

# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

## ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
HYGEAMQUE AC PANACEAM IURO DEOSQUE  
OMNES ITEMQUE DEAS TESTES FACIO ME  
HOC IUSIURANDUM ET HANC CONTESTA-  
TIONEM PRO VERIBUS ET IUDICIO MEO INTE-  
GRE SERVATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM, HIGI-  
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA  
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ČU OVU  
ZAKLETVU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM  
MOĆIMA I SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI  
OČUVATI...

**INDEXED IN BIOMEDICINA SERBICA \* INDEXED IN SCINDEKS BETA \* COBISS-SR-ID 8421890 \* ISSN 0352-4825**

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

Saša Grgov  
Zoran Anđelković  
Dragoslav Aleksić  
Miomir Prokopović

Uređivački odbor:

Dragan Stanković,  
Dragan Jovanović,  
Radimir Mitić,  
Jasmina Zdravković,  
Srđan Matić,  
Đorđe Cekić,  
Irena Ignjatović,  
Suzana B. Mitić,  
Vidica Popović-Cakić,  
Marija Davidović,  
Svetislav Krstić,  
Zoran Janković,  
Sekula Mitić,  
Zoran Tomić,  
Miodrag Damjanović,  
Vladimir Marković.

Redakcijski kolegijum:

Dragan Krasić (Niš)  
Dragan Zdravković (Beograd)  
Slobodan Obradović (Kragujevac)  
Dušan Jovanović (Novi Sad)  
Dušan Mitrović (Beograd)  
Milan Višnjic (Niš)  
Milenko Uglješić (Beograd)  
Stojanka Arsić (Niš)  
Milorad Mitković (Niš)  
Biljana Đorđević (Niš)  
Radmilo Janković (Niš)  
Sanja Mitrović (Beograd)  
Stojan Radić (Niš)  
Tomislav Jovanović (Pristina)  
Desimir Mladenović (Niš)  
Željko Miković (Beograd)  
Jovica Hadži-Đokić (Beograd)  
Sanja Milenković (Zemun)  
Jovan Nedović (Niš)  
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)  
Boris Kamenov (Niš)  
Svetozar Krstić (Beograd)  
Svetozar Damjanović (Beograd)  
Vlada Kostić (Beograd)  
Ivan Stefanović (Niš)

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Lektori:

Julijana Konić - srpski jezik  
Milica Dosev - engleski jezik

Tehnički sekretar:

Slavica Stamenković

Štampa: SVEN - Niš  
Tiraž: 300 + 200 CD

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
štampan je 4. februara 1984. godine

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs

žiro-račun: 160-18335-70, Banca Intesa - SLD Leskovac



# SADRŽAJ CONTENTS

## ORIGINALNI RADOVI

### ORIGINAL ARTICLES

#### 1. Karcinom merkelovih ćelija - prikaz slučaja

Merkel's cells carcinoma - a case report

*D. Sapundžić, G. Stanojević, M. Pavlović*

#### 5. Trombocitima bogata plazma korišćena u terapijskoj proceduri dermoabrazije - prikaz slučaja

Platelet-rich Plasma used in dermal abrasions therapy: case report

*D. Krasić, A. Stevanović, P. Radović,  
S. Krasić, A. Ćosić, D. Stanković*

#### 9. Metabolički sindrom

Metabolic syndrome

*G. Dolić*

#### 12. Dipitrenova kontraktura - naša iskustva

Dupuytren's contracture - Our experiences

*Z. Todorović, B. Jovanović, G. Stoiljković*

#### 16. Komorbiditet poremećaja ishrane i opsesivno-kompulzivne bolesti- prikaz slučaja

Comorbidity of eating disorders and obsessive-compulsive disease - a case report

*D. Krasić, O. Milojković, J. Kostić*

#### 20. Narkomanija bolest savremenog društva - od negacije do afirmacije

Drug addiction disease of modern society - to the affirmation of negation

*T. Jovanović*

## ODABRANE TEME

### SELECTED TOPICS

#### 23. Epidemiološke karakteristike hroničnog hepatitisa C

Epidemiological characteristics of chronic hepatitis C

*E. Lukač Radončić*

## Uputstvo autorima

Instructions to authors

---



## ORIGINALNI RADOVI

## KARCINOM MERKELOVIH ĆELIJA - prikaz slučaja

Dragan Sapundžić<sup>1</sup>, G. Stanojević<sup>2</sup>, M. Pavlović<sup>2</sup><sup>1</sup> Onkološko odeljenje, Internistička služba, Opšta bolnica Leskovac<sup>2</sup> Služba za patologiju, Opšta bolnica Leskovac

## SAŽETAK

Karcinom Merkelovih ćelija je redak neuroendokrini tumor kože koji odlikuje agresivan rast i pojava regionalnih metastaza. Javlja se uglavnom kod starijih osoba.

Prikaz bolesnice koja je imuno kompromitovana mielo-proliferativnom bolešću CLL po RAI II klinički stadijum, kod koje je od prvih simptoma do hirurški inkurabilne bolesti proteklo 16 meseci. Od prve operacije do recidiva proteklo je sedam meseci da bi do pojave metastaza u lnn, od prvog recidiva proteklo mesec dana, a do hirurški inkurabilne bolesti četiri meseca od prvog recidiva.

Zaključak. Ovaj slučaj potvrđuje agresivan rast ovog tumora koji je sklon recidivima, uz kompleksnu patohistološku dijagnostiku, izuzetno nepovoljan tok bolesti uprkos preduzetim merama lečenja.

Gljučne reči: karcinomi, merkelove ćelije, neuroendokrini tumori, imunohistohemija, prognoza, lečenje

## Uvod

Karcinom Merkelovih ćelija javlja se kao primarni tumor kože u područjima koje su izložene uticaju sunca, razvijaju se iz istoimenih ćelija bazalnog sloja epiderma, koje pokrivaju nervne završetke i dermalne papile. Merkelove ćelije u kompleksu sa neuronom, predstavljaju prve receptore za dodir.<sup>1,4</sup>

Karcinom Merkelovih ćelija (KMC) javlja se izuzetno retko, ali zbog svojih karakteristika svrstava se u najmalignije. Javlja se kod pripadnika bele rase posle 50. godine života. Zastupljenost po polovima je podjednaka, sam tumor se retko javlja, 1.500 novih slučajeva u SAD godišnje u odnosu na 60.000 novih slučajeva melanoma i preko 1 milion nemelanomskih cancera kože (incidenca 0.23/100.000). U poslednjih 15 godina uočeno je povećanje incidence.<sup>5</sup> Osim na koži, javlja se izuzetno retko u drugim organima.<sup>1,2,6,9</sup>

Adresa autora: **Dr Dragan Sapundžić**, spec. internista, Onkološko odeljenje, Internistička služba, Opšta bolnica Leskovac, E-mail: [sapun@sbb.rs](mailto:sapun@sbb.rs)

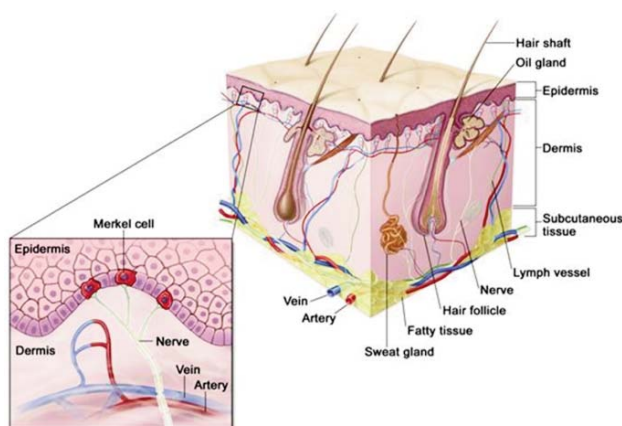
## SUMMARY

Merkel's cells carcinoma is a rare neuroendocrine tumor of the skin characterized by aggressive growth and the emergence of regional metastases. It occurs mainly in the elderly.

There is a case report of a patient who has been immune compromised by myeloproliferative disease CLL according to RAI II clinical stage. 16 months passed from the first symptom of the disease to surgically incurable disease. Seven months passed from the first surgery to recurrence and to the appearance of metastases in lnn, a month passed after the first relapse and to surgically incurable disease four months from the first relapse.

Conclusion. This case confirms the aggressive growth of the tumor, which is prone to relapses, with complex pathologic diagnostics, extremely bad prognosis despite the undertaken treatment measures.

Key words: carcinoma, Merkel's cells, neuroendocrine tumors, immunohistohemija, prognosis, treatment.



Slika 1. Histološki prikaz normalnih ćelija

KMC je ponekad udružen sa planocelularnim, basocelularnim karcinomom, keratozom ili limfoproliferativnim oboljenjem. Rastu brzo, intrakutano, kao plavičasto-crvene lezije sa neštećenim epitelom koje zavisno od vaskularizacije i trajanja, mogu biti sjajne, sedefasto izmenjene. Ponekad se javljaju satelitske čvoraste promene. S obzirom na to da se retko javlja i da je u početku bolesti dugo ograničen, diferencijalno dijagnostički pojava ove vrste tumora ostaje dugo neprepoznata.

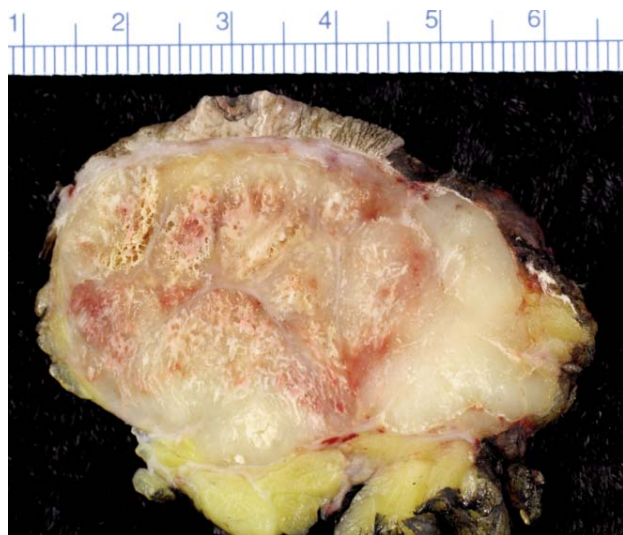


**Slika 2.** Markoskopski izgled tumora na podlaktici

Najčešći razlog javljanja obolelog je tek pri pojavi uvećanih limfnih čvorova.

Patohistološka analiza je kompleksna. Najveći problem predstavlja histološka diferencijacija sitnih ćelija KMC zbog njegove sličnosti sa mikrocelularnim karcinomom pluća.

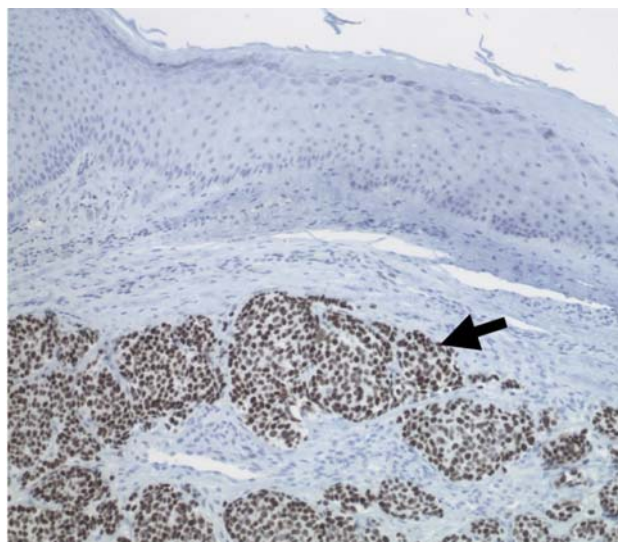
Danas se koristi više imunohistohemijskih bojenja: citokeratin 20, keratin male molekulske težine, epitelni membranski antigen, neuron specifična enalaza, neurofilamenti, S100 protein, boje srebra.



**Slika 3.** Postoperativni preparat

Metastaze u regionalnim limfaticima javljaju se rano i to kod 30-40% bolesnika u prvoj godini bolesti, a u drugoj kod 50% bolesnika.<sup>1,2,4,10</sup>

U literaturi najčešće se navode metastaze u plućima, jetri i kostima, a ređe u bubrezima, nadbubregu...

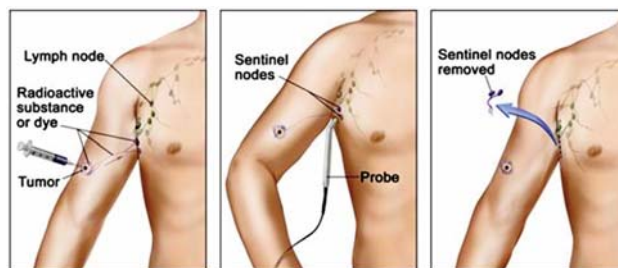


**Slika 4.** Mikroskopski izgled (HE)

Bolest klinički prolazi kroz tri stadijuma:  
 prvi stadijum - primarni tumor  
 drugi stadijum - lokalne regionalne metastaze  
 treći stadijum - udaljene metastaze.

Protokol lečenja nije standardizovan. Zahtevaju ranu i radikalnu hiruršku intervenciju, sa zahvatanjem 2-3 cm okolnog zdravog tkiva. Hirurško lečenje je indikovano u prvom i drugom stadijumu bolesti. U nekim institucijama se primenjuje Mohsova mikrografska hirurgija radi intraoperativne provere radikalnosti operativnog zahvata.<sup>4,15,16</sup>

Posebna pažnja posvećuje se određivanju straharećeg nodusa-sentinel.



**Slika:** Sentinel limfni čvor biopsije kože

Ubacivanje radioaktivne supstance i/ili bojenjem etilen plave boje blizu tumora/prva slika. Na srednjoj slici merenjem radiaktivnosti ili opažanjem boje detektuje se promena. Na zadnjoj slici sentinel nodus je prva limfna žlezda koja je preuzela materijal, uklanja se i proverava na tumorske ćelije.



Od onkološke specifične terapije primenjuje se zračna terapija, a kad su prisutne udaljene metastaze i hemioterapija, ali bez značajnijeg uspeha.

### Prikaz bolesnika

U radu je dat prikaz pacijentkinje kod koje je dijagnostikovana Leucaemia lymphocytica chronica u II kliničkom stadijumu po RAI, novembra 2008. godine i ovaj neuroendokrini tumor visokog malignog potencijala dijagnostikovana 2011. godine.

Bolesnica u 59. godini života operisana je decembra 2011. godine, kao eksciziona biopsia promene leve nadlaktice. Početak bolesti se vezuje za avgust 2011. godine pojavom crvenila poput ujeda insekta na zadnjoj strani leve nadlaktice, koja se uvećavala i postala tvrda. Javila se lekaru novembra 2011. godine, kada je promena dostigla veličinu lešnika.

Ph nalaz Službe za patologiju u Leskovcu, br. 29797-29804/11 od kraja decembra 2011. godine: „Radi se o malignom tumorskom procesu visokog stepena dediferentovanosti, sa brojnim patološkim mitotskim figurama-mitozama, sa organoidnim rasporedom ćelija, vrlo često u obliku gnezda, ponegde trabekularnog izgleda, najvećim delom sastavljenih od malih plavičastih ćelija, što bi sve moglo da odgovara sitnoćelijskom neuroendokrinom carcinomu (bilo primarnom u koži-karcinom merkelovih ćelija ili metastazi sitnoćelijskog neuroendokrinog karcinoma iz nekog od unutrašnjih organa). Da bi se postavila definitivna dijagnoza neophodna je imunohistohemija“.

Potvrda nalaza Merkel cell carcinoma cutis urađena je na Institutu za patologiju u Nišu januara 2012. godine. Tumorske ćelije su bile pozitivne na CK20 i synaptofizin, negativne na TTF1 i LCA. Tumorske ćelije prisutne na donjoj ivici hirurškog reza.

Konzilijum, 31. 1. 2012. godine, donosi odluku o reexcisiji promene.

Na Klinici za plastičnu hirurgiju u Nišu, 28. 2. 2012. godine, urađeno operativno lečenje rest tumora, ph nalaz merkel cel carcinoma.

