

# TJMOČKI MEDICINSKI GLASNIK



# TJMOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

Godina 2019

Vol. 44 Broj 3



YU ISSN 0350-2899

Piter Brojgel Stariji  
*Dečje igre*, 1560.  
Ulje na dasci  
Muzej istorije umetnosti u Beću

# TI MOČKI MEDICINSKI GLASNIK



# TI MOK MEDICAL GAZETTE

Glasilo zaječarske podružnice Srpskog lekarskog društva

Izlazi od 1976.

## UREDNIŠTVO / EDITORIAL

### GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK/ EDITOR-IN-CHIEF & RESPONSIBLE EDITOR

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar

### POMOĆNIK GLAVNOG I ODGOVORNOG UREDNIKA/ ASSISTANT EDITOR

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Dr med Zoran Jelenković /MD/, Zaječar

### ČLANOVI UREDNIŠTVA TMG

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar  
Mr Sc Dr med Zoran Joksimović /MD, MSc, /, Bor  
Dr med Marija Ilić /MD/, Zaječar

### SEKRETARI UREDNIŠTVA/ EDITORIAL SECRETARIES

Dr med Anastasija Raščanin /MD/, Zaječar  
Dr med Ivana Aranđelović /MD/, Zaječar

### TEHNIČKI UREDNIK/ TECHNICAL EDITOR

Petar Basić, Zaječar

## UREĐIVAČKI ODBOR/EDITORIAL BOARD

Akademik prof. dr Dragan Micić /MD, PhD/, Beograd

Prof. dr Nebojša Paunković /MD, MSc, PhD/, Zaječar,

Prim dr Radoš Žikić (MD), Zaječar,

Prim Dr Sc med Dušan Bastać /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prof. dr Biljana Kocić /MD, PhD/, Niš

Prof. dr. Goran Bjelaković /MD, PhD/, Niš

Doc. dr Bojana Stamenković /assist. prof, MD, PhD/, Niš

Prim dr sci. med. Petar Paunović /MD, PhD/, Rajac

Prim Mr Sc Dr med Bratimirka Jelenković /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim Dr sci med Biserka Tirmeštajn-Janković /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim dr sci. med. Aleksandar Aleksić, /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim dr sci. med. Vladimir Mitov, /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Prim mr. sci. med. dr Predrag Marušić /MD, MSc/, Zaječar

Prim mr. sci. med. dr Olica Radovanović /MD, MSc/, Zaječar

Prim dr sci. med Željka Aleksić /MD, MSc, PhD/, Zaječar

Dr Emil Vlajić /MD/, Zaječar

Ada Vlajić, Belgrade, art historian

## LEKTORI/PROOFREADERS

### Srpski jezik/Serbian language:

Prof srpskog jezika Violeta Simić, philologist ,Zaječar

### Engleski jezik/English language:

Prof engleskog jezika Slobodanka Stanković Petrović, philologist Zaječar

## VLASNIK I IZDAVAČ/OWNER AND PUBLISHER

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar /  
Serbian Medical Society, Branch of Zaječar  
web adresa/web address: www.sldzajecar.org.rs

## ADRESA REDAKCIJE/EDITORIAL OFFICE

Timočki medicinski glasnik  
Zdravstveni centar Zaječar  
Pedijatrijska služba  
Rasadnička bb, 19000 Zaječar

## ADRESA ELEKTRONSKЕ ПОШТЕ/E-MAIL

tmgglasnik@gmail.com  
dusanbastac@gmail.com

## WEB ADRESA/WEB ADDRESS

www.tmg.org.rs

Časopis izlazi četiri puta godišnje./The Journal is published four times per year.

## TEKUĆI TAČUN/ CURRENT ACCOUNT

Srpsko lekarsko društvo, podružnica Zaječar 205-167929-22

## ŠTAMPA/PRINTED BY

Spasa, Knjaževac

## TIRAŽ/CIRCULATION 500 primeraka/500 copies

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд

61

TIMOČKI medicinski glasnik /  
glavni i odgovorni urednik Prim Dr Sc med  
Dušan Bastać; - God. 1, br. 1 (1976)-  
- Zaječar : Srpsko lekarsko društvo,  
podružnica Zaječar, 1976- (Knjaževac :  
Spasa). - 30 cm

