infuzije postoji znatno manje podataka o hemijskoj nego o fizičkoj kompatibilnosti. Naime, hemijska kompatibilnost je ispitivana samo u 38% svih studija a za tek 9% kombinacija lekova postoje jasni podaci o hemijskoj kompatibilnosti.<sup>28</sup> U 15% slučajeva kombinacija postoje nekompletni podaci a u 9% konfliktni rezultati. Heterogenost metodologije je svakako jedan od uzroka oprečnih podataka i ove činjenice upravo odslikavaju raznovrsnost u kliničkoj praksi kao jedan od uzroka neočekivanih pojava inkompatibilnosti.

*Mešanje lekova za parenteralnu primenu u istom špricu (brizgalici)*

Praksa mešanja parenteralnih lekova u istoj brizgalici je takodje prisutna i često postoje standardne kombinacije poput "litičkog koktela" (obično hlorpromazin, prometazine i petidin) za lečenje eklampsije.<sup>29</sup> U pojedinim slučajevima postoje dobro dokumentovani dokazi o sigurnosti takve prakse u pogledu kompatibilnosti<sup>30</sup> u drugim su takvi podaci ograničeni<sup>31</sup> a u trećim u značajnoj meri potpuno nedostaju.<sup>32</sup> U principu, problemi sa inkompatibilnošću su verovatniji kod mešanja lekova u brizgalici jer se u manjem volumenu postižu veće koncentracije lekova nego u boci infuzionog rastvora. Dodatni problem je taj što odsustvo vizuelnih promena nije sigurni dokaz odsustva postojanja reakcije između komponenti lekovitih preparata koji se mešaju na ovaj način.<sup>15</sup>



### Inkompatibilnost kod ostalih načina primene lekova

Razvoj farmaceutskih proizvoda i novih formulacija lekova otvara dodatne mogućnosti za pojavu inkompatibilnosti. Zbog toga, danas postoji interes za takvim saznanjima iz oblasti rastvora za peritonealnu dijalizu,<sup>33</sup> rastvora za inhalacionu primenu<sup>3</sup> i preparata za enteralnu ishranu.<sup>34</sup>

## IZVORI PODATAKA O INKOMPATIBILNOSTI LEKOVA

Danas je na raspolaganju veći broj konvencionalnih i elektroničkih publikacija u kojima je detaljno analiziran aspekt kompatibilnosti lekova i većinom su usmerene prema intravenskoj odn. infuzionoj aplikaciji. Neke od široko prepoznatih referenci su: Triselov Priručnik za injekcione lekove, "Thériaque" "King Guide to Parenteral Admixtures", "Trissel's™ 2 Clinical Pharmaceutics Database", "Micromedex IV INDEX System", "Clinical Pharmacology, Elsevier / Gold Standard", "CompoundingToday.com", "Facts and Comparisons", "Stabilis", "Neofax", "Australian Injectable Drugs Handbook" i drugi.<sup>15,35,36</sup> Diseminacija informacija iz ovih i drugih sličnih izvora se vrši kako u klasičnoj, monografskoj formi, tako i na raznovrsnim informatičkim i telekomunikacionim platformama čineći ih relativno lako dostupnim najširem krugu zainteresovanih.

Medjutim, među ovakvim referencama postoji velika varijabilnost u obimu analiziranih kombinacija lekova a ponekad takve informacije i nedostaju.<sup>35</sup> To se posebno odnosi na vulnerabilne populacije pacijenata kao što su npr. novorođenčad. Npr. od svih analiziranih slučajeva primene infuzionih lekova na neonatalnom odeljenju intenzivne nege u čak 74% infuzija je bila inkompatibilna ili nije bilo podataka u literaturi o kompatibilnosti.<sup>37</sup> Strukture (formati) ovih publikacija, u pogledu celovitosti i opširnosti, značajno variraju. Takođe, postoje i značajne razlike u pogledu tačnosti prezentovanih podataka kao i njihove primenljivosti u svakodnevnoj praksi.<sup>36</sup>

Bez obzira na ove nedostatke, lekar i drugi zdravstveni radnik koji propisuje i upotrebljava parenteralne lekove svakako je obavezan da konsultuje ove ili njima slične relevantne izvore. Integriranje svih znanja je neophodno u procesu unapređenju kvaliteta lečenja, a unutar njega, individualizacije terapije vulnerabilnih populacija bolesnika.<sup>38,39</sup> Posebno se to odnosi na okolnosti kada u zvaničnom uputstvu za lek, koje je najverodostojni izvor, informacije o kompatibilnosti konkretne kombinacije lekova ne postoje.