Konzilijum, 3. 7. 2012. godine, verifikuje Recidivus localis, te upućuje bolesnicu na Kliniku za plastičnu hirurgiju Niš radi operativnog lečenja u OETA.

Operisana je 17. 7. 2012. godine - Operatio radicalis. AT cutis sec Thiersch.

Ph 30. 8. 2012. godine, Merckell cell carcinoma cutis recidivans: masivne nekroze, masivni polimorfizam, visoka mitotska aktivnost, infiltracija derma i hipoderma.

Hospitalizovana je na Klinici za plastičnu hirurgiju 29. 8. 2012. godine pod dijagnozom st post op, recidivus localis, Lymphnodomegalia axillae sin - Op/3. 9. 2012. dissectio axillae sin, Exscisio recidivi. ph ponovo verifikovao Merckell ca cutis.

Konzilijum 30. 10. 2012. godine zbog pojave novog recidiva i pojave uvećanih limfnih žlezdi (Igl) na vratu indikuje ponovno operativno lečenje na Klinici za plastičnu hirurgiju Niš.

Na HK Niš urađena redukcija tumorske mase i biopsija uvećanog Igl leve starne vrata. Ph nalaz, 15. 10. 2012. godine, u svih osam Igl nađene metastaze Merckell cell carcinoma.

Na plastičnoj hirurgiji u Nišu, 20. 11. 2012. godine, urađena resekcija lokalnog recidiva leve nadlaktice i biopsija limfnog nodusa sa leve strane vrata sa pozitivnom Ph verifikacijom.

Konzilijum u Nišu, 18. 12. 2012. godine, zbog dalje progresije određuje sistemsku hemioterapiju stacionarno na Klinici za onkologiju Knez Selo, gde je bolesnica primila dva ciklusa po EP režimu (VP 16 100mg/m<sup>2</sup> D1-D3, +CDDP 80mg/m<sup>2</sup>).

Bolesnica trenutno završava IV ciklus na Odeljenju za onkologiju Leskovac, gde je stanje bolesti ocenjeno kao SD. Performans status trenutno ECOG 1, KI 80.

Leva ruka u celini u otoku, bolna. Prisutan postoperativni defekt na zadnjoj strani nadlaktice. Jetra i slezina se ne palpaju. Vratna limfadenopatija obostrano submandibularno do 10 mm, supraklavikularno do 15 mm, aksilarno, s obzirom na ograničenu pokretljivost leve ruke do 30 stepeni, ne može se adekvatno palpirati aksilarna jama. U laboratorijskim analizama do-

minira limfocitoza 80%; leukocitoza 37. Pored specifičnih onkoloških terapija i prisutnih jakih bolova uključeno u terapiju bola i tbl Yurnista 40 mg/24 sata + sol Oramorph 30 mg/4 sata, kod proboja bola.

### Zaključak

Dat je prikaz bolesnice koja je imuno kompromitovana mieloproliferativnom bolešću CLL po RAI II klinički stadijum, kod koje je od prvih simptoma do hirurški inkurabilne bolesti proteklo 16 meseci. Od prve operacije do recidiva proteklo je sedam meseci, i da bi do pojave metastaza u limfnim nodusima od prvog recidiva proteklo mesec, a do hirurški inkurabilne bolesti četiri meseca od prvog recidiva. Trenutno je završila IV th ciklus po EP režimu sa indexom toksičnosti I stepena, a i pored primenjene analgetske terapije bol se kreće na VAS oko 5.

### Literatura

1. Bogdanović Z. Cutaneous neuroendocrine carcinoma. In: Karadaglić Đ, editor. *Dermatology*. 1st ed. Beograd: Vojnoizdavački zavod; 2000. p. 869. (Serbian)
2. Papel DI, editor. *Facial, plastic and reconstructive surgery*. 2nd ed. New York; Thieme; 2002.
3. Robbins S, Cotran RS, Kumar V, editors. *Pathologic basis of disease*. Zagreb: Skolska knjiga; 1992. (Croatian)
4. Nguyen BD, McCullough AE. Imaging of Merkel cell carcinoma. *Radiographics* 2002; 22(2): 367-76
5. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. *J Surg Oncol* 2005; 89(1): 1-4.
6. Suarez C, Rodrigo JP, Ferlito A, Devaney KO, Rinaldo A. Merkel cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncol* 2004; 40(8): 773-9.
7. Boyse K, Foley EH, Bradley V, Scarborough D. Merkel cell carcinoma: a case report with treatment summary and updates. *Cutis* 2004; 74(6): 350-6.
8. Pandey U, Naraynan M, Karnik U, Sinha B. Carcinoma metastasis to unexpected synchronous lymphoproliferative disorder: report of three cases and review of literature. *J Clin Pathol* 2003; 56(12): 970-1.
9. Gollaro R, Weber R, Kosty MP, Greenway HT, Masullo V, Humberson C. Merkel cell carcinoma: review of 22 cases with surgical, pathologic and therapeutic considerations. *Cancer* 2000; 88(8): 1842-51.
10. Meier G, Waldherr C, Herrmann R, Maecke H, Mueller-Brand J, Pless M. Successful targeted radiotherapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC in a patient with Merkel cell carcinoma. A Case Report. *Oncology* 2004; 66(2): 160-3.
11. Feng, H.; Shuda, M.; Chang, Y.; Moore, P. S. (2008). "Clonal Integration of a Polyomavirus in Human Merkel Cell Carcinoma". *Science* 319 (5866): 1096-100. doi:10.1126/science. 1152586. PMC 2740911. PMID 18202256.
12. Rapini, Ronald P.; Bologna, Jean L.; Jorizzo, Joseph L. (2007). *Dermatology: 2-Volume Set*. St. Louis: Mosby. ISBN 1-4160-2999-0.
13. Shuda M, Feng H, Kwun HJ, Rosen ST, Gioerup O, Moore PS. et al. T antigen mutations are a human tumor-specific signature for Merkel cell polyomavirus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105(42): 16272-7.
14. Houben R, Shuda M, VVeinkam R, Schrama D, Feng H, Chang Y, et al. Merkel cell polyomavirus infected Merkel cell carcinoma cells require expression of viral T antigens. *J Virol*. 2010; 84(14): 7064-72.
15. Shuda M, Kwun HJ, Feng H, Chang Y, Moore PS. Human Merkel cell polyomavirus small T antigen is an oncoprotein targeting the 4E-BP1 translation regulator. *J Clin Invest*. 2011; 121(9): 3623-34.
16. Schrama D, Ugurel S, Becker JC. Merkel cell carcinoma: recent insights and new treatment options. *Curr Opin Oncol* 2012; 24:141-9.
17. Allen PJ, Bowne WB, Jagues DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG (2005). "Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution". *J. Clin. Oncol*. 23(10): 2300-doi:10.1200/JCO. 2005. 02. 329. PMID 15800320.
18. Deneve JL, Messina JL, Marzban SS et al. Merkel Cell Carcinoma of Unknown Primary Origin. *Ann Surg Oncol* 2012 Jan 21.
19. "New virus linked to rare but lethal skin cancer". *The Age*. Retrieved 2008-02-26.
20. Hodgson NC (2005). "Merkel cell carcinoma: changing incidence trends". *J Surg Oncol* 89(1): 1-4. doi:10.1002/jso.20167. PMID 15611998.
21. Gupta SG, Wang LC, Penas PF, Gellenthin M, Lee SJ, Nghiem P (2006). "Sentinel lymph node biopsy for evaluation and treatment of patients with Merkel cell carcinoma: The Dana-Farber experience and meta-analysis of the literature". *Arch Dermatol* 142 (6): 685-90.doi:10.1001/archderm. 142.6.685. PMID 16785370.



# TROMBOCITIMA BOGATA PLAZMA KORIŠĆENA U TERAPIJSKOJ PROCEDURI DERMOABRAZIJE - prikaz slučaja

Dragan Krasić<sup>1</sup>, A. Stevanović<sup>2</sup>, P. Radović<sup>1</sup>, S. Krasić<sup>3</sup>, A. Ćosić<sup>1</sup>, D. Stanković<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Klinika za stomatologiju, Maksilofacijalna hirurgija, Medicinski fakultet Niš,

<sup>2</sup> Klinika za stomatologiju, Maksilofacijalna hirurgija Niš, <sup>3</sup> student, Medicinski fakultet Beograd

<sup>4</sup> Odsek za maksilofacijalnu hirurgiju, Opšta bolnica Leskovac

## SAŽETAK

Uvod: Nedavna inovacija u regenerativnoj terapiji je trombocitima bogata plazma (TBP), autologni proizvod koji potiče iz cele krvi kroz proces centrifugiranja gradijente gustine. TBP terapija je novi način lečenja rana, poboljšava zarastanje kostiju i lečenje kožnih abrazija. U ovoj studiji, slučaj dermalne abrazije posle TBP terapije, kao i TBP efekti na obnavljane tkiva su predstavljeni i diskutovani.

Materijal i metod: 23 godina star muškarac se javio na odeljenje Maksilofacijalne hirurgije 18. februara 2010. Istorijski bolesni pacijenta nije pokazala značajnu prethodnu hospitalizaciju ili hirurške intervencije. Dermalna abrazija, izazvana tetovažom, se nalazila na levoj strani vrata. Klinička ispitivanja su izvršena. Njegova krv je bila izvučena i nakon pravljena TBP gela na Institutu za transfuziologiju u Nišu, bio je tretiran ovim autolognim proizvodom na jednoj trećini njegove tetovaže.

Rezultati: Nakon lečenja TBP gelom, tretirana oblast je pokazala značajno poboljšanje u regeneraciju kože i stvaranju epiderma. Rezultati su pokazali da trombocitima bogata plazma može da podstakne značajnu regeneraciju dermalne abrazije kože, bez upotrebe bilo kakvih dodatnih metoda, kao što je HBO komora.

Zaključak: TBP je novi metod koji se koristi u mnogim oblastima medicine i stomatologije, koji se primenjuju ne samo za popravke kostiju i operacije, već i kod rana i ogrebotina koje se ne mogu lečiti na bilo koji drugi uobičajeni način. On služi za čuvanje mnogih faktora rasta, posebno PGDF i TGF-beta, čiji mehanizmi još nisu sasvim shvaćeni, ali nam pružaju osnovu za dalja ispitivanja i primenu u različitim procedurama.

Cljučne reči: regenerativna terapija, trombocitima bogata plazma, faktor rasta, termoabrazija

## Introduction

While searching for new and best methods and materials in tissue healing, many times we reach for the synthetic products, but sometimes our understanding of processes in human body can provide us with perfect solutions for natural healing agents. Platelet Rich Plasma (PRP) represents autologous concentration of human pla-

## SUMMARY

Introduction: A recent innovation in regenerative therapy is platelet-rich plasma (PRP), an autologous product derived from whole blood through the process of gradient density centrifugation. PRP therapy is new way of treating wounds, improving bone healing, and healing skin abrasions. In this study, case of dermal abrasion after PRP therapy as well as PRP effects on tissue repairment are presented and discussed.

Materials and Methods: A 23 year old male referred himself to department of Maxillofacial surgery on 18(th) February 2010. Patient medical history showed no significant previous hospitalization or surgical interventions. He was presented with dermal abrasion on left side of his neck, caused by tattoo. Clinical examinations were performed. His blood was drawn and after making PRP gel on Transfusiology Institute in Nis, he was treated with this autologous product in one third of his tattoo.

Results: After treatment with PRP gel, treated area showed significant improvement in skin regeneration and epidermal creation. Results showed that platelet-rich plasma was able to induce a significant regeneration of dermal abrasion on skin without using any additional methods, such as HBO chamber.

Conclusion: PRP is a new method used in many areas of medicine and dentistry, being applied not only for bone repairment and augmentation, but also on wounds and abrasions that can not be treated in any other common way. It is storage of many growth factors, especially PGDF and TGF-beta, which mechanisms are still not quite understood but provide us foundation for further examination and application in various procedures.

Key words: regenerative therapy, platelet-rich plasma (PRP), growth factors, thermoabrasion

telet in a small volume of plasma that, unlike the fibrin glue and other platelet-poor tissue materials is used mainly for sealing, have significant impact on faster tissue regeneration.<sup>1,2</sup>

Having concentrate of growth factors present, PRP provides unique ability to enhance bone regeneration and promote wound healing.<sup>3</sup>

PRP was first represented in oral surgery community more than 20 years ago as an adjuvant in bone regeneration.

Adresa autora: Prof. dr sci Dragan Krasić, maksilofacijalna hirurgija, Klinika za Stomatologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet, Niš, Bulevar Z. Đjindića 52. E-mail: drkrasic@yahoo.com



Image 1. Autotransfusion prepared for separation

The authors of first paper on this subject thought that activation of the platelets within the gel and the resultant release of growth factors present provide enhanced wound healing.<sup>4,5</sup>

When proved that PRP combined with autogenous bone in mandibular defect resulted in significantly faster radiographic maturation and denser bone regeneration, PRP enjoyed a great increase in popularity in the oral and maxillofacial surgery community.<sup>6</sup>

**Materials and methods**

A 23 year old male referred himself to department of Maxillofacial surgery on 18 (th) of February 2010. for tattoo removal. Patient medical history showed no significant previous hospitalizations or surgical interventions. After thorough clinical inspection, dark pigment (tattoo) was spotted on left side on his neck, with borders between interior edge of sternocleidomastoideus muscle, posterior to front edge of trapezius muscle, cranial exceeded upper midline of neck, and caudal was present in clavicle level. Clinical examinations were performed, his blood was drawn and therapy plan was made. His blood was transferred to Transfusiology Institute in Nis where PRP gel was made.

After surgical procedure of pigment removal in upper third of the tattoo, he was presented with dermal abrasion and treated with this autologous blood product.



Image 2. Machines for separation

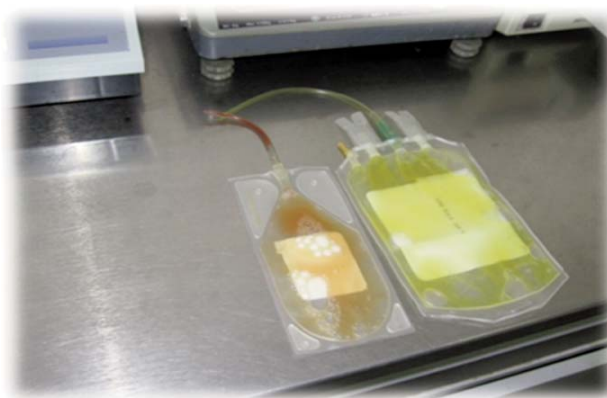


Image 3. PRP prepared two-component



Image 4. After surgical procedure



Image 5. A and B component of the PRP application

Making PRP gel was conducted on Transfusionology Institute. Drawn blood was first centrifuged 3000 rounds/minute for 15 minutes in order to separate RBC, plasma and buffy coat. Then, the bag was hooked on to machine that was dividing it in 3 different bags. Bag with buffy coat was hanged for another 2 hours to separate leukocytes from platelets and remaining plasma, after which remaining concentration of platelets and small amount of plasma (where platelets are 4 to 5 time increased over baseline platelet number) are placed in different bag and put in a machine that was preserving it during night. In the morning, this PRP was mixed with activating parts (Calcium, trombin) and placed in a syringe that was applied to dermoabrasive area in patient skin.



Image 6. PRP plasma applications

**Results**

After one treatment with PRP gel, treated area showed significant improvement in skin regeneration and epidermal creation. Results showed that platelet-rich plasma, especially present growth factors, were able to induce a significant regeneration of dermal abrasion on skin without using any additional methods.



Image 7. Final results

**Discussion**

As mentioned, Platelet-Rich Plasma therapy suffered great success after discovering impact that growth factors and protein in platelets have on tissue regeneration. First used as adjuvant in bone defect augmentation, PRP soon found its use in healing skin defects, tissue regeneration especially in cases where no other regenerative therapy was helping (diabetes mellitus wounds, persistent dermoabrasions, etc.).