Dostupno i na: <http://www.tmg.org.rs>. -  
Tromesečno

ISSN 0350-2899 = Timočki medicinski glasnik  
COBISS.SR-ID 5508610



## S A D R Ž A J

### **ORIGINALNI RADOVI**

<i>Gordana Magdelinić, Milena Magdelinić</i>	
FIZIČKA AKTIVNOST U PREVENCICI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI.....	95
<i>Zoran M. Jakšić</i>	
UČESTALOST EKTOPIČNIH TRUDNOĆA U KLINIČKO-BOLNIČKOM CENTRU KOSOVSKA MITROVICA U PERIODU 1988-2007.....	103
<i>Marijana C. Jandrić-Kočić</i>	
POREMEĆAJI ŠITNE ŽLIJEZDE KOD OBOLJELIH OD DIJABETES MELITUSA TIPA 2 .....	109

### **PREGLEDNI ČLANAK**

<i>Zahida Binakaj, Svetlana Stojkov, Edina Gafić, Sabina Čongo, Sonja Djurić, Emin Binakaj</i>	
NEUROBIOLOGIJA DEPRESIJA .....	118
<i>Branka Jablan, Vesna Vučinić, Ksenija Stanimirov, Marija Anđelković</i>	
CHARGE SINDROM - KLINIČKE KARAKTERISTIKE I ELEMENTI TRETMANA .....	124

### **PRIKAZ SLUČAJA**

<i>Ana B. Petruševski, Vesna Nestorović-Petričković</i>	
KLINIČKA SLIKA LAJMSKE BOLESTI SA OFTALMOLOŠKIM MANIFESTACIJAMA – PRIKAZ SLUČAJA .....	130
<i>Sonja Nikolić, Milivoj Vučanović, Danilo Mitrović</i>	
DETALJNI PRIKAZ, UZLIČNO ISKUSTVO, NEUROTOKSIČNOG TROVANJA USLED UJEDA VIPERA BERUS BOSNIENSIS U VOJVODINI, SRBIJA .....	136
UPUTSTVO SARADNICIMA.....	142
RECENZENTI.....	145

## C O N T E N T S

### **ORIGINAL PAPERS**

<i>Gordana Magdelinić, Milena Magdelinić</i> PHYSICAL ACTIVITY IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES .....	95
<i>Zoran M. Jakšić</i> FREQUENCY OF ECTOPIC PREGNANCIES IN THE KOSOVO MITROVICA CLINICAL-HOSPITAL CENTER IN THE TWENTY-YEAR PERIOD 1988-2007 .....	103
<i>Marijana C. Jandrić-Kočić</i> FREQUENCY AND TYPE OF THYROID DISEASE IN DIABETES MELLITUS TYPE 2 .....	109

### **REVIEW ARTICLE**

<i>Zahida Binakaj, Svetlana Stojkov, Edina Gafić, Sabina Čongo, Sonja Djurić, Emin Binakaj</i> THE NEUROBIOLOGY OF DEPRESSION .....	118
<i>Branka Jablan, Vesna Vučinić, Ksenija Stanimirov, Marija Andelković</i> CHARGE SYNDROME-CLINICAL CHARACTERISTICS AND ELEMENTS OF TREATMENT .....	124

### **CASE REPORT**

<i>Ana B. Petruševski</i> CLINICAL FEATURE OF LYME DISEASE WITH OPHTHALMIC MANIFESTATION, ACUTE IRIDOCYCLITIS – CASE REPORT .....	130
<i>Sonja Nikolić, Milivoj Vučanović, Danilo Mitrović</i> DETAILED DESCRIPTION, WITH PERSONAL EXPERIENCE, OF A NEUROTOXIC ENVENOMATION DUE TO VIPERA BERUS BOSNIENSIS BITE IN VOJVODINA, SERBIA .....	136

INSTRUCTION FOR CONTRIBUTORS .....	142
REVIEWERS.....	145

UDK 616.12-084

613.71/.74

COBISS.SR-ID 281186828

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 3 (2019), str 95-102

**FIZIČKA AKTIVNOST U PREVENCICI KARDIOVASKULARNIH BOLESTI****PHYSICAL ACTIVITY IN THE PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASES***Gordana Magdelinić (1), Milena Magdelinić (2)*