## ZAKLJUČAK

Mešanje rastvora lekova za parenteralnu primenu je ponekad korisna praksa. Medjutim, vizuelni pregled ne obezbeđuje potpune garancije da postoji odsustvo inkompatibilnosti. Izuzeci od opštih pravila nisu retki a primenljivost dostupnih podataka može da varira u zavisnosti od konkretnih uslova. Zato je najbolje da se mešanje rastvora, kad god to nije neophodno, izbegne. Ako kliničke okolnosti ipak diktiraju mešanje parenteralnih lekovitih preparata bezbednost takvog načina aplikacije može da se uveća pridržavanjem opštih uputstava o kompatibilnosti lekova i korišćenjem specifičnih podataka publikovanih u relevantnoj literaturi.

## ZAHVALNOST I NAPOMENA

Dragan Milovanović zahvaljuje Ministarstvu prosvete i nauke Republike Srbije, koje delom podržava njegov naučni rad putem istraživačkog projekta br. 175014. Stavovi izneti u tekstu predstavljaju lične stavove autora i ne mogu da se dovedu ni u kakvu vezu sa zvaničnim stavovima institucija u kojima su autori zaposleni, a koje su navedene u ovom radu.

## LITERATURA

1. Janković SM, ur. Farmakologija i toksikologija. Kragujevac: Medicinski fakultet, 2011.
2. Lalević P. Neki problemi mešanja lekova sa intravenskim infuzijama. ABC - časopis urgentne medicine 2007; 7: 13-7.
3. Kamin W, Schwabe A, Kramer I. Inhalation solutions: which one are allowed to be mixed? Physico-chemical compatibility of drug solutions in nebulizers. J Cyst Fibros 2006; 5: 205-13.
4. Antunović M, Putić V, Mirković D, Panišić M, Tarabar D. Vitamini i minerali u totalnoj parenteralnoj ishrani - farmaceutski aspekti. Arhiv za farmaciju 2009; 59: 226-37.
5. Tissot E, Cornette C, Demoly P, Jacquet M, Barale F, Capellier G. Medication errors at the administration stage in an intensive care unit. Intensive Care Med 1999; 25: 353-9.
6. Gikić M, Di Paolo ER, Pannatier A, Cotting J. Evaluation of physicochemical incompatibilities during parenteral drug administration in a paediatric intensive care unit. Pharm World Sci 2000; 22: 88-91.
7. Vogel Kahmann I, Bürki R, Denzler U, Höfler A, Schmid B, Splisgardt H. Incompatibility reactions in the intensive care unit. Five years after the implementation of a simple colour code system. Anaesthesist 2003; 52: 409-12. (in German)