Consisting of great platelet concentration in low plasma medium, PRP have 7 important growth factors: PDGF $\alpha$ , PDGF $\beta$ , PDGF $\gamma$ , TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2, vascular endothelial growth factor and epithelial growth factor.<sup>3,4,6</sup>

It also contains 3 proteins: fibrin, fibronectin and vitronectin that helps matrix formation and act as cell adhesion molecules. Normal clotting process is induced by bleeding, where hemostasis process induce degranulations of platelets, releasing growth factors and proteins which binds on surrounding tissue providing sealing and healing of hurt area.<sup>6</sup>

Using this knowledge in wound healing and bone repairment, we artificially create an environment where large concentration of platelets along with granulated growth factors and binding proteins are present in area we need to treat. Adding activating materials, calcium and thrombin, we start the clotting process that degranulate necessary factors and proteins which effects last for seven days. In this case, we had dermoabrasion caused by tattoo removal in one third of the tattoo, so we tried to enhance and speed up the wound healing process.<sup>2,3,5</sup>

The case showed us that growth factors released from platelets signal local mesenchymal and epithelial cells to migrate, divide, and increase synthesis of matrix and collagen that led to faster skin regeneration. Now we can say almost for sure that growth factors contained in PRP stimulate chemotaxis, metabolism, cell migration, proliferation and regeneration of damaged area in any part of the body, from bone defects to diabetic wounds.



### Conclusion

Platelet-Rich plasma therapy so far found its use in neurosurgery, oral and maxillofacial surgery, cosmetic surgery, urology, orthopedic surgery, cardiothoracic and general surgery. Nevertheless, PRP still represents new method of treating wide range of bone and skin defects, that relies on local delivery of a wide range of growth factors and proteins, mimicking and supporting physiologic wound healing and reparative tissue processes. The exact mechanisms of this healing process are still not entirely understood, but every research and new use in various procedures provides us with more information about body process complexity and ways that could help us in further treatment of our patients.

### References

1. Bonadio J, Smiley E, Patil P, Goldstein S: Localized, direct plasmid gene delivery in vivo: prolonged therapy results in reproducible tissue regeneration. *Nat Med* 1999, 5(7):753-759. PubMed Abstract | Publisher Full Text
2. Marx RE: Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62(4):489-496. PubMed Abstract | Publisher Full Text
3. Freymiller EG, Aghaloo TL: Platelet-rich plasma: ready or not? *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62(4):484-488. PubMed Abstract | Publisher Full Text
4. Graziani F, Ivanovski S, Cei S, Ducci F, Tonetti M, Gabriele M: The in vitro effect of different PRP concentrations on osteoblasts and fibroblasts. *Clinical oral implants research* 2006, 17(2):212-219. PubMed Abstract | Publisher Full Text
5. Nimni ME: Polypeptide growth factors: targeted delivery systems. *Biomaterials* 1997, 18(18):1201-1225. PubMed Abstract | Publisher Full Text
6. Issa J.P.M., Tioffi R., Mello A.S.S., Lopes R.A., Di Mateo M.A.S., Iyomasa L.L.: PRP – Apossibility in regenerative therapy. *Inter. J. Morphol.*, 25,(3): 587-590, 2007.

## METABOLIČKI SINDROM

Gordana Dolić

Služba opšte medicine, Centar za prevenciju, Savetovalište za ishranu, Dom zdravlja Leskovac

### SAŽETAK

Metabolički sindrom predstavlja stanje udruženih kliničkih i laboratorijskih nalaza, koji se sastoji od insulinske rezistencije, abdominalne gojaznosti, hipertenzije, dislipidemije, glikozne intolerancije ili DM tip 2, poremećaja fibrinolize i hiperurinemije.

Cilj rada je bio da se u grupi ljudi (4.959) različite uhranjenosti i različitog pola i godina izvrši analiza dobijenih rezultata: vrednosti krvnog pritiska, glikemije, holesterola, triglicerida i njihov rizik za ulazak u metabolički sindrom.

Materijal i metode: Retrospektivna analiza podataka iz preventivnih karti Centra za prevenciju Doma zdravlja Leskovac, u intervalu od 19. 7. 2006. do 31. 7. 2009. godine. Kroz Centar je prošlo oko 7.500 radno aktivnog stanovništva, koje uglavnom nije lečeno i nema izražene simptome nekog oboljenja.

Ključne reči: metabolički sindrom, insulinska rezistencija, hipertenzija, hipertrigliceridemija, abdominalna gojaznost, D.H. tip 2.

### SUMMARY

Metabolic syndrome presents a condition of associated clinical and laboratory results, consisting of insulin resistance, abdominal obesity, hypertension, dyslipidemia, glucose intolerance or DM type 2, impaired fibrinolysis and hyperuricemia.

The aim of the study was to carry out the analysis of the obtained results: blood pressure, blood glucose, cholesterol, triglycerides, and their risk of entering the metabolic syndrome in the group of people (4,959) of different nutritional status, gender and age.

Material and Methods: A retrospective analysis of data from preventive maps of the Prevention Center of the Health Center Leskovac within the interval from 19.7. 2006. to 31.7. 2009. Approximately 7,500 of active working population, that was usually not treated and did not have significant symptoms of a disease, passed through the center.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, hypertension, hypertriglyceridemia, abdominal obesity, DM type 2.

### Uvod

Metabolički sindrom (sindrom insulinske rezistencije, sindrom X, reavenov sindrom ili smrtonosni kvartet) predstavlja stanje udruženih kliničkih i laboratorijskih nalaza, koji se sastoji od insulinske rezistencije, abdominalne gojaznosti, hipertenzije, dislipidemije, glikozne intolerancije ili DM tip 2, poremećaja fibrinolize i hiperurinemije.

Reaven je prvi autor koji je ovu asocijaciju metaboličkih faktora rizika i oboljenja označio nazivom sindrom X.<sup>1,2</sup>

Prva velika populaciona studija, koja je potvrdila zapažanja reavenola, bila je američka studija (San Antonio Heart Study) koja je tokom osam godina praćenja potvrdila udruženost hiperinsulinemije, hipertenzije, sniženog HDL ho-

lesterola, povišenog nivoa triglicerida i insulin nezavisnog dijabetesa.<sup>3</sup> Druge populacione studije (Framingham offspring Study Bruneck Study) su takođe potvrdili ovu povezanost.<sup>4,5</sup>

Međutim, još uvek ne postoji konsenzus o definiciji sindroma insulinske rezistencije. Neki autori u ovaj sindrom uključuju i mikroalbuminuriju, steatohepatitis, mikrovaskularnu anginu (kardiološki sindrom X) i PCOS. Dijagnostički kriterijumi, predloženi od strane SZO (WHO) za osobe koje nemaju DM tip 2 su jedan od dva kriterijuma:

1. insulinska rezistencija (određena metodom glikoznog klampa),

2. oštećena glikemija našte, ili oštećena tolerancija glikoze, udružena sa najmanje dva od sledeća četiri kriterijuma:

1. hipertenzija ( $\geq 140/90$  mmol/l)

2. hipertrigliceridemija ( $\geq 1,7$  mmol/l)

Adresa autora: dr Gordana Dolić, Služba opšte medicine, Centar za prevenciju, Savetovalište za ishranu, Dom zdravlja Leskovac



3. SKO > 0,90 za muškarce, > 0,85 za žene, ili ITM > 30kg/m<sup>2</sup>
4. mikroalbuminurija ≥ 20 mg/min ili odnos albumin/kreatinin > 30 mg/gr.

Evropska grupa za ispitivanje insulinske rezistencije (Eupopan Group for the Study of Insulin resistance, EGIR) dala je sledeće kriterijume koji definišu metabolički sindrom: našte plazma nivo insulina 25% viši od prosečnog u opštoj populaciji, uz dva od sledeća četiri kriterijuma:

1. nivo glikoze našte ≥ 6,1 mmol/l
2. hipertenzija ≥ 140/90 mmol/l
3. hipertrigliceridemija > 2,0 mmol/l ili HDL holesterol < 1,0 mmol/l
4. centralna gojaznost: obim struka ≥ 94 za muškarce i ≥ 80 sm za žene.

Najveći problem predstavlja definisanje plazma koncentracije insulina i determinisanje insulinske senzitivnosti.<sup>6</sup>

Dosadašnja istraživanja su pokazala da nepravilnosti u ishrani savremenog čoveka doprinose pojavljivanju većine hroničnih nezaraznih oboljenja: dislipidemije, hipertenzije, D. M. tip 2, centralne gojaznosti i dr.

Može se zaključiti da su nutritivni faktori rizika za ulazni i metabolički sindrom od presudnog značaja.

### Rezultati

U ispitivanoj grupi, 4.959 ispitanika, dominira predgojazna populacija sa 41,4% u odnosu na optimalno uhranjene 33,19% i gojazne 25,41%.

U odnosu na pol, kod muškaraca je najveći procenat predgojaznih, sa 53,94%, dok je grupa optimalno uhranjenih i gojaznih ravomerna, 22,82% prema 23,24%.

Tabela 1.

Stanje uhranjenosti	Povišene obe		Povišen holesterol		Povišeni trigliceridi		Normalne vrednosti		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Optimalno uhranjen	331	20.11	193	11.73	400	24.30	722	43.86	1646	100.00
Predgojazni	680	33.12	214	10.42	687	33.46	472	22.99	2053	100.00
Gojazni	487	38.65	108	8.57	487	38.65	178	14.13	1260	100.00
Ukupno	1498	30.21	515	10.39	1574	31.74	1372	27.67	4959	100.00

$$\chi^2 = 366.38 \quad Df=3 \quad p<0.01$$

Među optimalno uhranjenim ispitanicima, osobe sa normalnim vrednostima lipida u krvi su visoko statistički više zastupljene u odnosu na ispitanike sa povišenim vrednostima holesterola, triglicerida ili ukupnih lipida u krvi.

$$\chi^2 = 290.78 \quad Df=3 \quad p<0.01$$

Među predgojaznim ispitanicima, osobe sa povišenim vrednostima holesterola u krvi su visoko statistički manje zastupljene u odnosu na ispitanike sa povišenim vrednostima triglicerida, ukupnih lipida ili normalnim vrednostima ukupnih lipida u krvi.

$$\chi^2 = 383.45 \quad Df=3 \quad p<0.01$$

Među gojaznim ispitanicima, osobe sa povišenim vrednostima holesterola u krvi i normalnim vrednostima ukupnih lipida u krvi su visoko statistički manje zastupljene u odnosu na ispitanike sa povišenim vrednostima triglicerida i povišenim vrednostima uk.

Tabela 2.

Stanje uhranjenosti	Hiperglikemija		Normoglikemija		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Optimalno uhranjen	204	21.52	1442	35.95	1646	33.19
Predgojazni	393	41.46	1660	41.39	2053	41.40
Gojazni	351	37.03	909	22.66	1260	25.41
Ukupno	948	100	4011	100.00	4959	100

$$\chi^2 = 110.37 \quad Df=2 \quad p<0.01$$

Postoji visoko statistički značajna razlika u nivou glikemije u odnosu na stepen uhranjenosti ispitanika.

$$\chi^2 = 62.33 \quad Df=2 \quad p<0.01$$

Među ispitanicima sa povišenim nivoom šećera u krvi, optimalno uhranjeni su visoko statistički manje zastupljeni u odnosu na predgojazne i gojazne ispitanike.

$$\chi^2 = 223.29 \quad Df=2 \quad p<0.01$$

Među ispitanicima sa optimalnim nivoom šećera u krvi predgojazne osobe su visoko statistički više zastupljeni u odnosu na optimalno uhranjene i gojazne ispitanike.

Tabela 3.

Stanje uhranjenosti	Hipertoničari		Normotenzivni		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
Optimalno uhranjen	215	16.65	1431	39.01	1646	33.19
Predgojazni	540	41.83	1513	41.25	2053	41.40
Gojazni	536	41.52	724	19.74	1260	25.41
Ukupno	1291	100	3668	100	4959	100

$$\chi^2 = 322.18 \quad Df=2 \quad p < 0.01$$

Postoji visoko statistički značajna razlika u stepenu uhranjenosti pacijenata sa i bez hipertenzije.

$$\chi^2 = 161.64 \quad Df=2 \quad p < 0.01$$

Među ispitanicima sa povišenim krvnim pritiskom optimalno uhranjeni su visoko statistički manje zastupljeni u odnosu na predgojazne i gojazne ispitanike.

$$\chi^2 = 307.82 \quad Df=2 \quad p < 0.01$$

Među ispitanicima sa optimalnim krvnim pritiskom, predgojazne osobe su visoko statistički više zastupljene u odnosu na optimalno uhranjene i gojazne ispitanike.

Kod ispitivanih žena dominiraju optimalna uhranjenost i predgojaznost skoro u istom procentu 37,51% prema 36,17%. Gojaznost kod iste grupe žena je zastupljena sa 26,31%.

Iz tabela 1, 2. i 3. jasno je uočljivo da povišene vrednosti lipida, glikemije i arterijskog pritiska dominiraju u grupi predgojaznih i gojaznih.

### Zaključak

Metabolički sindrom je povezan sa nepravilnostima u ishrani sa smanjenjem fizičkih aktivnosti i zato je dominantan u grupi ispitanika kategorije predgojaznih i gojaznih.

Korekcija u strukturi ishrane, smanjenje količine unete hrane, ili pojedinih namirnica i povećan energetske rashod mogu potpuno eliminisati metabolički sindrom ili ga bar poboljšati.

### Literatura

1. Reaven G. M.: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37:1595-1607
2. Reaven G. M.: Pathophysiology of insulin resistance in Human disease. *Physiol rev*, 1995; 75:473-486
3. Haffner S. M., Valdez R. A., Hazuda H. P., Mitchel B. D., Morales P. A., Stern M. P.: Prespective analysis of the insulin resistance syndrome (Sindrome X). *Diabetes*, 1992; 41:715-722
4. Meigs J. B., Nathan D. M., Wilson P. W. F., cupples L. A., Singer D. E.: Metabolic risk factors worsen continuously across the spectrum of nondiabetic glucose tolerance. The Framingham Offspring Study. *Annals of internal medicine*, 1998; 128:534-543.
5. Bonorea E., Kiechl S., Willeit J., al: Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study, *Diabetes*, 1998;47:1643-1649
6. Krentz J. A.: Insulin resistance in clinical medicine. U: *Insulin resistance. A Clinical handbook* (Ured: Krentz J. A.), BlackwellSciens ltd, 2002; 50-119

## DIPITRENOVA KONTRAKTURA - NAŠA ISKUSTVA

Zoran Todorović, B. Jovanović, G. Stoilković

Odeljenje za ortopediju i traumatologiju, Opšta bolnica Leskovac

### SAŽETAK

Uvod: Dipitrenova kontraktura je deformitet šake koji dovodi do kontrakture prstiju i šake. Razvija se postepeno, a promene zahvataju potkožno vezivno tkivo gde se tokom vremena stvaraju potkožni čvorovi i trake. U proteklih 12 godina na našem odeljenju je operisano 20 pacijenata sa tim deformitetom, i to različitim hirurškim tehnikama. Ideja rada je da pokaže prednosti i mane novih, manje invazivnih hirurških tehnika

Materija. U periodu od 2000. do 2012. godine na ortopedskom odeljenju je operisano 20 pacijenata sa Dipitrenovom kontrakturom. Od toga je 15 osoba operisano otvorenom fascijektomijom, pri čemu je rana šivena i zarastala per primam, ili per sekundam. Druga grupa pacijenata je radjena minimalno invazivnom tehnikom - ubodnom fasciotomijom (needle fasciotomy, needle aponeurotomy).

Metod. Komparacijom rezultata dveju tehnika, koje su korišćene u rešavanju Dipitrenove kontrakture, došlo se do zaključka da su manje invazivne tehnike suverene u rešavanju manjih i blažih oblika bolesti.

Diskusija. Needle aponeurektomija je najmanje invazivna tehnika koja se takođe izvodi u lokalnoj anesteziji. Iglom se ulazi direktno u potkožna zadebljanja i pomeranjem iste, širinom zadebljanja načine se sitne mikrotraume koje omogućavaju potom da se uz upotrebu naglog ispružanja, prst oslobodi iz položaja ukočenosti (kontrakture).

Zaključak. Ubodna fasciectomia je tehnika koja ima i svoja ograničenja. Nije izvodljiva u slučajevima težeg oblika kontraktura, Moguća su oštećenja nerava i krvnih sudova, kao i sekcija tetiva fleksora, što smo imali u jednom slučaju. Moguće je ponovno javljanje znakova kontrakture (u sledećih 3-5 godina). Međutim, treba imati na umu da se procedura jednostavno može ponoviti, tako da ima prednost u odnosu na otvorenu fasciectomiju.