(1) VISOKA MEDICINSKA ŠKOLA, BERANE, CRNA GORA; (2) MEDICINSKI FAKULTET, PODGORICA, CRNA GORA

**Sažetak:** Cilj. Utvrditi učestalost i stepen fizičke aktivnosti kod zdravstvenih i prosvjetnih radnika, kako bi se unapredila znanja u ovoj oblasti i kako bi se bolje i uspješnije planirala i sprovodila prevencija kardiovaskularnih bolesti (KVB). Ispitanici i metode. Istraživanje je tipa anketnog upitnika prema dizajnu studije preseka u kome su učestvovali svi zdravstveni radnici zaposleni u Domu zdravlja „Dr Nika Labović“ u Beranama i svi zaposleni prosvjetni radnici u Osnovnoj školi „Vuk Kardžić“ u Beranama uz dobrovoljni informisani pristanak. Statistička obrada je uradjena  $\chi^2$  testom. Rezultati. Prvoj grupi je pripadalo 109 (60,6%) zdravstvenih radnika, a drugoj 71 (39,4%) prosvjetni radnik. Primenom hi-kvadrat testa nije ustanovljena statistički značajna razlika u polnoj strukturi ispitivanih grupa, u obe grupe dominira ženski pol ( $\chi^2=0.024$ ;  $p=0.507$ ). Analizom učestalosti upražnjavanja intenzivne fizičke aktivnosti ustanovljeno je da 3,9% zdravstvenih radnika nikada ne upražnjava intenzivnu fizičku aktivnost, dok 27,5% svakodnevno upražnjava istu. U grupi prosvjetnih radnika nijedan ispitanik nije naveo da ne upražnjava intenzivnu fizičku aktivnost. Prosječan broj sati sjedenja u toku dana kod zdravstvenih radnika je iznosio -5,78 h i bio viši nego kod prosvjetnih radnika -5,18 h ( $p=0.155$ ) ali bez dostizanja statističke značajnosti. Ustanovljena je statistički značajna razlika u stepenu fizičkog napora tokom obavljanja posla između ispitivanih grupa, te su zdravstveni radnici imali veći fizički napor,  $\chi^2=6.493$ ;  $p=0.011$ . Izvor dobijanja saveta o značaju fizičke aktivnosti po respektivno po učestalosti bili su: članovi porodice ( $p=0.520$ ), doktori medicine ( $p=0.512$ ), neki bliski ljudi ( $p=0.420$ ) i drugi zdravstveni radnici ( $p=0.217$ ). Zaključak. Zdravstveni radnici su imali statistički značajno veći fizički napor na poslu u odnosu na prosvjetne, što se može obrazložiti specifičnošću težine humane profesije zdravstvenih radnika i smjenskim radom. Studija je pokazala da je stepen fizičke aktivnosti zdravstvenih i prosvjetnih radnika u opštini Berane nešto iznad prosjeka stepena fizičke aktivnosti na nivou Crne Gore, tako da ovim istraživanjem dajemo podstrek za dalja istraživanja iz ove oblasti.

**Ključne reči:** fizička aktivnost, kardiovaskularne bolesti, zdravstveni radnici, prosvetni radnici, zdravstveno vaspitanje.

**Summary:** Objective. Determine the level of physical activity of health and education workers in order to improve knowledge in this field and to better plan and implement prevention of cardiovascular diseases (KVB) in a better and more successful way. Methods. The survey was based on the type of questionnaire on the design of the cross section study, in which all health workers employed in the Health Center "Dr NikaLabović" in Berane and all employed educational staff at the Primary School "Vuk Kardžić" in Berane, along with a well informed consent, participated. The results. The first group included 109 (60.6%) health workers, and the other 71 (39.4%) educational worker in Berane municipality. Using the hi-square test, a statistically significant difference was not found in the full structure of the examinees of the examined groups, and in both investigated groups the women were dominant,  $\chi^2 = 0.024$ ;  $p = 0.507$ . By analyzing the frequency of exercising intense physical activity, 3.9% of health workers never exercise intensive physical activity, while 27.5% daily use it. In the group of educational workers no respondent stated that he did not exercise intense physical activity. The average number of hours of sitting per day during the day was higher for -5.78 h in health workers than in 5.18 h ( $p = 0.155$ ) for educators, but without reaching statistical significance. There was a statistically significant difference in the degree of physical exertion during the performance of work between the studied groups, and health workers had greater physical exertion ( $\chi^2 = 6.493$ ;  $p = 0.011$ ). The highest percentage of respondents in both groups tested advice on the importance of