8. Westbrook JI, Rob MI, Woods A, Parry D. Errors in the administration of intravenous medications in hospital and the role of correct procedures and nurse experience. *BMJ Qual Saf* 2011; 20: 1027-34.
9. Al-Jeraisy MI, Alanazi MQ, Abolfotouh MA. Medication prescribing errors in a pediatric inpatient tertiary care setting in Saudi Arabia. *BMC Res Notes* 2011; 4: 294.
10. Newton DW. Drug incompatibility chemistry. *American Journal of Health-System Pharmacy* 2009; 66: 348-57.
11. Housman ST, Tessier PR, Nicolau DP, Kuti JL. Physical compatibility of telavancin hydrochloride with select i.v. drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 2265-70.
12. Singh BN, Dedhiya MG, DiNunzio J, et al. Compatibility of ceftaroline fosamil for injection with selected drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 2011; 68: 2163-9.
13. Kupie TC, Trusley C, Ben M, Trissel LA. Physical and chemical stability of palonosetron hydrochloride with five common parenteral drugs during simulated Y-site administration. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 1735-59.
14. Cochran BG, Sowinski KM, Fausel C, Overholser BR. Physical compatibility and chemical stability of mycophenolate mofetil during simulated Y-site administration with commonly coadministered drugs. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: 1410-4.
15. Murney P. To mix or not to mix – compatibilities of parenteral drug solutions. *Aust Prescr* 2008; 31: 98-101.
16. Dong Z, Choi DS. Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate: potential drug-excipient incompatibility. *AAPS PharmSciTech* 2008; 9: 991-7.
17. Wu Y, Levons J, Narang AS, Raghavan K, Rao VM. Reactive impurities in excipients: profiling, identification and mitigation of drug-excipient incompatibility. *AAPS PharmSciTech* 2011; 12: 1248-63.
18. Brousseau P, Nickerson J, Dobson G. Dexamethasone and ondansetron incompatibility in polypropylene syringes. *Can J Anaesth* 2007; 54: 953-4.
19. Guide to Good Storage Practices for Pharmaceuticals. WHO Technical Report Series, No. 908, 2003, Annex 9. Geneva: World Health Organization, 2003.
20. Trissel LA, Xu QA, Baker M. Drug compatibility with new polyolefin infusion solution containers. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 2379-82.
21. Bastani B. The myth of incompatibility of gentamicin and heparin revisited. *J Nephrol* 2011; 24: 192-5.
22. Horn JR. Appendix I: Important drug interactions and their mechanisms. In: Katzung BG, ed. *Basic and clinical pharmacology*. 10th ed. New York: McGraw Hill Inc., 2007: 1082-94.
23. Pushkin R, Frassetto L, Tsourounis C, Segal ES, Kim S. Improving the reporting of adverse drug reactions in the hospital setting. *Postgrad Med* 2010; 122: 154-64.
24. Dragana D, Milovanović DR. Istorijat infuzija. *PONS Med Čas* 2011; 8: 103-5.
25. Milovanović DR, Pavlović R, Folić M, Janković SM. Public drug procurement: the lessons from a drug tender in a teaching hospital of a transition country. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 60: 149-53.
26. Muratović M. Potrošnja lekova u apoteci države na Balkanu koja je u socioekonomskoj tranziciji. *PONS Med Čas* 2011; 8: 14-7.
27. Manrique-Rodríguez S, Sánchez-Galindo A, Mora-García T, et al. Development of a compatibility chart for intravenous Y-site drug administration in a pediatric intensive care unit. *J Infus Nurs* 2012; 35: 109-114.
28. Kanji S, Lam J, Johanson C, et al. Systematic review of physical and chemical compatibility of commonly used medications administered by continuous infusion in intensive care units. *Crit Care Med* 2010; 38: 1890-8.
29. Duley L, Gülmezoglu AM, Chou D. Magnesium sulphate versus lytic cocktail for eclampsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 9: CD002960.
30. Donnelly RF. Physical compatibility and chemical stability of ketamine-morphine mixtures in polypropylene syringes. *Can J Hosp Pharm* 2009; 62: 28-33.
31. Slavik VC, Zed PJ. Combination ketamine and propofol for procedural sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2007; 27: 1588-98.
32. Wilcock A, Jacob JK, Charlesworth S, Harris E, Gibbs M, Allsop H. Drugs given by a syringe driver: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. *Palliat Med* 2006; 20: 661-4.
33. de Vin F, Rutherford P, Faict D. Intraperitoneal administration of drugs in peritoneal dialysis patients: a review of compatibility and guidance for clinical use. *Perit Dial Int* 2009; 29: 5-15.
34. Williams NT. Medication administration through enteral feeding tubes. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65: 2347-57.
35. Smith WD, Karpinski JP, Timpe EM, Hatton RC. Evaluation of seven i.v. drug compatibility references by using requests from a drug information center. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66: 1369-75.
36. De Giorgi I, Guignard B, Fonzo-Christe C, Bonnabry P. Evaluation of tools to prevent drug incompatibilities in paediatric and neonatal intensive care units. *Pharm World Sci* 2010; 32: 520-9.
37. Kalikstad B, Skjerdal A, Hansen TW. Compatibility of drug infusions in the NICU. *Arch Dis Child* 2010; 95: 745-8.
38. Kocić S, Ilić M, Milić Č, Đokić D. Procena kvaliteta zdravstvene zaštite. *Med Čas* 2006; 1-2: 83-9.
39. Milovanović JR, Janković SM. Naša iskustva u terapijskom monitoringu lekova. *Med Čas* 2006; 1-2: 19-23.

# Март - месец борбе против малигних болести

Месец март је интересантан по много чему. Прво по празницима, јер је ту 8. март дан жена, затим 22. март Светих 40 мученика Севастијских - Младенци, а ту је и почетак пролећа, и на крају месец борбе против малигних болести. Зашто је изабран баш март месец за борбу против малигних болести? Моје виђење је да има смисла из више разлога. Почине пролеће а са њим и буђење природе. Ако тако гледамо онда је могуће и буђење малигних ћелија или што нам више одговара буђење имуног система у борби против малигно промењених ћелија. Просто је невероватно да у 21. веку кад су наука и технологије отишле толико далеко, посебно у свери информатике, да научници не могу да открију где је грешка у преносу информација па се ћелија отргне контроли размножавања и почне да се немилосрдно умножава постајући малигна и зла. Кључно питање је зашто долази до прекида преноса информација или сигнала до такве ћелије? Молекуларна биологија је ушла у ћелију, проучавају се најситнији делови ћелије, механизми који се одвијају на нивоу молекула и ко зна шта све, али никако да се дође до правог открића. Вероватно ће се то десити једног дана, а вероватно је да је то, као уосталом и сва велика открића, врло једноставно само што га ми сад не видимо.