Ključne reči: šaka, Dipitrenova kontraktura, Needle aponeurektomija

### Uvod

Dupuytrenova kontraktura, ili palmarna fascijalna fibromatoza je desmogena kontraktura uzrokovana promenama u palmarnoj aponeurozi, koje rezultiraju fleksijskom kontrakturom prstiju ruke sa nemogućnošću ispružanja prstiju.

### SUMMARY

Introduction: Dupuytren's contracture is a hand deformity that leads to contracture of the fingers and hands. It develops gradually, and the changes affect the subcutaneous connective tissue beneath the skin over time with the creation of nodes and cords. 20 patients with this deformity were operated on our department with different surgical techniques in the past 12 years. The idea of this paper is to demonstrate the advantages and disadvantages of new less invasive surgical techniques.

Material. 20 patients were operated between 2000 and 2012 on the Orthopedic department with Dupuytren's contracture. 15 persons were operated by open fasciectomy, where the wound was sutured and healed per primam or per secundam. The second group of patients was operated with minimal invasive surgical technique (needle fasciotomy, needle aponeurotomy).

Method. A result shows, by comparing two techniques which were used for solution of Dupuytren's contracture, that less invasive techniques are better in solving the smaller and milder forms of the disease.

Discussion. A needle aponeurotomy is the least invasive technique which is performed under local anesthesia. A needle enters directly into the subcutaneous thickening and moving of the needle makes a small microtrauma which enables contractures release.

Conclusion. A needle fasciotomy is a technique that has its limitations: It is not feasible in the case of severe contractures. Damage to nerves and blood vessels is possible as well as flexor tendon sections, which appeared in one case. Recidive of disease is possible in the next 3-5 years. However, it should be noted that the procedure can be repeated easily, so it has an advantage over open fasciectomy.

Key words: hand, Dupuytren's contracture, Needle aponeurektomya

Na dlanu, a ne retko i na prstima javljaju se zadebljanja u vidu potkožnih čvorova i traka.

Bolest je dobila ime po francuskom sanitetskom lekaru Baronu Guillaume Dupuytren (1777-1835). Ovaj francuski anatom, patolog i hirurg, iako je svoju popularnost stekao lečeći Napoleona, Luja XVI i Luja XVIII, ostao je upamćen po kontrakturi koju je prvi opisao, čime je ispravio promenu na zahvaćenom prstu.

Bolest najčešće zahvata četvrti i peti prst, počinje nakon 40. godine života, prvo pojavom jednog čvora na dlanu, a potom postepeno dolazi do širenja zadebljanja na dlanu i prstima i do razvoja slike trajno savijenih prstiju.



Slika 1. Razvijena forma bolesti

Više od 180 godina je prošlo od prvog stručnog rada (1831.), kada je baron Guillaume Dupuytren opisao način hirurškog lečenja bolesti koja je po njemu i dobila ime. Do današnjeg dana, uzrok bolesti je i dalje nepoznat i bolest je i dalje neizlečiva.

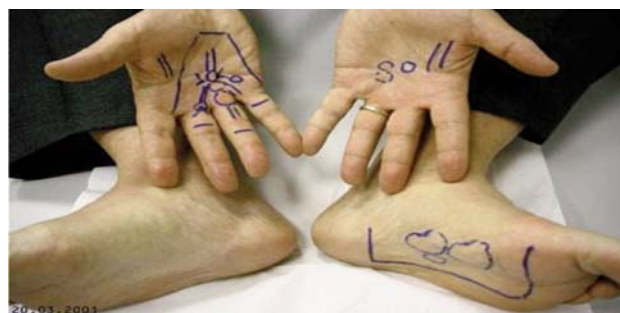
Trenutni tretmani imaju za cilj usporavanje progresije bolesti i poboljšanje funkcije ruke. Uzroci nastanka bolesti su nepoznati. Ono što nam je poznato je sledeće:

- Da osnov bolesti čini fibrozna degeneracija dlanske fascije-palmarne aponeuroze,
- Da u određenim slučajevima postoji nasledna komponenta,
- Da se češće javlja u sklopu dijabetesa, epilepsije i alkoholizma, i
- Da se nekad javlja neposredno nakon povredjivanja.

Postoje i indicije da je Dipitrenova kontraktura hronično zapaljenjsko oboljenje. Oksidativni stres u kombinaciji sa mikrovaskularnom ishemijom, može biti uzrok za pojavu bolesti. Pored postojeće bolesti i njene lokalizacije na palmarnoj strani šake postoje još dve varijante bolesti.

Lederhausova bolest je slična Dipitrenovoj kontrakturi i zahvata stopala, odnosno plantarnu

aponeurosu. Treću verziju pretstavlja Peyronieva bolest, ili induratio penis plastica.



Slika 2. MB Dipitren i MB Lederhaus

Dipitrenova kontraktura obično počinje na dlanu ruke, sa pojavom jednog, ili par potkožnih zrnastih čvorića, koji se mogu palpirati i ovo je prvi znak bolesti. U ovoj fazi bolesti nema smetnji u funkciji, a bol je izrazito redak.

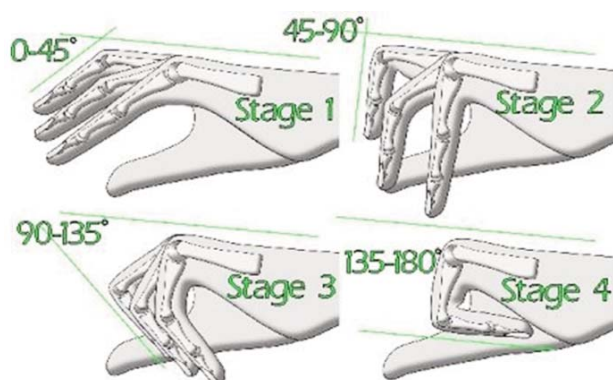
U sledećoj fazi javljaju se potkožne trake, poput struna na violini koje se uočavaju vertikalno na dlanu i u pravcu prstiju i to su kordovi, ili (kablovi), koji se najčešće nalaze duž tetiva fleksora za peti ili četvrti prst. Promene ne zahvataju fleksorne tetive, već okolno tkivo ispod kože.

Kada dodje do značajnijeg savijanja prstiju put dlana, pacijenti se žale na smetnje pri rukovanju. Smanjena je funkcionalnost za obavljanje preciznih manualnih poslova. Bol ne predstavlja značajan znak u ovoj bolesti, više je reč o neprijatnosti.

Razvoj bolesti, od pojave prvog čvora do potpunog savijanja prsta, ili prstiju, sa gubitkom funkcionalnosti, obično traje nekoliko godina i to od 5 do 10, a veoma retko bolest napreduje rapidno u jednoj godini. Neće svaki pacijent sa Dipitrenovom kontrakturom da razvije pravu kontrakturu, jer kod nekih bolest ostane u prvoj fazi, kada je praćena nodulima i kordovima i bez fleksijske kontrakture.

Dipitrenova kontraktura obično počinje u uzrastu od 30. do 40. godine, mada čak i deca mogu da obole od ove bolesti. U uzrastu od 30. do 40. godine verovatnoća za razvoj bolesti kod muškaraca je 6 do 8 puta češća. Pik javljanja kod žena je u 60-im godinama života, dok se kod muškaraca javlja u 50-im godinama.





Slika 3. Faze bolesti

### Tretman

U svim slučajevima gde ne dolazi do funkcionalnih smetnji, tretman nije potreban. Mogući su sledeći tretmani:

#### Nehirurški

- imobilizacija šake tokom dana, ili samo noću, sa beznačajnim uspehom.
- injekcioni tretman: lečenje Dipitrenove kontraktura enzimima. Ovo je najnoviji metod u lečenju, gde se koriste injekcije Clostridial collagenase, Xiaflex ili Xiapex.
- radioterapija, u niskim dozama često se koristi kao metoda u Nemačkoj, ali je često prate i promene - oštećenja kože.

#### Hirurški tretmani

Hirurški tretman se savetuje u svim slučajevima kada je kontraktura u prvom zglobu prsta veća od 30 stepeni ili kada je kontraktura u srednjem zglobu prsta PIP veća od 10 stepeni.

Hirurški tretman podrazumeva sledeće tehnike :

- otvorena fasciectomija i
- needle aponeurectomia.

### Metode

U periodu od 2000. do 2012. godine na ortopedskom odeljenju je operisano 20 pacijenata sa Dipitrenovom kontrakturom. Od toga je 15 osoba operisano otvorenom fascijektomijom, pri čemu je rana šivena, tako da je zarastala per pri-

mam ili per sekundam. Otvorena fasciotomija (open fasciotomy) je relativno jednostavna procedura koja se sprovodi u lokalnoj anesteziji. Načine se male incizije na koži kroz koje se pristupa fasciji i zadebljanjima i onda se presecaju, čime se prekida kontinuitet strune-kordova, koja povlači prst ka dlanu i stvara se mogućnost za ispravljanje prsta. Druga grupa pacijenata je rađjena minimalno invanzivnom tehnikom, odnosno ubodnom fasciotomijom (needle fasciotomy, needle aponeurotomy). Ovo je najmanje invanzivna tehnika, koja se takodje izvodi i u lokalnoj anesteziji. Iglom se ulazi direktno u potkožna zadebljanja i pomeranjem iste širinom zadebljanja načine se sitne mikrotraume na kordovima, koje omogućuju da se uz upotrebu naglog ispravljanja prst oslobodi iz položaja ukočenosti.

### Diskusija

Needle aponeurektomija je najmanje invanzivna tehnika, koja ima i svoje neželjene posledice, kao što su:

- Nije izvodljiva u slučajevima težih oblika kontraktura,
- Cepanje kože,
- Manje povrede nerava,
- Manje infekcije,
- Upale i hematomi
- Povrede fleksornih tetiva.

Odmah nakon bilo koje od operacija ruka ide u gipsanu longetu, sa opruženim prstima. Posle nekoliko dana pažljivih vežbi, uz pomoć fizioterapeuta, šaka će se osloboditi kontraktura.

### Zaključak

Ubodna fasciectomia je tehnika koja ima i svoja ograničenja: nije izvodljiva u slučajevima težih oblika kontraktura, recidiv bolesti može se javiti u periodu od tri do pet godina. Međutim, treba imati na umu da se procedura jednostavno može ponoviti, tako da ima prednost u odnosu na otvorenu fasciectomiju.

Ambulantno lečenje i brzi oporavak su prednosti ove tehnike. Potrebno je malo vremena da se uradi, ne stvaraju se ili ostaju minimalni ožiljci na koži i može da se ponovi više puta.



**Literatura**

1. Dupuytren's Contracture; <http://orthoinfo.aaos.org/topic.cfm?topic=A00008>
2. Dupuytren Contracture Alternative Treatment <http://dupuytren-contracture.com/>
3. Clifford R. Wheelless, III, MD. <http://www.wheellessonline.com/>
4. Needleaponeurotomy [http://www.dupuytren-online.info/dupuytren\\_surgery\\_techniques.html](http://www.dupuytren-online.info/dupuytren_surgery_techniques.html)
5. Marko Ž. Bumbaširević: Baron Gijem Dipitren, Članci iz istorije Hirurgije, udk 614.23:617.5(091)
6. M. J. Hayton and I. C. M. Grayw: Dupuytren's contracture: Wrightington Hospital, Hall Lane, Appley Bridge, Wigan, WN6 9EP, UK, wThe Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, UK, Current Orthopaedics (2003) 17, 1-7 2003 Elsevier Science Ltd.
7. I. Ruszkowski, Ortopedija, 1990 god. Zagreb, str. 611-612

# KOMORBIDITET POREMEĆAJA ISHRANE I OPSESIVNO-KOMPULZIVNE BOLESTI - PRIKAZ SLUČAJA

Dragana Krasić, O. Milojković, J. Kostić

KC Niš, Klinika za zaštitu mentalnog zdravlja, dečju i adolescentnu psihijatriju

## SAŽETAK

Uvod: Uočen je komorbiditet poremećaja ishrane i opsesivne bolesti, koji se terapijski zbrinjava istovremeno, jedinstvenom terapijom. Poremećaji ishrane su u Međunarodnoj klasifikaciji o duševnim poremećajima ICD-10' označeni šiframa od F50.0 do F50.9. Najčešće bolesti su anorexia i bulimia nervosa. Opsesivno-kompulzivna bolest je u istom klasifikacionom sistemu obeležena šifrom F42.

Prikaz slučaja: Pacijentkinja stara 25 godina, dolazi u stanju niske telesne težine, BMI (engl. Body Mass Index - BMI) 14kg/m<sup>2</sup>, depresivnog afekta, afunkcionalna. Razvijena je slika anoreksične bolesti kao i opsesivno-kompulzivnog poremećaja. Lečenje pacientkinje je sprovedeno paralelnim učešćem medikamentne terapije i psihoterapije (bihevioralne, psihodinamske i porodične psihoterapije). Farmakoterapiju je podrazumevala primena atipičnog neuroleptika i tricikličnog antidepresiva. Redukovani su simptomi opsesivno-kompulzivne bolesti i nadoknađena je telesna težina do graničnog BMIa nakon tri meseca. Psihoterapijski rad je trajao još godinu dana nakon toga.

Zaključak: Komorbiditet ovih bolesti se može objasniti biološkom komponentom bio-psiho-socijalnog modela uslovljenosti psihijatrijskih bolesti, što uslovljava zajednički neurotransmiterni prostor fronto-strijatne oblasti mozga za delovanje medikamenata.

Ključne reči: Poremećaj ishrane, opsesivno-kompulzivna bolest, komorbiditet, fronto-strijatna oblast, etiologija

## Uvod

Bolesti poremećaja ishrane nalaze svoje mesto u međunarodnoj klasifikaciji i obeležene su šiframa od F50.0-F50.9. Najčešće bolesti su anorexia nervosa (F50.0) i bulimia nervosa (F50.2). Sreću se sve češće u Zapadnoj civilizaciji i bogatim društvima. Prema nekim podacima, anorexie nervose nema u zemljama Azije i Afrike, gde je već prisutan problem gladi.

U literaturi se susrećemo sa novim nazivom „ortorexia” za poremećaj ishrane, kao poreme-

## SUMMARY

Introduction: A comorbidity of eating disorders and obsessive illness was noticed. It can be taken care of simultaneously therapeutically with unique therapy. Eating disorders are in the International Classification of mental disorders ICD-10 [1] marked with the codes from F50.0 to F50.9. The most common diseases are anorexia nervosa and bulimia. An obsessive-compulsive disease is in the same classification system code marked with F42.

A CASE REPORT: A female patient, 25 years old, comes in a state of low body weight, BMI (Body Mass Index engl.-BMI) of 14kg / m<sup>2</sup>, depressive affect, afunctional. The image of anorexic illness and obsessive-compulsive disorder has been developed. The treatment of patient has been carried out by parallel involvement of drug therapy and psychotherapy (behavioral, psychodynamic and family therapy). Pharmacotherapy included the use of atypical neuroleptics and tricyclic antidepressant. The symptoms of obsessive-compulsive disease were reduced and the body weight was recovered to the border BMIa after three months. Psychotherapeutic work lasted for another year after that.

Conclusion: Comorbidity of these diseases can be explained by the biological component of bio-psycho-social model of causality of psychiatric illnesses. It causes the common neurotransmission space of frontal-striate brain areas for drugs action .

Keywords: eating disorders, obsessive-compulsive disease, comorbidity, frontal-striate area, the etiology.