Adresa autora: Gordana Magdelinić, Visoka medicinska škola, Berane, Crna Gora

E-mail: gordanamberane@gmail.com

Rad primljen: 07.03.2019. Elektronska verzija objavljena: 06.12.2019.

www.tmg.org.rs

physical activity most frequently received from family members ( $p = 0.520$ ), then from the doctor ( $p = 0.512$ ), from some other people ( $p = 0.420$ ) and other health workers ( $p = 0.217$ ). Conclusion. Health workers had more physical activity at work than the educators, which can be explained by the specificity of the severity of the human health profession and shift work. The study showed that the level of physical activity of health and education workers in the municipality of Berane is slightly above the average level of physical activity at the level of Montenegro, so this research provides an impetus for further research in this area.

**Key words:** physical activity, cardiovascular diseases, health workers, educational workers, health education.

## UVOD

Kardiovaskularne bolesti (KVB), bolesti sistema krvotoka, srca i krvnih sudova, predstavljaju veliku, heterogenu grupu oboljenja. Ishemijska bolest srca sa svojim kliničkim oblicima (anginom pektoris-hroničnim koronarnim sindromom, akutnim koronarnim sindromom i akutnim infarktom miokarda, disritmijama, iznenadnom srčanom smrтi i ishemiskom kardiomiopatijom), najčešća je bolest iz ove velike grupe oboljenja, a nastaje kao posledica ateroskleroze u koronarnim arterijama [1].

Prema istraživanjima domaćih i stranih autora, jedan veliki broj oboljenja i morbiditeta, a od njih su najčešća kardiovaskularna oboljenja, moguće je prevenirati pravilnim zdravstvenim vaspitanjem i agresivnom edukacijom stanovništva. Milioni ljudi širom sveta, naročito u srednje razvijenim i nerazvijenim zemljama, umiru zbog nedovoljne ili nikakve edukacije u smislu preveniranja i očuvanja zdravog načina života uz pomoć zdravih životnih stilova. Mnoge bolesti danas se uveliko mogu sprečiti ako se ukloni samo jedan od rizik faktora nastanka oboljenja, te je time zdravstveno obrazovanje jedno od najvažnijih segmenata društva. Time se doprinosi opštem dobrom zdravstvenom stanju što direktno utiče na ekonomski razvoj jedne zemlje, smanjenju troškova lečenja i rehabilitacije, čime se uštedena sredstva mogu preusmeriti na druge, važne projekte za svaku zemlju. Promovisanje zdravih stilova života kao predmet zdravstveno-vaspitnih intervencija jesu dva izuzetno važna faktora koja određuju čovekovo zdravlje [2].

Učestvovanje u redovnoj fizičkoj aktivnosti je široko prihvaćeno kao preventivna mera za očuvanje i unapređenje zdravstvenog statusa čitave populacije, bez obzira na uzrast, pol, etničku pripadnost ili socioekonomski status. Ipak, nivo fizičke aktivnosti je i dalje nizak sa posledičnim porastom niza oboljenja u svim uzrastnim kategorijama, uključujući i decu. Postoji veliki broj pozitivnih uticaja fizičke

aktivnosti na zdravlje. Tokom fizičke aktivnosti u organizmu se dešava niz biohemijskih procesa, koji se manifestuju i na fizičkom i psihičkom planu. Iz velikog broja istraživanja možemo videti da fizička aktivnost ima značajan uticaj na smanjenje pojave kardiovaskularnih bolesti, pojave dijabetesa 1 i 2, preloma kostiju, pojave osteopenije, artritisa, bola u ledima i drugih. Minimalni preporučeni nivo fizičke aktivnosti (svakodnevno) za decu je jedan sat, a za odrasle pola sata. Nažalost, poznato je da najmanje 60% svetske populacije ne uspeva da ispunji ovu preporuku koja se odnosi na zdrave osobe [3].