Но, да се вратим на месец март и борбу против малигних болести. Мислим да треба поново медијски, и на други начин, покренути популацију на превенцију настанка малигних болести. Треба стално учити, нарочито младе, који су то фактори ризика за настанак малигних болести, шта значи здрав начин живљења, шта је то што претходи појави малигних болести. Зашто баш младима треба све то причати? Време које претходи појави малигних болести је обично дуго и траје више година. То значи да ако елиминисете или бар смањите утицај фактора ризика, који су везани

за начин живота, ви смањујете генетски потенцијал малигнитета. Позната је научна чињеница да са старењем расте стопа инциденце малигних обољења. Навешћу пример карцинома дојке, који је најчешћи код жена, тако да у узрасту 40 - 44 године стопа инциденце је 127%000, а у узрасту 60 - 64 износи 348%000. То нас упућује да је, кад већ достигнете неке године живота, касно да тад почињете да елиминисете факторе ризика, јер су они већ довели до промене у ћелији, створили преканцерозну промену - дисплазију, и слично, и питање је само кад ће да се појави окидач који ће да покрене процес размножавања малигне ћелије. Сигурно је један од најзначајнијих ризикофактора психострес. Поставља се питање како га елиминисати? Мислим да ту треба озбиљно да се позабави читава заједница. Треба променити схватање људи о хијерархији вредности. То није лако, то је читава филозофија живљења. Многи то покушавају преко религија, учећи да постоји неки други загробни живот, да смо овде само тренутно, кратко и да ће наш дух да живи тамо негде другим вечним животом. Можда и то није лоше са аспекта психостреса као фактора ризика. Међутим мало је људи који су прихватили и толико се посветили религији, а и међу њима, ништа мање, оболевају од малигних болести.

Да закључим разматрање следћом констатацијом: позната је научна чињеница да уколико се обољење раније открије лечење је успешније, квалитет живота бољи, а трошкови лечења мањи. Зато треба спроводити скрининге код свих малигних болести код којих то има смисла, а Светска здравствена организација је препоручила код карцинома дојке, коже, грлића материце и дебелог црева.

Главни и одговорни уредник Доц. др Драгутин Арсић

# Четврти међународни симпозијум из неурокардиологије „NEUROCARD” 2012.

Четврти међународни симпозијум из неурокардиологије „NEUROCARD” 2012 и трећи међународни симпозијум о неинвазивној електрокардиологији биће одржани у Београду од 27.-29. септембра 2012. године у хотелу Tulip inn у Београду, у организацији Српског неурокардиолошког друштва, SNCS, Српско удружење за аутономни нервни систем, SAS, а под покровитељством Међународног удружења за Холтер и неинвазивну електрокардиологију, ISHNE.

Неурокардиологија разматра степен неурохуморалних промена чак и пре појаве манифестних знакова срчаног обољења.

Између осталог, скуп ће зближити истраживаче у медицини и лекаре специјалисте који се баве аутономном кардиоваскуларном регулацијом у различитим областима као што су кардиологија, неурологија, физиологија, молекуларна биологија, фармакологија, нефрологија, ендокринологија, психологија и инжењеринг.

На скупу ће бити разматране следеће теме:

Основе неурокардиологије

Методолошки аспекти неурокардиологије

Гентски аспекти аутономног нервног система

Обрада биосигнала

Дисфункција миокарда: срчано-нервне интеракције

Изненадна срчана смрт и стратификација ризика

Срчане аритмије и аутономни нервни систем

Метаболичка неуропатија аутономног нервног система и кардиоваскуларни ризик

Централни механизми и срце

Крвни притисак и неурални механизми

Дисфункција срчане аутономије и неуролошке болести

Психологија и аутономни нервни ситем

# Uputstvo autorima za pripremu rukopisa

## Instructions for authors for the preparation of manuscripts

PONS Medicinski časopis objavljuje originalne rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, preglede, stručne radove, prikaze slučajeva, razrade naučnih metoda, prikaze knjiga, izveštaje sa naučnih i stručnih skupova, novosti u ekonomiji zdravstva, informatici i menadžmenta u zdravstvu, radove iz istorije medicine, analize društvenih aspekata zdravstvene zaštite, radove medicinske etike, pisma uredniku kao i druge prikladne sadržaje iz oblasti medicine i srodnih grana. Podneti rukopisi podležu prethodnoj oceni od strane nezavisnih recenzenta. PONS Medicinski časopis objavljuje radove napisane na srpskom ili engleskom jeziku.