ćaja u trendu: označava uzimanje isključivo sebi poželjnih vrsta hrane u cilju očuvanja zdravlja i održavanja telesne težine i ima opsesivni karakter. Inače, opisuje se tesna veza opsesivno-kompulzivnog poremećaja i ortorexie, koja se sagledava kroz kliničku ekspresiju ovih poremećaja.<sup>2</sup>

U ortorexiji opsesija hranom i određenim načinom života uvodi u začarani krug i pokušaj napuštanja dovodi do napetosti, anksioznosti, pa vremenom i do ponašajnih izmena koje prate emocionalno i socijalno osiromašenje.<sup>2</sup>

Sama anorexia nervosa je psihički poremećaj u kojem mlade osobe, u strahu od debljine, na-

Adresa autora: Prim dr med Dragana Krasić, neuropsihijatar, Filipa Višnjića 6/10, Niš, 18000, tel.0641622806, e-mail: drkrasic@yahoo.com

merno sve više smanjuju unos hrane u odbijanju da održe minimalnu normalnu telesnu težinu. Prisutna ekstremna zabrinutost zbog gojenja, promena percepcije oblika i veličine tela i kod žena izostanak menstruacije tri uzastopna meseca. Smatra se da osoba ima ispod minimalne normalne težine tela ako je ona ispod 85% normalne težine za visinu i godište, ili ima indeks telesne težine 17,5 kg/m<sup>2</sup> ili manje.<sup>3</sup>

Bulimija je poremećaj koji se karakteriše ponovljenim napadima kompulzivnog uzimanja hrane i preokupacijom telesnom težinom i povraćanjem, kojim se reguliše težina.

Opsesivno-kompulzivna bolest je u ICD 10 klasifikaciji obeležena šifrom F42. Karakterišu je prisilna, nametnuta osećanja, misli, radnje i reči protiv kojih se osoba bori i uviđa njihovu besmislenost, ali je i pored opiranja u toj borbi bespomoćna i karakteriše se ponavljajućim mislima, slikama ili radnjama koje imaju Ego distoni karakter.

Poremećaji ishrane i opsesivno-kompulzivna bolest su dva različita entiteta, sa svojim nomenklaturnim pozicijama, što je uslovljeno postojanjem specifičnosti, dva posebna klinička i nozološka entiteta, karakteristični i prepoznatljivi sa svojim sličnostima i razlikama, ali i sa visokom stopom komorbiditeta. Poremećaji ishrane i opsesivno-kompulzivna bolest se često javljaju u isto vreme, kod istog čoveka, tako da se u literaturi govori o njihovom komorbiditetu.

Intrigantno je imati čest komorbiditet dva entiteta i sa aspekta etiologije, ali i terapije. Sa aspekta etiologije postavlja se pitanje njihovog zajedničkog imenitelja u njihovom nastajanju.

U psihološkoj komponenti bio-psiho-socijalnog modela uočene su snažne psihodinamske razlike u kompariranju ovih bolesti. Sociološko učešće takođe ukazuje na različitost miljea. Međutim biološka komponenta sa aspekta genetskih istraživanja, kao i ispitivanja pojedinih delova mozga neuroimidžing metodama, ukazuje na zajedničke imenitelje.<sup>4</sup>

Naime, neuroimidžing metodama utvrđene su promene fronto-strijatne oblasti u oba poremećaja.

Talamo-strijatna oblast je oblast koja je odgovorna i predstavlja sedište tkz. "Self-control" sistema psihičkog aparata. I u jednoj i u drugoj bolesti imamo problem kontrole Ega nad psihičkim aparatom i sistemom, nemogućnost adekvatne omeđenosti psihičkog života sa pretnjom dezintegracije.

### Prikaz sličaja

Devojka je stara 21 godinu, sa kliničkom slikom anorexie nervose i opsesivno kompulzivnog poremećaja, udruženog i formiranog na terenu anankastične ličnosti. Dolazi u stanju niske telesne težine, sa Body Mass Index (BMI) 14,5kg/m, depresivnog afekta, pasivna, apato-ambulnog izgleda, afunkcionalna, u pratnji roditelja. Prisutna anoreksija restriktivnog tipa, ali i sa povremenim purgativnim ponašanjem. Evidentiran i opsesivno-kompulzivni poremećaj zbog straha od zaraze, tipa prisilnih misli i prisilnog pranja ruku i okoline. Takve misli i ponašanje su je činili napetom, anksioznom, neraspoloženom, sve manje aktivnom, bezvoljnijom, ali i ljutom zbog nemogućnosti kontrole ovog ponašanja. Postajala je sve disfunkcionalnija i socijalno isključenija.

Pacijentkinja je pre dolaska lečena bolnički i dispanzerski, u drugoj ustanovi u predhodnom periodu od godinu dana. Posle dijagnostike načinjen je plan rada koji je podrazumevao najpre uspostavljanje adekvatnog terapijskog saveza za dalji uspešni plasman medikamentata i psihoterapije. Pacijentkinja sagledana od strane nutricioniste, ginekologa, psihologa i rentgenologa. Uključena je u farmakoterapiju, koja je podrazumevala primenu atipičnog neuroleptika u malim dozama, kao i antidepresiva tipa triciklika. Rad sa njom podrazumevao je psihijatrijski intervju, psihološku eksploraciju, psihoterapijski tretman, koji podrazumeva individualnu psihodinamsku, bihevioralnu i porodičnu terapiju. Praćen je somatski nalaz putem biohemijsko-laboratorijskih parametara, zajedno sa praćenjem porasta telesne težine.

Cilj terapije je kratkoročan i dugoročan. Kratkoročan cilj je dogovorna telesna težina i redukcija depresije, prisilnih misli i radnji, koji

je postignut dejstvom medikamenata, bihevioralnom i porodičnom terapijom. U daljem lečenju nastavljen je rad psihodinamskom terapijom i ona je bitna za ostvarenje dugoročnog cilja, koji je jačanje Ega pacijenata.

Uspostavljena je dogovorna telesna težina nakon tri meseca: (51kg, BMI 18,1kg/m).

### Diskusija

Etiologija i jedne i druge bolesti je u konceptu bio-psiho-socijalnog modela. Biološka osnova, prema novim istraživanjima je ista, razlika u ekspresiji potiče od psiho-socijalne remodulacije.<sup>5,6</sup>

Rađene su porodične studije gde je utvrđen visok komorbiditet ove dve bolesti, kao i veza između pojavljivanja opsesivno-prisilne neuroze pranja ruku i bulimije. Jedna porodična studija Klaina i Rosa iz 1993g, radjena na više slučajeva komorbiditeta, govori o zajedničkoj etiološkoj osnovi.<sup>7,8</sup>

Istraživanja potvrđuju da u etiologiji ove dve bolesti značajnu ulogu ima genetska komponenta, ali precizan mehanizam nasleđivanja nije jasan. Kod prikazane devojke evidentirana je anankastična ličnost. Prisutna je familijarna opterećenost. Rođena sestra boluje od bulimije, a majka od prisilno-kompulzivnog poremećaja. Kliničke i farmakološke studije govore o značaju serotonergičkog i dopaminergičkog sistema u patogenezi ovih bolesti. Dokazana je povećana aktivnost dopamina u fronto-strijatnoj arei.<sup>9</sup>

Nova istraživanja putem neuroimage metoda pokazuju da postoje sniženi kapaciteti „self-control“ sistema fronto-strijatne aree koji je u osnovi i opsesivno-kompulzivne bolesti, anorexie, bulimije i Tourettove bolesti. Promene su u raznim delovima fronto-strijatne oblasti, uslovljavaju stoga različitu simptomatologiju i ispoljavanje određenih simptoma u zavisnosti od lokacije.<sup>10,11</sup>

Klinička slika se odlikuje u oba poremećaja opsesivnom kognicijom, koju karakteriše rekurentnost pojave misli u svest osobe, s tim što su misli opsesivne bolesti distonog karaktera, doživljavaju se kao nametnute, besmislene i bore se

protiv njih, dok su kod anoreksije misli sintonog karaktera, nisu strane, besmislene i ne bore se protiv njih. Stoga se anoreksični pacijenti, u očuvanju svoje sintonosti, služe se minimiziranjem i negacijom, a opsesivni pacijenti, u pokušaju razrešenja distonih ideja, posežu radnjama poništenja, ritualnim ponašanjima sa obeležjima magijskog, regresivnog mišljenja. Magijski karakter mišljenja karakteriše obe bolesti.

Istraživanje Lavandera, Shuberta, de Silve, 2006. godine, ukazuju na sličnosti u obrascima mišljenja i saznanja kod ovih dveju bolesti. Potvrđena je hipoteza da je magijsko mišljenje prisutno kod anorexie i da je uporedivo, čak i izraženije kod nje. Kognitivni aspekti vremenom popuštaju u obe bolesti, usled organskih promena kod anoreksije, verovatno uzrokovanih gladovanjem i glutaminskim efektom, a kod opsesije zbog izražene regresije kao psihološkog mehanizma.

Ekspresija kliničke slike biva najčešće u adolescenciji u oba poremećaja, u vreme intenzivnog prodora agresivnih i seksualnih pulzija, stvaranjem straha od njih i njihovim neprihvatanjem. U nemogućnosti održanja kontrole, usled konflikta odrastanja, formiraju se, shodno mehanizmima odbrane i drugim faktorima, panična, opsesivna, anoreksična ponašanja. Mlade persone, u pravom smislu značenja te reči, nastavljaju da žive trošeći mnogo energije za održanje svojih samonametnutih pravila ponašanja u strahu od gubitka novostečenih kontrola. Krajnji ishod jeste strah, nemoć, depresija i krivica.

Poremećaj ishrane javlja se kod prikazane pacijentkinje u 19. godini, nekoliko meseci kasnije pokreću se i simptomi opsesivno-kompulzivnog poremećaja.

Psihički “red” postizan je opsesivnim redom u kući koji nije smeo da se naruši i održavan je celodnevnim ne ulaženjem u taj prostor i neuzimanjem hrane do uveče, kada je ritualnim ponašanjima, u odnosu na hranu i higijenu, pokušavala da sebe razreši nastale napetosti anksioznosti. Obzirom na dominaciju kognitivnih simptoma u bolesti, opredeljujemo se za atipični antipsihotik koji inače deluje i na afektivnu problematiku koja je prisutna, ali je sekundarnog ka-

raktera. Nakon mesec dana dolazi do sniženja kognitivnog učešća u kliničkoj slici, uključuje se antidepresiv tipa triciklika zbog dominacije afektivne simptomatologije. Dva meseca od uvođenja neuroleptika redukovana je opsesivno-kompulzivna simptomatologija. Po isteku tri meseca od uvođenja terapije imamo porast telesne težine do one koja je na nivou graničnog BMI (18kg/m).

Prikaz slučaja je izabran kao ilustracija opsesivnih simptoma bolesti i komorbiditeta opsesivno-kompulzivnog poremećaja i anoreksije i dobrog odgovora na medikamentoznu intervenciju atipičnim neuroleptikom, sa ciljem otvaranja mogućnosti u daljem lečenju ovih bolesti.<sup>12,13</sup>

Dobar odgovor na dejstvo atipičnog antipsihotika je tumačen delovanjem na dopaminsku transmisiju i blokadu dopaminskih receptora, jer je dokazana kod ovih bolesti hiperaktivnost dopamina, kao i izmena serotonergičke aktivnosti u fronto-strijarnoj oblasti, koja je odgovorna za pomenute simptome.

Što znači, da komorbiditet ovih bolesti najverovatnije ima uporište u zajedničkom morfološko-biohemijskom supstratu: fronto-strijarna oblast, self-control sistem i doaminergičko-serotonergički sistemi.

### Literatura

1. World Health Organisation, The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorders. Geneva: WHO; 1992.
2. Catalina Z.ML, Bote BB, Garcia SF, Rios RB, Ortorexia nervosa. A new eating behavior disorder?, Arch Latinoam Nutr. 2007; 57 (4):313-5.
3. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed (DSM-IV). Washington DC. American Psychiatric Association; 2000.
4. Jimenez S, Fernandez F, Raich M, Alonso P, Krug I, Obsessive-compulsive and eating disorders: comparison of clinical and personality features. Psychiatry Clin Neurosci. 2007 Aug;61(4):385-91
5. Crane M, Roberts E, Treasure J, Are obsessive-compulsive personality traits associated with a poor outcome anorexia nervosa? A systematic review of randomised controlled trials and naturalistic outcome studies, Int Eat Disord. 2007, Nov; 40(7): 581-8
6. Altman SE, Shankman SA, What is association between obsessive-compulsive disorder and eating disorders? Clin Psychol Rev. 2009 Nov; 29 (7):638-46. Epub 2009 Aug 16
7. Wu KD, Eating disorders and obsessive-compulsive disorder: A dimensional approach to purported relations, J Anxiety Disord. 2008 Dec; 22(8):1412-20.
8. Hemmings J, Craig K, Dana N, Johanna S, Christine L, Investigating the role of dopaminergic and serotonergic candidate genes in obsessive-compulsive disorder, European Neuropsychopharmacology Vol 13 issue2 march 2003, Pages95-98
9. Rachel M, Joanna E, Andrew J, Kara G O'L, Zhishun W, Deficient Activity in the Neural Systems That Mediate Self-regulatory Control in Bulimia Nervosa, Arch Gen Psychiatry. 2009;66(1):51-63.
10. Rachel M., Dysfunctional frontostriatal control systems in bulimia nervosa, Future Neurol. 2009; 4(4) XXX-XXX
11. Lavander A, Shubert I, de Silva P, Treasure J, Obsessive-compulsive beliefs and magical ideation I eating disorders, Br J Clin Psychol. "006 Sept;45(Pt 3); 331-42.
12. Steinglass JE, Eisen JL, Attia E, Mayer L, Walsh BT, Is anorexia nervosa a delusional disorder? An assessment of eating beliefs in anorexia nervosa., J Psychiatr.Pract. 2007 Mar; 13(2): 65-71.
13. Garcia CS, Fassino GA, Favaro A, Santonastaso P, Ramaciotti C, Olanzapin therapy in anorexia nervosa: psychobiological effects, July 2007, vol 22(4):167-248



## NARKOMANIJA BOLEST SAVREMENOG DRUŠTVA - OD NEGACIJE DO AFIRMACIJE

Tatjana Jovanović

Služba za psihijatriju, Opšta bolnica Leskovac

### SAŽETAK

Fatalan susret čoveka i droge desio se u dalekoj istoriji ljudskog rada, ali nas i danas iznova fascinira nanoseći štetu pojedincu, porodici, društvu, čovečanstvu... Konzumacija psihoaktivne supstance je u početku imala ritualni karakter i bila u neposrednoj vezi sa magijskim mišljenjem. Razvitkom kognitivnih sposobnosti čoveka i prepoznavanjem uzročno-posledičnih veza koje su osnova naučne svesti, konzumacija psihoaktivnih supstanci postaje ponašanje vezano za avanturistički duh individue i potrebu za hedonizmom, što je obeležilo epohu velikih, pre svega geografskih otkrića i susreta Evrope sa novim svetovima. Sa erom industrijalizacije i ulaskom u "neurotično" doba, iskorak ka psihoaktivnim supstancama se sve više prepoznaje kao gest anksioznosti, depresivnosti i poprima simptomatski smisao... Kompleksnost etiopatogenetskog modela adicije vraća nas na enigmu šta je najpresudniji faktor u uzimanju droga, posebno opijata, koji su najrazorniji za konzumenta. Da li je to čovekova mračna strana koju je dobio nasleđem, da li su to konfuzne društvene prilike u kojima egzistira, porodica kao osnovna ćelija zajedništva kome iskonski težimo, ili je to neki biohemijski momenat koji je u vezi sa pojedinim bihevioralnim aspektima adicije. Ipak, da bi smo bolje razumeli kompleksnost problematike, moramo se prvo utišati da bi se međusobno bolje čuli... Iza konfuznosti na polju pristupa problemu ponekad se nalaze sasvim jednostavna rešenja kroz adekvatnu i nedvosmisleno zakonsku regulativu pa rešavanje ovakvog problema ne mora i ne sme biti nemoguća misija. Zdrava nacija mora biti imperativ svakog društva koje teži prosperitetu i kvalitetnijem životu.

Cljučne reči: narkomanija, savremeno društvo.