Pregled aktuelne literature potencira pitanje u kojoj meri promene u lipoproteinskom metabolizmu, prouzrokovane fizičkom aktivnošću smanjuju rizik od kardiovaskularnih oboljenja. U multifaktorskoj genezi koronarne bolesti, fizička neaktivnost predstavlja jedan od ključnih faktora rizika. Sistematski pregledni članak, visokih metodoloških kriterijuma, sumirao je rezultate prethodnih istraživanja i utvrđio značajnu povezanost sedentarnog načina života na uhranjenost i čitav niz fizioloških i psiholoških poremećaja [4]. Takođe, utvrđeno je da gledanje televizije ili sedenje za računaram preko 2 sata u toku dana predstavlja nezavisan faktor rizika po zdravlje dece od 5 do 17 godina [5]. Dokazano je da umerena fizička aktivnost redukuje rizik od kardiovaskularne bolesti za 20%, a kod osoba koje su fizički znatno aktivnije i do 27% [4-5]. Fizička aktivnost, modifikujući hemijske promene i metabolizam lipoproteina, usporava stepen ateroskleroze [4]. Iz navedenih razloga cilj ovog istraživanja je bio da se utvrde navike u sprovođenju fizičke aktivnosti kod zdravstvenih i prosvetnih radnika u Beranama (Crna Gora). Na taj način bi se unapredila znanja u ovoj oblasti i omogućilo planiranje i sprovođenje preventivnih mera u datim populacionim grupama.

### *Ispitanici i metode*

Istraživanje smo obavili prospektivnom metodom, tipa anketnog upitnika prema dizajnu studije preseka u kome

su učestvovali svi zdravstveni radnici zaposleni u Domu zdravlja „Dr Nika Labović“ u Beranama (ukupno 109 zdravstvenih radnika) i svi zaposleni prosvjetni radnici u Osnovnoj školi „Vuk Kardžić“ u Beranama (ukupno 71 prosvjetni radnik) uz dobrovojni informisani pristanak.

Hi-kvadrat testom i analizom varijanse (Anova test) testirali smo statističku značajnost.

### Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćeno 180 ispitanika koji su prema kriterijumima za uključivanje u istraživanje podeljeni u dvije grupe. Prvoj grupi pripada 109 (60,6%) zdravstvenih radnika, dok drugoj grupi pripada 71 (39,4%) prosvjetni radnik u opštini

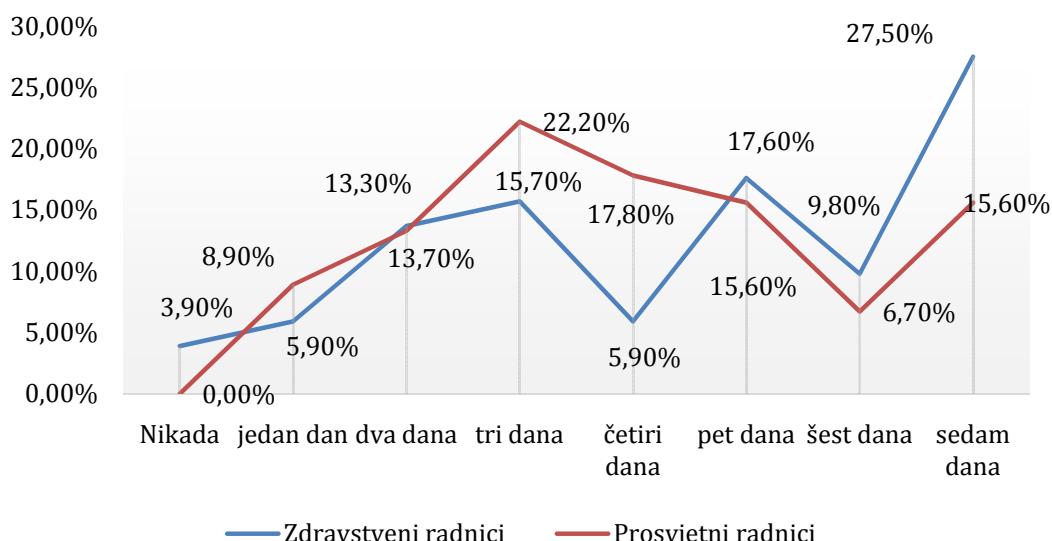
Berane. Primjenom hi-kvadrat testa nije ustanovljena statistički značajna razlika u polnoj strukturi ispitivanih grupa, te su u obje ispitivane grupe dominirale žene ( $\chi^2=0.024$ ;  $p=0.507$ ). U grupi zdravstvenih radnika bilo je 25 (22,9%) ispitanika muškog i 84 (77,1%) ispitanika ženskog pola. U grupi prosvjetnih radnika bilo je 17 (23,9%) ispitanika muškog i 54 (76,1%) ženskog pola. Prosječne godine starosti zdravstvenih radnika su  $43,70 \pm 11,90$ , a prosječne godine starosti prosvjetnih radnika  $42,29 \pm 10,90$  (Tabela 1.), te primjenom Anova testa nije ustanovljena statistički značajna razlika ( $F=0.644$ ;  $p=0.423$ )