Dostavljanje rukopisa i dalji postupak. Rukopisi se dostavljaju u papirnoj (tri primerka) i elektronskoj formi (CD, DVD) na adresu uredništva: ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE "POMORAVLJE" ČUPRIJA, 35230 ČUPRIJA, MIODRAGANOVAKOVIĆA 78 sa naznakom "ZA PONS MEDICINSKI ČASOPIS". Radovi se mogu dostaviti i elektronskim putem na e-mail adresu redakcija@ponsjournal.info. Uz rad priložiti izjavu s potpisima svih autora da članak nije objavljan, kao i da nije u toku razmatranje za njegovo objavljivanje. U slučaju aplikacije elektronskim putem izjavu sa potpisima skenirati u pdf ili jpg formatu i poslati zajedno sa rukopisom. Postupak sa rukopisom, generalno, sledi uputstva Akta o uređivanju naučnih časopisa Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije ([www.nauka.gov.rs](http://www.nauka.gov.rs)) i preporuke Komiteta za etiku u izdavaštvu – COPE (<http://publicationethics.org>). Objavljeni radovi se ne honorarišu a podnet materijal se ne vraća autorima. Autorska prava intelektualne svojine publikovanih sadržaja se prenose na izdavača, pri čemu autori zadržavaju pravo nekomercijalnog korišćenja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda.

Kategorizacija rukopisa. Prema preporukama UNESCO-a, a shodno JUS/ISO propisima i Zakonu o standardizaciji, kategorizacija članaka koje se objavljuju u časopisima je sledeća: a) originalni naučni rad (sadrži rezultate izvornih istraživanja, informacije u radu moraju biti obrađene i izložene tako da se eksperimenti mogu ponoviti, a analize i zaključci, na kojima se rezultati zasnivaju, proveriti), b) predhodno sopštenje (sadrži naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući proveru i ponavljanje iznesenih rezultata), c) pregledni članak (predstavlja celovit pregled nekog problema na osnovu već publikovanog materijala koji je u pregledu sakupljen, analiziran i komentaran), d) stručni članak (predstavlja koristan prilog iz područja struke čija problematika nije vezana za izvorna istraživanja i primarno odnosi na proveru ili reprodukciju u svetlu poznatih istraživanja radi širenja znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse). Kategorizaciju podnetih rukopisa vrši uredništvo časopisa, primarno na osnovu ocene recenzenta.

Tehnička priprema. Rukopis se priprema na računaru u MS Office Word-u ili ekvivalentnom tekstualnom editoru. Format stranice je A4, sa svim marginama 2.5 cm. Koristiti font Times New Roman, veličina 12 ("points"), sa izborom tastature srpska latinica ili engleski ("keybord language"), dvostruki prored ("double space"),

PONS Medical Journal publishes original results of experimental and clinical researches, examinations, specialized researches, case reports, elaborations of scientific methods, book reviews, reports of scientific and specialized meetings, the health economy news, health informatics and management, medical history researches, analyses of social aspects of health care, medical ethics researches, letter to the editor, together with other appropriate contents in medical domain and other related fields. Submitted manuscripts are peer-reviewed by independent expert reviewers. PONS Medical Journal publishes researches written in Serbian or English language.

Submission of manuscripts and further action. The manuscripts are submitted in paper form (three copies) and in electronic form (CD, DVD) at the editorial office address: INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH "POMORAVLJE" CUPRIJA, 35230 CUPRIJA, 78 MIODRAGA NOVAKOVICA STREET, with a note "FOR PONS MEDICAL JOURNAL". Papers can be delivered electronically via e-mail address: [redakcija@ponsjournal.info](mailto:redakcija@ponsjournal.info). With the article, you are due to contribute a statement with signatures of all the authors that the article was not published and that it is not being considered to be published elsewhere. In case of the electronic application, you are to scan the statement with the signatures in pdf or jpg format and send it along with the manuscript. Procedures with the manuscript, in general, follow the instructions of the Documents on editing scientific journals of the Ministry of Science and Technological Development of Serbia ([www.nauka.gov.rs](http://www.nauka.gov.rs)) and recommendations of the Committee for Ethics in publishing – COPE (<http://publicationethics.org>). Published papers are not a subject of paying and the submitted material is not returned to the authors. Intellectual Property Copyright of published contents is transferred to the publishers, whereby authors retain the rights of non-commercial fair use for scientific and technical purposes: education, research, criticism and review.