### SUMMARY

A fatal encounter of man and drugs occurred in the distant history of human activity, but it still fascinates us over again causing damage to an individual, family, society, humanity ... Consumption of psychoactive substances originally had a ritual character and was directly related to magical thinking. With the development of human cognitive abilities and recognizing cause and effect relationships, that were the basis of scientific awareness, the consumption of psychoactive substances became the behavior related to the spirit of adventure and the need for individual hedonism, which marked the era of large, primarily geographical discoveries and encounters of Europe with new worlds. With the era of industrialization and with the entry in the "neurotic" era, a step towards the psychoactive substances was increasingly recognized as a gesture of anxiety, depression, acquiring symptomatic meaning. The complexity of etiopathogenetic model of addiction brings us back to the enigma of what the most crucial factor in drug consumption is, especially opiates which are the most destructive for the consumer. Is this the dark side of a man which he inherited, whether they are confusing social conditions in which one exists, the family as the basic cell of the primordial unity which we strive for, or it is some biochemical factor which is associated with certain behavioral aspects of addiction. However, in order to understand better the complexity of the problem, we must first become silent in order to hear each other better. Behind the confusion in dealing with the problem, there are sometimes very simple solutions through an adequate and unequivocal legal regulations and solving this problem need not and should not be impossible. A healthy nation must be an imperative of every society that strives for prosperity and better life quality.

Keywords: drug addiction, modern society.

*„Zaglušujuću larmu oko neslaganja o drogama, možda bi trebalo utišati, da bi smo se međusobno bolje čuli... ”*

T. H. Bewley

Sudbonosni susret čoveka i droge, smešten u dalekoj istoriji ljudskog roda, traje i danas i iznova nas fascinira svojom kompleksnošću, intenzivnošću, potentnošću, štetom koju nanosi pojedincu, porodici, društvu...

Ova pojava odavno je prerasla granice medicinskog problema i postala predmet interesovanja ne samo lekara, već i psihologa, sociologa, pedagoga, medija, ali i sudstva, policije. Izveštaji Ujedinjenih nacija i Internacionalnog progra-

ma za kontrolu droga sa sedištem u Njujorku i Beču, govore da u svetu ima preko sto devedeset miliona korisnika droga.<sup>1</sup>

Pozicioniranje narkomanije kretalo se do skora na nesigurnom terenu. Mišljenja laika, da se radi o moralno neprihvatljivoj i socijalno devijantnoj pojavi, u potpunoj su suprotnosti sa stavovima psihijataru koji smatraju da se radi o izuzetno teškoj, hroničnoj i recidivantnoj bolesti, koja proizvodi brojne sekvele u ličnom, porodičnom i profesionalnom funkcionisanju konzumenta droge, a i društva u celini.

Posebno je fascinantna pojava habituacije - intenzivne želje, ponekad i neodoljive potrebe, da se droga konzumira bez obzira na svest o njevoj štetnosti. Da li je ovakav izbor Fromovski strah od slobode, kojim mlad čovek odabira regresiju, svesno se odričući individuacije i slobode, u okolnostima konfuznih društvenih prilika? Da li se ovakav korak čini jer se radi o osobi koja je u biti nesigurna, oseća se bezvredno i biva preplavljena strahom koji je pokreće na opsesivno - kompulzivno tj. neurotično ponašanje o čemu je davno govorila Karen Horhaj u vreme kada narkomanije nije ni bilo? Možda je budući adikt ipak genetski predodređen da učini ovaj unapred isprogramiran izbor jer je takav genetski kod dobio još na samom začetku. Po svemu sudeći etiopatogenetski model nije ni jednostavan, ni dovoljno poznat, ali je sasvim sigurno multifaktorijalan.

Bolesti zavisnosti nastaju iz susreta ličnosti i psihoaktivne supstance pod određenim okolnostima. U ovom susretu značajan učinak pripisuje se i porodičnom miljeu iz kojega budući adikt potiče, kao i socijalnim okolnostima i trendovima društva kome pacijent pripada. U međugri brojnih kauzalnih faktora, na potki psihijatrijsko-psihološki lako prijemčive ličnosti, dešava se fatalni susret koji opustošuje čovekovu ličnost, ruiniira njegovo telesno zdravlje, osuđuje ga na osamu, izmešta iz društva i oduzima mu buduće godine, vodeći ga sporije ili brže u smrt.<sup>2,3,4</sup>

Jedna od čestih dilema vezanih za pitanje narkomanije, odnosi se na to da li se radi o autohtonij bolesti, ili je ona ipak izraz, sindromsko određenje ili direktna posledica nekog drugog

mentalnog poremećaja. Brojne studije ukazuju da je adicija u bliskoj vezi sa depresivnošću i anksioznošću.<sup>5</sup>

Pojedini aspekti adikcionog ponašanja poput, intravenskog injektiranja heroina uz stalno prisutan rizik od embolije i infekcija, kao i ponovljena iskustva „over“ doziranja, metaforično sugerišu na latentnu suicidalnost. Nije li sam adikt, koji je najčešće nemotivisan da se leči, još jedan dokaz da mu više nije stalo do života i da je preplavljen idejama ništavila i beznađa?

Brojna su pitanja koja traže odgovore, što može delovati prilično obeshrabrujuće, ako se doslovce prihvati Heraklitova izreka nastala 500 godina pre nove ere - "Čovekova duša je daleka zemlja koja se ne može dosegnuti i istražiti...".

Priča o čoveku - heroinomu, u sadašnjem vremenu sve više podseća na priču o kolateralnoj šteti. Uživalac heroina je konzument izuzetno skupog proizvoda. Proizvodnja i promet opijuma i njegovih prirodnih i sintetskih derivata predstavlja najsofisticiraniji oblik kriminala. U trgovinu drogama, uključeno je na direktan ili indirektan način preko 10% svetskog stanovništva. Socijalni morbiditet - rizično seksualno ponašanje, prostitucija, svi oblici nasilja, trgovina ljudima, takodje su povezani sa proizvodnjom i prometom narkotika. Procenjuje se da je godišnji obrt od trgovine narkoticima 400 milijardi dolara. Velikim delom novca od trgovine narkoticima finansira se i trgovina oružjem, prekraja mapa sveta, ruše stare i stvaraju nove države.<sup>6,7,8</sup>

Praksa pokazuje da je lečenje od zloupotrebe psihoaktivnih supstanci dugotrajno, skupo, kompleksno, a rezultati lečenja su vrlo skromni. Ponekad lečenje podseća na Sizifov posao koji frustrira ne samo pacijenta, već i lekara. Bezuspešni pokušaji lečenja obeshrabruju zavisnika, njegov motivacioni kapacitet slabi, uz rizik od razvoja depresivnih manifestacija i suicida. Osim toga, sve je prisutniji i ekonomski aspekt lečenja. Nedovoljno poznavanje problema zavisnosti, posebno na molekularnom nivou, nepostojanje terapijskih protokola i vodiča dobre prakse, delimično su razlog male uspešnosti lečenja. Ako se uz to doda da tek mali broj razvijenih zemalja ima programe resocijalizacije ovih

pacijenata, terapijski učinci su za sada vrlo skromni.

Pomenuti razlozi proizašli su iz empirije i nametnuli, novi predmet interesovanja eksperata. To je potraga i identifikacija onih parametara koji mogu imati prognostički značaj u smislu uspešnosti terapije, ali i uticati na pravilan izbor terapijske doktrine. Ovi parametri grupišu se u tri klastera.

Prvi klaster odnosi se na parametre vezane za osobu i kontekst, drugi sadrži parametre vezane za zavisnost, a treći klaster odnosi se na skup parametara vezanih za sam tok tretmana.

Ramah (2007), navodi sledeće parametre kao prognostički značajne za pozitivan ishod tretmana. I klaster - starost do 20 ili preko 30 godina, završen fakultet i /ili zasnovan radni odnos, ženski pol, brak ili stabilan partnerski odnos, odsustvo obrasca zavisnosti, posebno u primamoj porodici, posebno sblinga. II klaster odnosi se na početak korišćenja droga posle 17. godine, odsustvo politoksikomanskog obrasca adicije, odsustvo komorbiditeta, psihičku zavisnost koja je ispoljena do srednjeg nivoa, nepripadanje u potpunosti subkulturi zavisnika. III klaster odnosi se na adekvatnu uključenost u terapijski proces.<sup>9</sup>

Posle svega, čini se da je narkomanija kao pojava prešla dugačak put od negacije do afirmacije - u smislu medijske ali i šire društvene

pažnje, interesovanja naučne javnosti, medicinskih radnika, obrazovno-vaspitnih institucija, ali i onih struktura koje se bave patologijom porodice, gde problem zapravo i nastaje.<sup>10</sup> Možda lečenje adicije ipak ne mora i ne sme da bude nemoguća misija...

### Literatura

1. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: Annular report on the state of the drugs problem in the European Union and Norway, 2002.
2. Yves Pelicier-Guy Thuillier La Drogue, Presses Universitaires de France - Paris 1997.
3. Vučković N. Zavisnost od droga. Institut za psihijatriju, Novi Sad, 2004.
4. Petrović S. Droga i ljudsko ponašanje, Dečije novine, Gomji Milanovac, 1998.
5. Miroslava Jašović-Gašić, Comorbidity in bipolar disorder: Diagnostical, clinical and therapeutical implications, Engrami., vol. 30., april-jun 2008.
6. M. Petrović, G. Drašković: Informator o vrstama opojnih droga, psihoaktivnih supstanci i sirovina, Ministarstvo unutrašnjih poslova Republike Srbije, 2001.
7. Milena Stanković: Droga i kriminal. Beograd, 2008.
8. Strategija za borbu protiv droga u Republici Srbiji za period od 2008. do 2012. godine. "Službeni glasnik RS" , br. 55/05 i 71/05 - ispravka.
9. Ramah A., Krivokapić Ž.: Parametri efikasnosti tretmana zavisnosti od opoida, Engrami. vol. 30., april-jun 2008., Supplement 1.
10. J. Bukelić, Socijalna patologija adicija, mogućnost prevencije i intervencije. U knjizi Socijalna i porodična kretanja - psihijatrija između tela i duše, Institut za mentalno zdravlje, Beograd, 2002.

## ODABRANE TEME

## EPIDEMIOLOŠKE KARAKTERISTIKE HRONIČNOG HEPATITISA C

Elvira Lukač Radončić

Dom zdravlja, Novi Pazar

### SAŽETAK

Hepatitis C predstavlja ogroman sadašnji i budući problem u celom svetu. Procenjuje se da su 170 miliona ljudi hronični nosioci HCV širom sveta. Virus hepatitisa C pripada RNK virusima, porodici Flavivirade. Postoji 6 glavnih genotipova (označenih od 1-6) i brojni subtipovi (označenih a, b, c) čija je distribucija u svetu šarolika. Izvor zaraze hepatitis C virusom je čovek, sa akutnom ili hroničnom HCV infekcijom. Putevi prenošenja hepatitis C virusa su: transfuzije krvi i krvnih derivata, intravenozno uzimanje opijata, seksualni kontakt sa inficiranom osobom ... HCV infekcija prelazi u hronicitet u 60-90% slučajeva. Infekcija virusom direktno je odgovorna za oko 40% svih ciroza i 60% svih hepatocelularnih karcinoma.

Ključne reči: hronični hepatitis C, epidemiologija, terapija

### SUMMARY

Hepatitis C presents an enormous current and future problem all over the world. It is estimated that 170 million people are chronic carriers of HCV around the world. The virus of hepatitis C belongs to RNA viruses, to the Flavivirade family. There are 6 major genotypes (marked from 1-6) and numerous subtypes (labeled a, b, c) whose distribution in the world is variegated. The source of the hepatitis C virus infection is the human being with acute or chronic HCV infection. The routes of transmission of hepatitis C virus are: transfusion of blood and blood derivatives, intravenous drug consumption, sexually contact with an infected individual ... HCV infection becomes hronicity in 60-90% cases. The virus infection is directly responsible for approximately 40% of all cirrhosis and 60% of all hepatocellular cancers.

Key words: Chronic hepatitis C, epidemiology, therapy

### Uvod

Hepatitis C predstavlja ogroman sadašnji i budući problem u celom svetu. Jedan od najznačajnijih zdravstvenih, socijalnih i ekonomskih problema danas, kako kod nas tako i u svetu je infekcija virusom hepatitisa C [HCV].

Procenjuje se da su 170 miliona ljudi hronični nosioci HCV širom sveta.

Globalna prevalenca HCV infekcije različita je u različitim delovima sveta. Visoka prevalenca je > 3%, umerena 2-2,2%, niska 1,0-1,9% i veoma niska <1,0%. U Egiptu se kreće od 6 – 28 % [22 %] u zavisnosti od regije. U Americi prevalenca je 1.8 %, Francuskoj 1.1 – 1.2 %, a u Australiji, severnoj Evropi i Engleskoj veoma niska.<sup>1, 2, 3, 4</sup>

Prema podacima National Health and Nutrition Examination Survey [NHANES], 3.9 miliona Amerikanaca je inficirano virusom hepatitisa C, a od njih 2.7 miliona ima hronični oblik hepati-

tisa. U Francuskoj 400–500 hiljada ljudi ima hronični hepatitis. Broj inficiranih u Nemačkoj je 800.000.<sup>5</sup>

Relevantnih podataka za našu zemlju još uvek nema.

Qui-Lin Choo i saradnici iz Houghtonove grupe [Chiron Corporation, Emeryville California] su prvi put klonirali genom HCV.<sup>6, 7, 8</sup>

Virus hepatitisa C pripada RNK virusima, porodici Flavivirade. Prema Houghtonu može se smatrati trećim rodnom u porodici. Porodicu Flaviviride čine:

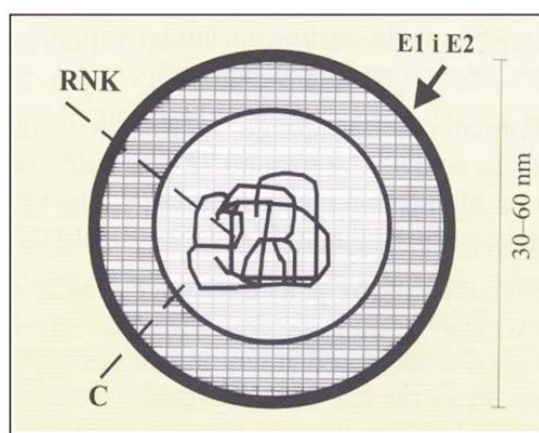
1. Flavi virusi:
  - v. žute groznice
  - v. Denge
  - v. St. Luis encephalitis
2. Pesti virusi:
  - v. bovin diarea
  - v. hog kolera
3. Virus hepatitisa C:
  - genotipovi 1-6

Adresa autora: Mr dr sci med Elvira Lukač Radončić, Generala Živkovića 28, 36300 Novi Pazar. Telefon: 064/ 329 61 61, E-mail: elvirkaa@yahoo.co.uk



Virus hepatitisa C loptastog je oblika, prečnika 30-60 nm, genom je jednostruka RNK dužine oko 9400 nukleotida i core proteinom, E1 i E2 glikoproteinima u lipoproteinskom omotaču /NS1, NS2, NS3, NS4, NS5.

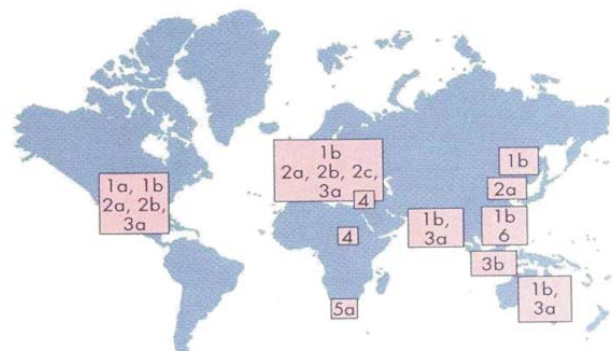
Genomska struktura obuhvata skoro ceo RNK genom, kodira sintezu poliproteina sa 3010-3111 aminokiselina, a počinje metionin kodonom. Genom se deli na strukturalni region S koji čine jezgro i omotač i nestrukturalni deo NS region i dva terminalna regiona 5' i 3'.



Slika 1. Hepatitis C virus<sup>7</sup>

Strukturalni deo genoma HCV su: C-gen, E1 gen, NS4 gen i NS5 gen. Strukturalni i nestrukturalni deo RNK genoma sa odgovarajućim genima čine sekvencu kodiranja virusnih proteina.<sup>6-10</sup>

Postoji 6 glavnih genotipova [označenih od 1-6] i brojni subtipovi [označeni a, b, c] čija je distribucija u svetu šarolika. Genotipovi 1 i 4 su rezistentniji na terapiju od genotipova 2-3.