Categorization of the manuscript. According to the recommendations of UNESCO, and in accordance with JUS/ISO regulations and laws on standardization, categorization of articles published in journals is the following: a) the original scientific paper (includes results of original research, information in the papers must be elaborated and exposed so that the experiments can be repeated, and the analyses and conclusions, on which the results are based, can be checked), b) preliminary reports (includes scientific results whose character requires urgent publication, but does not have to allow checking and repeating of certain results), c) review article (represents a complete review of a certain problem on the basis of already published material that is collected, analyzed and commented in the review), d) professional article (represents a useful contribution from the field of the profession whose problem is not related to the original research and is primarily related to the review or play in the light of known research in order to spread knowledge and adaptation of original research needed by science and practice). The categorization of submitted manuscripts is done by the editorial board of the journal, primarily based on the evaluation of the reviewers.

Technical preparations. The manuscript is prepared on a PC in MS Office Word or similar text editor. The page format is A4 with all margins size 2.5 cm. Use font Times New Roman, size

obostrano ravnanje ("justify"), pasus 1.27 cm uvučen ("tabs"). U čitavom rukopisu koristiti jednobrazan stil, za razdvajanje i isticanje sadržaja koristiti se samo velika slova i/ili numeraciju bez korišćenja stilova kao što su "Bold", "Underline", "Italic". Pridržavati se pravila kucanja, iza znaka interpunkcije ostaviti jedno prazno mesto, a za veće praznine koristiti tabulator. U tabelama koristiti samo mrežu („grid“) bez upotrebe isprekidanih, punih ili duplih linija. Slike (fotografije i grafikoni) se pripremaju u odgovarajućem aplikativnom softveru (npr. MS Office Excell ili Adobe Photoshop), u crno-beljoj varijanti („grayscale“), u rezoluciji 300 dpi i konvertuju u format jpg, tiff ili bmp.

Struktura rukopisa. Podneti rukopis treba da bude pripremljen i strukturisan prema uputstvima Međunarodnog komiteta urednika medicinskih časopisa ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") a prema poslednjoj verziji uputstva objavljenoj na internet stranici [www.icmje.org](http://www.icmje.org). Opšta struktura originalnog rukopisa sastoji se iz sledećih delova: naslovna stranica, sažetak, uvod, metod, rezultati, diskusija, izjava o konfliktu interesa sa ili bez izjave zahvalnosti, literatura, tabele, slike, legende za slike i spisak skraćenica. Struktura ostalih radova prilagodjava se vrsti sadržaja. Maksimalni ukupni obim rukopisa orijentaciono treba da bude sledeći: originalni rad 12-15 strana, pregledni članak 15-20 strana, stručni članak 10-12 strana, rad iz istorije medicine 8-10 strana, predhodno saopštenje 6-8 strana, izveštaj i novosti 2-4 strane, prikaz knjige i pismo uredniku 1-2 strane.

**NASLOV.** Naslovna stranica sadrži naslov rada, imena autora, institucije autora, kontakt adresa autora za korespondenciju, kratki naslov, broj reči, broj tabela i slika.

**APSTRAKT.** Sažetak treba da je strukturisan (cilj, metod, rezultati, zaključak), sadrži do 250 reči i najmanje 5 ključnih reči prema MESH odrednicama.

Za rukopise napisane na srpskom jeziku naslovnu stranicu i sažetak dostaviti i na engleskom jeziku.

**UVOD.** U uvodu originalnih radova naznačiti značaj problema koji se ispituje, teorijske osnove na kojima je zasnovano istraživanje i ciljeve studije.

**METOD.** U delu ispitani i metod/materijal i metod opisati opšti dizajn istraživanja, mesto i vreme istraživanja, studijsku populaciju/uzorak, načine objektivizacije praćenih ishoda i tehničke informacije, etičke aspekte i statističku analizu.

**REZULTATI.** Rezultate strukturisati shodno logičnom toku istraživanja. Navesti najznačajnije karakteristike studijske populacije ili uzorka, priložiti precizne i što detaljnije podatke sa merama centralne tendencije (aritmetička sredina, mod, medijana) i varijabiliteta (standardna devijacija, standardna greška, interval poverenja), shodno njihovom tipu i prirodi. U rezultatima ne ponavljati podatke koji su već prezentovani u priložima (tabele i slike).

**DISKUSIJA.** U delu diskusija prezentovati najznačajnije zaključke studije u svetlu dosadašnjih saznanja, naznačiti moguća metodološka i druga ograničenja i dati završni zaključak uzimajući u obzir uži i širi naučno-stručni okvir.

**LITERATURA.** Vrsta i broj referenci se prilagođavaju tipu

12 ("points"), with Serbian Latin or English keyboard language, double space, justify, tabs (size) 1.27 cm. In the entire manuscript use the same style, for the separation and the display of content use only capital letters and / or numbering without using styles such as "Bold", "Underline", "Italic". Stick to the rules of typing, after the punctuation mark leave a space, and for larger gaps use the tab. In the tables use only use the web ("grid") without the use of punctuated, full or double lines. Images (photos and charts) are prepared in the appropriate applicative software (e.g. MS Office Excel, or Adobe Photoshop), in black and white versions ("grayscale"), resolution of 300 dpi and converted to JPG, TIFF or BMP.

The structure of the manuscript. Submitted manuscript should be prepared and structured according to the guidelines of the International Committee of Medical Journal editors ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") according to the latest version of the instructions published on the website [www.icmje.org](http://www.icmje.org). The general structure of the original manuscripts consists of the following components: title page, abstract, introduction, method, results, discussion, statements about the conflict of interest with or without a statement of acknowledgement, bibliography, tables, figures, figure legends and a list of abbreviations. The structure of the other papers is tailored to the type of content. The maximum total volume of manuscripts should be approximately as follows: the original work of 12-15 pages, review article 15-20 pages, professional papers 10-12 pages, the work history of medicine from 8-10 pages, previous statements 6-8 pages, reports and news 2-4 pages, book reviews and letters to the editor 1-2 pages.

**TITLE.** Home page contains the title of the paper, author names, institutions of the authors, contact address for correspondence author, a short title, word count, a number of tables and images.

**ABSTRACT.** Abstract should be structured (objective, method, results and conclusion), contains up to 250 words and at least 5 keywords according to the MESH headings. For the manuscripts written in Serbian language title page and abstract should be submitted also in English.

**INTRODUCTION.** In the introduction of the original papers indicate the importance of the problems that are examined, the theoretical foundations on which the research and study goals are based.

**METHOD.** In subjects and methods / materials and methods describe the general design of the research, place and time of the research, study population / sample, ways of objectively tracked outcomes and technical information, ethical aspects and statistical analysis.

**RESULTS.** Structure the results according to the logical course of the research. Indicate the most important characteristics of the study population or sample, submit accurate and detailed information with the measures of the central tendency (arithmetic mean, mode, median) and variability (standard deviation, standard error, confidence interval), according to their type and nature. In the results do not repeat information already presented in the attachments (tables and figures).

**DISCUSSION.** In the discussion part present the most important conclusions of the study in the light of previous findings, indicate possible methodological and other limitations and give a final conclusion, taking into account a narrower and broader scientific framework.

i strukturi rukopisa. Uopšte uzev, treba da se koristi najmanji mogući broj citata a prednost u navodjenju treba da imaju radovi publikovani u celini, po mogućstvu u što renomiranijim časopisima sa recenzijom. Knjige, monografije i sadržaje publikovane na internetu koristiti izuzetno. Ukoliko nije neophodno izbegavati navodjenje radova u štampi („in press“), radova publikovanih u sažetoj formi („abstracts“), nepublikovane rezultate („unpublished observations“), informacije ličnih kontakata („personal communication“). U tekstu, literatura se citira arapskim bojovima u superskriptu, iza znaka interpunkcije, prema redosledu pojavljivanja. U spisku literature reference se označavaju odgovarajućim brojevima i sortiraju u rastućem redosledu. Navodi se do šest autora a ukoliko ih je više onda se navode prva tri uz dodatak „et al.“ ili „i ost.“. Reference se navode na srpskom ili engleskom jeziku, a u ostalim slučajevima (sem citata na grčkom i latinskom) naslovi se prevode na engleski, sa naznakom izvornog jezika u uglastoj zagradi. Nazive časopisa navoditi u skraćenoj formi prema MEDLINE bazi podataka. Literaturu navoditi na osnovu sledećih primera:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

Za ostale tipove referenci konsultovati skorašnje sveske PONS Medicinskog časopisa ili odgovarajuće preporuke Nacionalne biblioteke za medicinu (NLM).