Slika 2. Rasprostranjenost različitih genotipova HCV-a u svetu<sup>10</sup>

U Sjedinjenim Američkim Državama i zapadnoj Evropi genotipovi 1a i 1b su najzastupljeniji,

a potom genotipovi 2 i 3. Ostali genotipovi nisu pronađeni u ovim državama ali u ostalim regijama jesu, kao što je Egipat gde je prisutan genotip 4, Severna Afrika genotip 5, Severnoistočna Azija genotip 6.<sup>1,7,8,11-13</sup> U našoj zemlji genotipovi 1 i 3 su najzastupljeniji.

## Patogeneza

Patogenetski mehanizmi HCV infekcije još uvek su nedovoljno jasni. Meta virusa hepatitisa C su hepatociti i najverovatnije B limfociti.<sup>1</sup>

Dva su načina na koji hepatotropni virusi uzrokuju oštećenje hepatocita. Prvi je direktni, citopatogeni efekat koji je rezultat toksičnog dejstva virusnih produkata na inficiranu ćeliju. U drugom mehanizmu, oštećenje jetre uzrokovano je imunološkom reakcijom prema samom virusu, ili antigenima koji se prezentiraju na membrani inficiranog hepatocita. Smatra se da su u patogenezi HCV infekcije uključena oba mehanizma.<sup>6-8, 14</sup>

HCV replikacija u organizmu inficirane osobe odvija se u nekoliko faza: absorpcija i penetracija HCV u hepatocit, translacija i replikacija HCV genoma, kompletiranje viriona, koji potom napušta inficiranu ćeliju.

Virus hepatitisa C ima veliku sposobnost replikacije. Dnevno se proizvodi više od 10 triliona viriona, čak i u hroničnoj fazi infekcije.<sup>1, 2, 15</sup>

HCV infekcija prelazi u hronicitet u 60-90 % slučajeva, što je mnogo češće nego kod drugih hepatotropnih virusa. Još uvek nije poznato zašto organizam nije u stanju da eliminiše HCV infekciju.

Osim toga, infekcija virusom direktno je odgovorna za oko 40 % svih ciroza jetre i 60 % svih hepatocelularnih karcinoma.<sup>16, 17, 18</sup>

## Epidemiologija

Izvor zaraze hepatitis C virusom je uvek čovek sa akutnom ili hroničnom HCV infekcijom.

Putevi prenošenja hepatitis C virusa su:

- transfuzijama krvi i krvnih derivata,
- intravenozno uzimanje opijata – korišćenjem inficiranih igala [danas najčešći put],



- seksualnim kontaktom sa inficiranom osobom,
- vertikalna transmisija infekcije [intrauterina, intranatalna i postnatalna],
- transplantacijom tkiva i organa,
- tetovažom, akupunkturoom i ostalim načinima ulepšavanja tela,
- kod 40 % put prenošenja je nepoznat.<sup>1, 3, 5-9, 19-21</sup>

Virus se najčešće prenosi faktorima VIII i IX, manji rizik nosi puna krv i izdvojeni eritrociti, trombociti, granulociti i krioprecipitat, jer su poticali od jednog ili više davalaca. Zbog termičke obrade albumini i globulini se smatraju bezopasnim.<sup>20-22</sup>

Rizik od infekcija srazmeran je količini primljene krvi ili derivata krvi, broju davalaca, socijalno-ekonomskom položaju davalaca.

Danas se transfuzije krvi i derivata krvi otkrivaju kao put prenošenja HCV infekcija samo u oko 2.1 % inficiranih.<sup>3,7,8,23,24</sup>

Postoji visok rizik [oko 90 %] od prenosa HCV infekcije kad je donor HCV RNK pozitivan, bez obzira koji se organ transplantira.<sup>7,8,25,26</sup>

Hemodijalizom se inficira 10-40% bolesnika HCV. Što su bolesnici duže na programu hronične dijalize, tako raste i prevalenca anti-HCV pozitivnosti.<sup>6-9</sup>

Zdravstveni radnici [stomatolozi, lekari, medicinske sestre i tehničari, laboranti] u nešto su većem riziku od HCV infekcije nego opšta populacija. Ubod na inficiranu iglu dovodi do infekcije u 10 % slučajeva.<sup>6,7</sup>

U stomatohirurgiji rizik je još veći. HCV infekcija može se preneti u toku svake hirurške intervencije i endoskopije.<sup>7</sup>

Prema različitim istraživanjima 2-5 % zdravstvenih radnika je inficirano.<sup>1,5,7</sup>

Kod 40 % inficiranih put prenošenja je nepoznat. Smatra se da ovde imaju udela male, neprirentne povrede kože i sluzokože.<sup>8</sup>

S obzirom da se radi o virusu koji je sličan Flavi virusima, neki autori ističu da bi i komarci mogli imati značaja u prenošenju infekcije.<sup>8</sup>

## Hronična hepatitis C virusna infekcija - Klinička slika

U 75-90% obolelih bolest teče asimptomatski i otkriva se slučajno, pri rutinskim pregledima, pri dobrovoljnim davanjima krvi, ili prilikom hirurških intervencija u abdomenu.

Značaj infekcije HCV je u tome što 70-80 % akutnih infekcija prelazi u hronične.

Trajanje akutnog virusnog hepatita [bez obzira na klinički oblik] duže od 6 meseci ukazuje na hronični hepatitis C [HHC].<sup>6-8,27,28</sup>

Klinička slika je blaga, sa oskudnim i često odsutnim simptomima bolesti. Najčešći simptomi su malaksalost, tišteći bol u gornjem delu trbuha, nepodnošljivost određene vrste hrane, umor, gubitak apetita, mučnina, nadimanje.

Bolesnici su uglavnom anikterični osim u pogoršanju bolesti. Pri objektivnom pregledu jetra je najčešće u granicama normalnog, ili lako uvećana.

I pored toga što nema simptoma, a i klinički nalaz je uredan, testovi funkcionalnog ispitivanja jetre ukazuju na prisutno oštećenje jetre.

## Patohistološke odlike hroničnog C virusnog hepatitisa

Histološke odlike C virusnog hepatitisa uključuju:

- a] naglašenu ekspanziju portnog trakta predominantno limfocitnim infiltratom sa minimalnim poniranjem u okolni parenhim [“interface hepatitis”], često sa
- b] dobro definisanim limfnim agregatima, uključujući formiranje pravih limfnih folikula sa germinativnim centrom,
- c] različit stepen oštećenja bilijarnih kanala do njihovog fokalnog odsustva,<sup>29</sup>
- d] različit stepen steatoze, uključujući mikro i makrovezikularni tip, i
- e] sinusoidalnu hiperplaziju.

Izgled pri malom povećanju je karakterističan: nejednako uvećanje portnih prostora, često sa jasnom loptastom formom, sa delimično ili potpuno razvijenim limfnim folikulima, minimalnim “interface hepatitisom”, izraženim sinu-

soidnim ćelijama i blagom i umerenom steatozom. Manje često prisutne karakteristike su:

- f] laka lobularna nekroza,
- g] displazija hepatocita,
- h] višejedarni hepatociti, i
- i] akumulacija Mallor-sličnom materijalu u hepatocitima.

Ove karakteristike nisu patogeneomonične, viđaju se i u drugim formama hroničnog hepatitisa, ali identifikacija zbirno a] do e] je dijagnostička.

Diferencijalna dijagnoza uključuje druge forme hroničnog hepatitisa, uključujući autoimuni hepatitis.

Imunohistohemijska detekcija HCV još uvek nije moguća, iako je učinjen znatan progres u ovom polju. Zlatni standard za dijagnozu je identifikacija virusne RNA polimeraza reakcijom.

### Dijagnoza

Za detekciju virusa koristi se nekoliko tipova dijagnostičkih testova:

- ELISA test I generacije,
- ELISA test II generacije,
- ELISA test III generacije,
- RIBA test I generacije,
- RIBA test II generacije,
- RIBA test III generacije,
- Polimerizacija nukleinskih kiselina[PCR],
- Kvalitativna i kvantitativna metoda,
- Genotipizacija virusa hepatitisa C.<sup>1, 6-9, 30</sup>

### Polimerizacija nukleinskih kiselina [PCR metoda]

PCR je najosetljivija metoda za detekciju HCV RNK.<sup>31-33</sup> Ovom metodom pojačavaju se preko reverzne transkriptaze prepisane komplementarne DNK virusa i na taj način detektuju i minimalne količine virusne RNK. Kao osnova upotrebljava se stabilan 5' nekodirajući region. Moguća je i kvantifikacija količine HCV RNK u serumu, a virusnu RNK moguće je detektovati 1-2 nedelje od infekcije. PCR metodom može se otkriti HCV RNK u serumu, tkivu jetre, tkivu

bubrega, tkivnim tečnostima i mononuklearnim ćelijama periferne krvi.

**Tabela 1.** Klasifikacija u komparaciji sa opisnom dijagnozom biopsije

HAI	Kratak opis
1-3	Minimalni HH
4-8	Blag HH
9-12	Umeren HH
13-18	Težak HH

**Tabela 2.** Indeks stepena fibroze u hroničnom hepatitisu

Bez fibroze	0
Fibrozna ekspanzija u nekim PP	1
Fibrozna ekspanzija u većini PP	2
Fibrozna ekspanzija većine PP sa porto-portalnim bridžingom	3
Fibrozna ekspanzija nekih PP sa porto-portalnim i porto-centralnim bridžingom	4
Izražen bridžing bez prusustva nodula	5
Ciroza	6

**Tabela 3.** Modifikovan Knodell-ov sistem gradiranja hroničnog hepatitisa

<b>A. Zapaljenje u portnom prostoru</b>	
Odsutno	0
Blago	1
Umereno	2
Umereno/naznačeno	3
Jako	4
<b>B. "Interface" hepatitis</b>	
Odsutan	0
Blag	1
Blag/umeren	2
Umeren	3
Težak	4
<b>C. Lobularna aktivnost</b>	
Odsutna	0
Jedan fokus ili manje na objektivu 10x	1
2-4 fokusa na objektivu 10x	2
5-10 fokusa na objektivu 10x	3
Više od 10 fokusa na objektivu 10x	4
<b>D. Konfluentne nekroze</b>	
Odsutne	0
Fokalne konfluentne	1
Zona 3 u nekim poljima	2
Zona 3 u većini polja	3
Nekroza zone 3+ "Bridging"	4
Nekroza zone 3+ "Multiply Bridging"	5
Panacinarne ili multiple nekroze	6
<b>HAI</b>	<b>18</b>

Ova metoda karakteriše se brzinom, osetljivošću i specifičnošću.

Kvalitativna PCR metoda koristi se za postavljanje dijagnoze kod seronegativnih pacijenata, kod akutne HCV infekcije sa odloženom serokonverzijom i kod intermitentnih RIBA testova.

Kvantitativna PCR metoda koristi se za određivanje aktivnosti virusne replikacije i za praćenje terapijskog efekta.

Biopsija jetre je osnovna metoda za dijagnozu i praćenje hroničnog hepatitisa. Biopsijom se određuje stepan zapaljenja jetre i stepen fibroze i klasifikuje po modifikovanom Knodell-ovom sistemu. Stepem nekro-inflamatorne aktivnosti određuje se aktivnošću A od A0 do A3, stepen fibroze F od F0 do F6 za cirozu. Modifikovani Knodell-ov sistem je ilustrovan tabelama broj 1, 2 i 3.

### Prevenција

Ne postoje specifične mere zaštite od HCV infekcije.

Primarna prevencija znači sprečavanje infekcije HCV, a odnosi se na opšte mere zaštite.

Sekundarna prevencija podrazumeva sprečavanje razvoja ciroze i HCC, kao i odlaganje transplatacije jetre, praćenjem i lečenjem bolesnika sa HHC.

Obzirom da je kloniran genom HCV sledeći korak u prevenciji bolesti je pravljenje vakcine protiv hepatitis C virusa.

### Terapija

Evropska asocijacija za ispitivanje bolesti jetre [EASL] i smernice Nacionalnih instituta za zdravlje [NIH] [EASL internacionalni consensus za hepatitis C, 1999; Consensus, Development Conference Panel Statement, 1997] preporučuju da pacijente sa umerenom/teškom nekroinflamacijom i/ili fibrozom treba lečiti, ukoliko imaju detektabilnu HCV RNK. Danas se zna da kod visoke viremije i kod genotipa 1 relativno je manji odgovor na terapiju, ali to ne treba da bude razlog nesprovođenja terapije.

Ciljevi terapije HCV infekcije su:

- eradikacija virusa,
- usporavanje ili zaustavljanje progresije bolesti,
- poboljšanje histološkog nalaza jetre,
- smanjenje rizika od HCC,
- poboljšanje kvaliteta života.

Lečenje hroničnog virusnog hepatitisa C brojnim antivirusnim lekovima daje zadovoljavajuće rezultate.

Danas se najbolji uspeh u lečenju HHC postiže primenom peginterferona alfa-2a [Pegasys] u kombinaciji sa Ribavirinom. Stabilan virusološki odgovor se postiže kod oko 80% bolesnika.<sup>31,33</sup>

Terapija peginterferonom alfa-2a može biti monoterapija i kombinovana terapija.

U monoterapiji preporučuje se doza peginterferona alfa-2a 180µg ili 135 mg s.c. jedanput nedeljno tokom 48 nedelja.<sup>34,35</sup>

Monoterapija peginterferonom alfa-2a je rezervisana za bolesnike koji ne podnose ili je kontraindikovana primena ribavirina [bolesnici na hemodijalizi, bolesnici sa već postojećom anemijom, trudnoća, teža kardiovaskularna oboljenja].<sup>36-38</sup>

Kombinovana terapija podrazumeva primenu peginterferona alfa-2a u dozi od 180µg i Ribavirin [i to do 65 kg doza 800mg, 1000mg između 65-85kg i 1200mg preko 85kg], u trajanju od 48 nedelja kod bolesnika koji su inficirani virusom hepatitisa C genotip 1 i 4, a 24 nedelje kod bolesnika sa genotipom 2 i 3.<sup>39-42</sup>

Prema preporuci Francuskog konsensusa danas se primenjuje algoritam tretmana HHC baziran na osnovu genotipa HCV. Optimalna terapija danas je kombinovana: Pegasys i Ribavirin.

Za genotip 1,4, 5 i 6, doza Pegasysa je 180mg jednom nedeljno, a doza Ribavirina je 1000mg, ili 1200mg [zavisno od telesne težine] peroralno dnevno.

Za genotip 2 i 3 doza Pegasysa je 180mg jednom nedeljno, a Ribavirina 800mg peroralno dnevno.

Dužina terapije zavisi od genotipa HCV. Kod genotipova 1, 4, 5, 6 dužina terapije je 48 nedelja, dok kod genotipova 2 ili 3 dužina terapije je 24 nedelje.<sup>32, 34, 43, 44</sup>

Obzirom da postojeća standardna antivirusna terapija pegilovanim interferonom i ribavirinom nije dovoljno efikasna, preduzimaju se veliki naponi u izučavanju novih antivirusnih lekova. Najviše se očekuje od HCV direktno delujućih antivirusnih lekova, koji deluju na enzime hepatitis C virusa koji su neophodni za njegovu replikaciju, pre svega na HCV proteazu i polimerazu.

### Vakcina

Terapija HHC je veoma skupa, dugotrajna i nedovoljno efikasna, a s druge strane, u preko 40% slučajeva put prenošenja je nepoznat, pa mere nespecifične terapije nisu efikasne u suzbijanju infekcije.

Zbog toga su snage danas usmerene na težnji za pronalaženjem efikasne vakcine protiv hepatitis C.

Vakcina za HCV bi morala da bude multivalentnog karaktera, zbog visokog stepena varijabilnosti ovog virusa, a sastav vakcine bi trebalo da bude prilagođen geografskoj učestalosti genotipova.<sup>45</sup>

### Literatura

1. Lauer GM, Walker BD. Medical progress: Hepatitis C virus infection. *N. Engl. J. Med.* 2001; 345[1]: 41-52.
2. Boyer N, Marcellin P. Pathogenesis, diagnosis and management of hepatitis C. *J. Hepatol.* 2000; 32[1]: 98-112.
3. Fabri M, Klačnja B, Ružić M et al. Epidemiološke karakteristike hepatitis C virusne infekcije anti-HCV pozitivnih osoba lečenih u Klinici za infektivne bolesti u Novom Sadu. *Acta Infectologica Yugoslavica.* 2003; 8[1]: 19-24.
4. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *J. Hepatol.* 2006; 44: 56-9
5. Consensus Conference. Treatment of hepatitis C. Paris, France, 2002.
6. Konstantinović LJ. Virusni hepatitis C. Prosveta, Niš 1997.
7. Delić D, Nikolić P, Bošić M. Virusni hepatitis. Zavod za udzbenike i nastavna sredstva, Beograd 1998.
8. Jemuović Lj. Hronični virusni hepatitis C. Zadužbina Andrejević, Beograd 2000.
9. Đorđević-Stanković D, Otašević M, Tasić G et al. Hepatitis C virusna infekcija-virusološki i

- patofiziološki aspekti. *Acta Medica Medianae.* 2002; 1: 43-52.
10. Nešković G, Čupić-Jovanović S, Šivković J et al. Molekularna biologija hepatitis C virusa. *Acta Infectologica Yugoslavica.* 2003; 8[1]: 5-11.
11. Halton P, Neumann AU, Bourliere M et al. Slow viral dynamic of hepatitis C virus genotype 4. *J. Viral Hepatol.* 2003; 10: 351-53.
12. Serra MA, Rodriguez F, Olmodel AJ et al. Influence of age and date of infection on distribution. *J. Viral Hepatol.* 2003; 10: 183-8.
13. Pawlotsky JM. Virology of hepatitis B and C viruses and antiviral targets. *J. Hepatol.* 2006; 44: S10-S13.
14. Nožić D. Imunopatogeneza hronične hepatitis C virusne infekcije. *Acta Infectologica Yugoslavica.* 2003; 8[1]: 25-9.
15. Jovanović M. Komparativna klinička, biohemijska i imunocitohemijska ispitivanja bolesnika sa hroničnim hepatitisom C. Doktorska disertacija, Niš 2003.
16. Quer J, Murillo P, Martell M et al. Subtype mutations in envelope 2 region including phosphorylation homology domain of hepatitis C virus do not predict effectiveness of antiviral therapy. *J. Viral Hepatitis.* 2004; 11:45-54.
17. Pradat P, Alberti A, Poynard T et al. Predictive value of ALT levels for histologic findings in chronic hepatitis C: A European collaborative study. *Hepatology.* 2002; 36[4]: 973-7.
18. Piche T, Vandenbos F, Albakar-Mahamat A et al. The severity of liver fibrosis is associated with high leptin levels in chronic hepatitis C. *J. Viral Hepatitis.* 2004; 11: 91-6.
19. Lukač-Radončić E. Hronični hepatitis C kod intravenoznih narkomana. *Sanamed.* 2011; 6[1]:9-11.
20. Qualio LG, Lugoboni F, Pajusco B et al. Hepatitis C virus infection: prevalence, predictor variables and prevention opportunities among drug users in Italy. *J. Viral Hepatitis* 2003; 10:394-400.
21. Jemuović Lj, Boričić J, Delić D et al. Epidemiološke, kliničke, biohemijske i histopatološke karakteristike hroničnog hepatitis C: prikaz 84 pacijenta. *Acta Infectologica Yugoslavica* 2001; 6[2]: 201-11.
22. Kostić V, Virijević D, Vrbić M et al. Hepatitis C infekcija kod bolesnika sa hemofilijom A. *Acta medica Medianae* 1999; 2: 73-8.
23. Hassan M, Hasan S, Giday S et al. Hepatitis C virus in sickle cell disease. *J. Natl. Med. Assoc.* 2003; 95[10]: 939-42.
24. Chang TT, Young KC, Yang YJ et al. Incidence of post-transfusion hepatitis in Taiwan before and after introduction of anti-HCV testing. *Liver* 1996; 16:201-6.
25. Ciccorossi P, Filipponi F, Oliveri F et al. Increasing serum levels of IgM anti HCV are diagnostic of recurrent hepatitis C in liver transplant patient with ALT flares. *J. Viral Hepatitis.* 2003; 10: 168-73.
26. Delić D, Nešić Z, Simonović J. Hepatitis C i ortotopička transplantacija jetre: problemi i rešenja. *Acta Infectologica Yugoslavica.* 2003; [8]: 49-53.
27. Batts PK, Ludwig J. Chronic hepatitis. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19 [12]: 1409-17.
28. Desmit V, Gerber M, Hoofnagle H et al. Classification of chronic hepatitis. Diagnosis, grading and staging.



- Hepatology.1994; 23: 1513-20.
29. Geler SA. and Petrović LM. Chronic hepatitis [Chronic necroinflammatory Disease of the liver] 83-97b in Biopsy interpretation of the liver, Lipincot Williams&Wilkins, 2004.
  30. Žerjav S. Virusološka dijagnostika hepatitisa C. Acta Infectologica Yugoslavica. 2003; 8:13-7.
  31. Feucht HH, Schroter M, Zollner B et al. The Influence of Age on the Prevalence of Hepatitis C virus subtypes 1a and 1b. The Journal of Infections Diseases.1997; 175: 685-8.
  32. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus: Virology, diagnosis and management of antiviral therapy. World J. Gastroenterol. 2007; 13[17]: 2461-66.
  33. Sansonno D, Lauletta G, Dammacco. Detection and quantitation of HCV core protein in single hepatocytes by means of laser capture microdissection and enzyme-linked immunosorbent assay. J. Viral Hepatitis. 2004; 11: 27-32.
  34. Simonović-Babić J, Delić D, Đorđević M. Akutna HCV infekcija–Dijagnostički problem a terapijski izazov. Acta Infectologica Yugoslavica.2003; 8: 31-4.
  35. Portal i, Bourliere M, Halfon P et al. Retreatment with interferon and ribavirin vs interferon alone according to viraemia in interferon responder-relapser hepatitis C patients: a prospective multicentre randomized controlled study. J. Viral Hepatitis. 2003; 10: 215-23.
  36. Vrolijk MJ, Bekkering FC, Brouwer TJ et al. High sustained virological response in chronic hepatitis C by combining induction and prolonged maintenance therapy. J. Viral Hepatitis. 2003; 10: 205-209.
  37. Engler S, Flechtenmacher C, Wiedemann KH et al. Interferon alfa2a induction therapy in combination with ribavirin and amantadin for the tretment of naive patients with chronic HCV infection. J. Viral Hepatitis. 2004; 11: 60-8.
  38. Kokogly OF, Ucmak H, Hosogly S et al. Efficacy and tolerability of pegilated-interferon alpha-2a in hemodialysis patients with chronic hepatitis C. J. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 21: 575-80.
  39. Zeuzem S, Feinman V, Rasenack J et al. Peginterferon alfa -2a in patients with chronic hepatitis C. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1666-72.
  40. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR et al. Peginterferon Alfa-2a plus Ribavirin for Chronic Hepatitis C Virus Infection. N. Engl. J. Med. 2002; 347[13]: 975-82.
  41. Reddz RK, Shiffman LM, Morgan RT et al. Impact of Ribavirin Dose Reduction in Hepatitis C Virus Genotipe 1 Patients Completing Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin Treatment. Clinic. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5: 124-9.
  42. Zeum S, Diago M, Gane E et al. Peginterferon Alfa-2a [40Kilodaltons] and Ribavirin in Patients With Chronic Hepatitis C and Normal Aminotransferase Levels. Gastroenterology. 2004; 127: 1724-32.
  43. Heathcote JE, Shiffman LM, Cooksley EG et al. Peginterferon Alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 1673-80.
  44. Carlsson T, Reichard O, Norkrans G et al. Hepatitis C virus RNA kinetics during the initial 12 weeks treatment with pegilated interferon–alpha 2a and ribavirin according to virological response. J. Viral Hepatitis. 2005; 12: 473-80.
  45. Lukač E. Korelacija patološkoh I biohemijskih promena u hroničnom hepatitisu C. Magistarska teza, Niš 2008.



# UPUTSTVO AUTORIMA

## Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, stomatologije i srodnih medicinskih grana, stručne radove, prethodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehnika, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske radove po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

## Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti.

O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga Uređivačkog odbora.

Radovi se razmatraju pod uslovom da se podnose samo ovom časopisu, da do tada nisu bili štampani, ili u isto vreme podneti za štampanje drugom časopisu. Može se štampati kompletan rad koji sledi ranije objavljene rezultate u vidu abstrakta u drugom časopisu.

Za ispravnost i verodostojnost podataka i rezultata odgovaraju isključivo autori. Štampanje rada ne znači da glavni urednik, urednici, Uređivački odbor i Redakcioni kolegijum prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

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

Koristiti kratke i jasne rečenice. Prevod pojmova iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme, za koje postoji

odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr.  $^{99}\text{Tc}$ , IL-6, O<sub>2</sub>, B<sub>12</sub>, CD<sub>8</sub>).

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

Rukopis rada dostaviti u elektronskoj formi na CD-u i odštampan, na laserskom štampaču, jednodimenzionalno na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom, kao i legende za ilustracije.

Svaka rukopisna komponenta rada mora početi sa novom stranicom sledećim redosledom: naslovna strana, rezime i ključne reči, tekst, zahvalnice, reference, tabele i legende za ilustracije.

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

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

Autori treba da prilože opis doprinosa u rukopisu za svakog koautora pojedinačno. Svi drugi koji su doprineli izradi rada, a koji nisu autori rukopisa, trebalo bi da budu navedeni u zahvalnici s opisom njihovog rada, naravno, uz pisani pristanak.

**Sažetak.** Uz originalni rad na posebnoj stranici treba priložiti kratak sadržaj rada obima 100-250 reči. Za originalne radove kratak sadržaj treba da ima sledeću strukturu: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Zaključak; svaki od navedenih segmenata pisati kao poseban pasus. Navesti najvažnije rezultate (numeričke vrednosti) statističke analize i nivo značajnosti. Za prikaze bolesnika kratak sadržaj treba da ima sledeće: Uvod, Prikaz bolesnika i Zaključak.

**Ključne reči.** Ispod sažetka navesti ključne reči (od tri do šest).

**Prevod sažetka na engleski jezik.** Na posebnoj stranici priložiti naslov rada na engleskom jeziku, puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima, zvaničan naziv ustanova na engleskom jeziku, mesto i državu. Na sledećoj posebnoj stranici priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

**Struktura rada.** Svi podnaslovi se pišu velikim slovima i boldovano. Originalni rad treba da ima sledeće podnaslove: Uvod, Cilj rada, Metode rada, Rezultati, Diskusija, Zaključak, Literatura. Prikaz bolesnika čine: Uvod, Prikaz bolesnika, Diskusija, Literatura. Ne treba koristiti imena bolesnika ili inicijale, brojeve istorije bolesti, naročito u ilustracijama.

Uvod: Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključcima koji su objavljeni.

**Metode:** Opisati selekciju observacionog ili eksperimentalnog materijala (bolesnici ili laboratorijske životinje, obuhvatajući kontrolne grupe). Dati metode rada, aparate (tip, proizvođač i adresa) i postupak dobijanja rezultata, što dozvoljava drugim autorima da ih ponove. Navesti reference za korišćene metode istraživanja, kao i statističke metode analize. Precizno navesti sve lekove i hemijske agense koji su upotrebljavani, generički naziv(i), doza(e) i načini davanja. Ne treba koristiti imena bolesnika, inicijale, niti broj u bolničkim protokolima.

**Statistika:** Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljena dizajn metoda. Ne duplirati podatke u grafikonima i tabelama, izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

**Rezultati:** Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

**Diskusija:** Naglasiti nove i značajne aspekte istraživanja, kao i zaključke što slede iz njih. Ne ponavljati i detaljno opisivati podatke, ili drugi materijal, što su dati u uvodu ili u rezultatima rada. Uključiti značaj uočenih rezultata, njihova ograničenja i odnos prema zapažanjima i istraživanjima drugih relevantnih autora. Izbegavati navođenje rezultata rada koji su u toku i nisu kompletirani. Nove hipoteze treba navesti samo kada proističu iz rezultata istraživanja. Preporuke su dozvoljene samo ako imaju osnova iz rezultata rada.

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

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

Reference se citiraju prema Vankuverskom stilu (uniformisanim zahtevima za rukopise koji se predaju biomedicinskim časopisima), koji je uspostavio Međunarodni komitet urednika medicinskih časopisa (<http://www.icmje.org>), čiji format koriste U.S. National Library of Medicine i baze naučnih publikacija. Primere navođenja publikacija (članaka, knjiga i drugih monografija, elektronskog, neobjavljenog i drugog objavljenog materijala) možete pronaći na internet stranici [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). Prilikom navođenja literature veoma je važno pridržavati se pomenutog standarda, jer je to jedan od tri najbitinija faktora za indeksiranje prilikom klasifikacije naučnih časopisa.

**Slike i Sheme (crteži).** Slike se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Primaju se isključivo originalne fotografije u digitalnom formatu, u rezoluciji od 300 dpi, veličine 10×15 cm, a zapisane u JPG ili TIFF formatu. Slike dostaviti na CD-u i odštampane na papiru. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljivanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

**Grafikoni.** Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excel-u, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po ćelijama. Iste grafikone linkovati i u Word-ov dokument, gde se grafikoni označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu, sa legendom. Svi podaci na grafikonu kucaju se u fontu Times New Roman. Korišćene skraćenice na grafikonu treba objasniti u legendi ispod grafikona. Svaki grafikon odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

**Tabele.** Tabele se označavaju arapskim brojevima po redosledu navođenja u tekstu. Tabele raditi isključivo u Word-u, kroz meni Table-Insert-Table, uz definisanje tačnog broja kolona i redova koji će činiti mrežu tabele. Desnim klikom na mišu - pomoću opcija Merge Cells i Split Cells - spajati, odnosno deliti ćelije. Tekst ukucati fontom Times New Roman, veličine slova 12 pt, sa jednostrukim proredom i bez uvlačenja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

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

**Decimalni brojevi.** U tekstu rada decimalne brojeve pisati sa zarezom. Kad god je to moguće, broj zaokružiti na jednu decimalu.

**Jedinice mera.** Dužinu, visinu, težinu i zapreminu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilo-

gram - kg, litar - l) ili njihovim delovima. Temperaturu izražavati u stepenima Celzijusa (°C), količinu supstance u molima (mol), a pritisak krvi u milimetrima živinog stuba (mm Hg). Sve rezultate hematoloških, kliničkih i biohemijskih merenja navoditi u metričkom sistemu, prema Međunarodnom sistemu jedinica (SI).

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

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

**Prpratno pismo.** Uz rukopis obavezno priložiti pismo koje su potpisali svi autori, a koje treba da sadrži: izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva. Takođe je potrebno dostaviti kopije svih dozvola za: reprodukovanje prethodno objavljenog materijala, upotrebu ilustracija i objavljivanje informacija o poznatim ljudima ili imenovanje ljudi koji su doprineli izradi rada.

**Slanje rukopisa.** Rukopis rada i svi prilozi uz rad mogu se dostaviti preporučenom pošiljkom, imejlom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u tri primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

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

Radove slati na adresu:

Podružnica SLD Leskovac  
Glavni i odgovorni urednik  
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM  
Leskovac, Ul. Svetozara Markovića br. 116

## LISTA ZA PROVERU

### OPŠTA UPUTSTVA

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

### PRVA STRANICA

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

### SAŽETAK (100-250 reči)

#### Originalan rad:

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

#### Prikaz bolesnika:

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

### Summary (100-250 words)

#### Original article:

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

#### Case report:

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

### TEKST RADA

#### Originalan rad (do 5.000 reči):

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

#### Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
  - Prikaz bolesnika
  - Diskusija
  - Literatura (Vankuverski stil)
- Saopštenje ili rad iz istorije medicine  
(do 5.000 reči)

### PRILOZI

#### Tabele (Word):

- Tabela 1.

#### Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

#### Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

#### Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

### OSTALO

- skraćenice u latinici podvući
- decimalni brojevi sa zarezom
- jedinice SI

### SLANJE RADA

- poštom ili lično u tri identična odštampana primerka i snimljena na CD; e-mail
- izjave s potpisima svih autora
- opis doprinosa u radu svih autora
- propratno pismo