**PRILOZI.** Tabele i slike citirati u tekstu na odgovarajućem mestu u zagradi i podneti ih i numerisati na odgovarajući način arapskim brojevima, prema redosledu pojavljivanja. Iznad tabele postaviti naslov a ispod dodatne informacije korišćenjem simbola po sledećem redosledu: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡. Legende za slike treba da se dostave na posebnoj stranici. Za mere treba da se koristi Međunarodni sistem jedinica ("International System of Units"-SI) a u posebnim slučajevima alternativne jedinice shodno naučnoj disciplini i oblasti.

Reprint. Autori besplatno dobijaju po 10 primeraka reprinted publikovanog rada. U ostalim slučajevima, autori i druga zainteresovana lica treba da kontaktiraju izdavača putem adrese uredništva.

Napomena. Uredjivanje naučno-stručnih sadržaja časopisa je potpuno nezavisno. Odgovornost za tačnost prezentovanih informacija i originalnost autorskih sadržaja u sopstvenim radovima snose sami autori. Sva autorska prava publikovanih sadržaja preuzima vlasnik časopisa. Uz citiranje izvora, dozvoljeno je nekomercijalno korišćenje publikovanih sadržaja na fer način u naučno-stručne svrhe i to: edukacije, istraživanja, kritike i pregleda. Vlasnik, izdavači i saradnici PONS Medicinskog časopisa odriču svaku odgovornost za bilo kakvu štetu koja može da nastane korišćenjem bilo koje informacije publikovane u časopisu.

**REFERENCES.** The type and number of references are adapted to the type and structure of the manuscript. Generally, you should use the smallest possible number of citations and give priority to works published in extenso, preferably in the most ranked, reviewed journals. Books, monographs and Internet-published contents use in exceptional cases. If it is not necessary, avoid specifying the works in press, papers published in very concisely ("abstracts"), unpublished results (unpublished observations), personal contact information ("personal communication"). In the text, literature is cited in Arab numerals in superscript, after punctuation marks, in order of appearance. In the bibliography list, the references are marked with appropriate numbers and sorted in ascending order. Cite up to six authors and if there are more of them the first three are placed with the addition of "et al." or "I ost.". References are listed in Serbian or English, and in other cases (except for quotations in Greek and Latin) titles are translated into English, indicating the original language in square brackets. Cite names of journals in the shortened form according to the MEDLINE database. References lead to the following examples:

o Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361(12): 1139-51.

o McPhee SJ, Papadakis M. Current medical diagnosis and treatment 2009. 48th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008.

o Mark DB. Decision making in clinical medicine. In: Fauci SA, Eugene Braunwald E, Kasper DL, et al., eds. *Harrison's principles of internal medicine*, 17th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2008: 16-23.

For other types of references, consult recent issue of PONS Medical Journal or the relevant recommendations of the National Library of Medicine (NLM).

**ATTACHMENTS.** Tables and figures should be cited in the text in appropriate place in brackets and apply them appropriately numbered in Arabic numbers, in order of appearance. Above a table place a title and below an additional information using the symbols in the following order: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡. Legends of the images should be submitted at a separate page. The measures should be used for the International System of Units (International System of Units-SI) in special cases, alternative units according to scientific discipline and field.

Reprint. Authors receive 10 free reprints copies of the published work. In other cases, authors and other interested parties should contact the publisher via the editorial office.

Additional Notes. Editorial management of the professional and scientific journal content is completely independent. Responsibility for the accuracy of the presented information and original copyright content in their own works bear the authors themselves. All copyrights of the published contents are taken over by the owner of the journal. With the citation of sources, non-commercial fair use for scientific and technical purposes is allowed: education, research, criticism and review. The owner, publishers and associates of PONS Medical Journal disclaim any responsibility for any damage that may occur using any information published in the journal.

CIP - Katalogizacija u publikaciji  
Narodna biblioteka Srbije, Beograd,  
UDK 61

ISSN 1820-2411  
COBISS.SR/ID 115713804

Izlazi tromesečno, nulti broj izašao 3. Juna 2004.  
Published quarterly, the no.0 came 3rd June 2004.

Tiraž 200 primeraka

---





ZAVOD ZA JAVNO ZDRAVLJE ČUPRIJA  
"POMORAVLJE", u ČUPRIJI  
[www.zzjcuprija.com](http://www.zzjcuprija.com)



PODRUŽNICA SRPSKOG  
LEKARSKOG DRUŠTVA  
ČUPRIJA



DRUŠTVO ZA NEURNAUKE  
"SOZERCANJE IZ ŠUMADIJE"  
KRAJUJEVAC



MEDICINSKI ČASOPIS  
**PONS**  
MEDICAL JOURNAL

[WWW.PONSJOURNAL.INFO](http://WWW.PONSJOURNAL.INFO)