Tabela 1. Starosna struktura ispitivanih grupa

Table 1. Age structure of the study groups

	N	X	SD	SEM	Minimum	Maximum
Zdravstveni radnici	109	43,70	11,90	1,14	19,00	67,00
Prosvjetni radnici	71	42,29	10,90	1,29	23,00	65,00
F=0.644; p=0.423						

Grafikon 1. Učestalost upražnjavanja intenzivne fizičke aktivnosti  
Chart 1. Frequency of intense physical activity

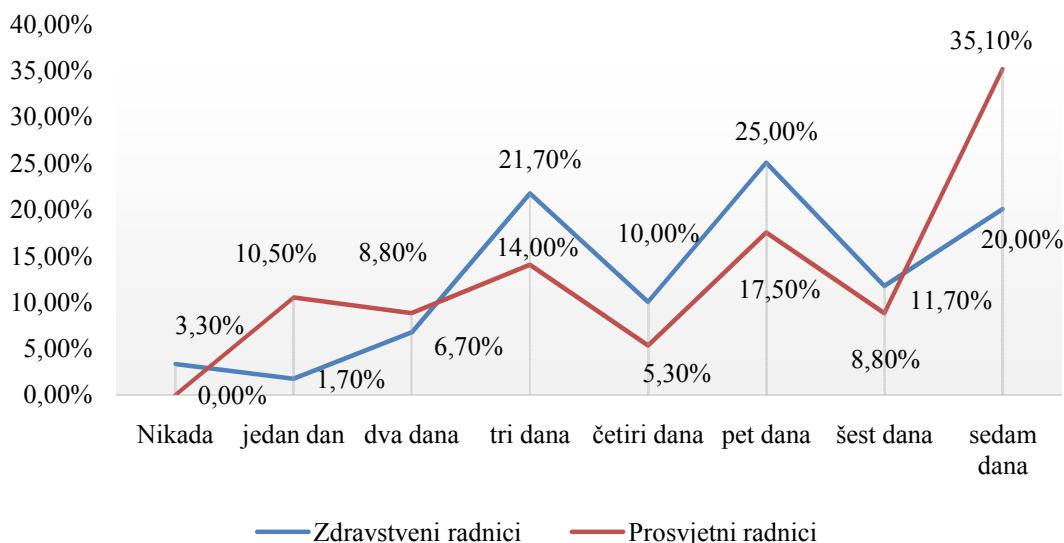


Analizom učestalosti upražnjavanja intenzivne fizičke aktivnosti (Grafikon 1.) ustanovljeno je da 3,9% zdravstvenih radnika nikada ne upražnjava intenzivnu fizičku aktivnost, dok 27,5% istu upražnjava svakog

dana u nedelji. U grupi prosvjetnih radnika nijedan ispitanik nije naveo da ne upražnjava intenzivnu fizičku aktivnost. Najveći procenat (22,2%) upražnjava tri dana nedeljno. Primjenom hi-kvadrat testa nije ustanovljena

statistički značajna razlika u učestalosti upražnjavanja intenzivne fizičke aktivnosti u odnosu na ispitivane grupe ( $\chi^2=1.065$ ;  $p=0.302$ ).

Grafikon 2. Učestalost upražnjavanja umerene fizičke aktivnosti  
Chart 2. Frequency of moderate exercise



Analizom učestalosti upražnjavanja umerene fizičke aktivnosti (Grafikon 2.) ustanovljeno je da 3,3% zdravstvenih radnika nikada ne upražnjava umerenu fizičku aktivnost, dok 20% istu upražnjava svakog dana u nedjelji. U grupi prosvjetnih radnika nijedan ispitnik nije naveo da ne upražnjava umerenu fizičku aktivnost. Najveći procenat (35,1%) upražnjava istu svakog dana u nedelji. Primjenom hi kvadrat testa nije ustanovljena statistički značajna razlika u učestalosti upražnjavanja umerene fizičke aktivnosti u odnosu na ispitivane grupe ( $\chi^2=0.316$ ;  $p=0.548$ ).

Primjenom Anova testa nije ustanovljena statistički značajna razlika u

prosječnom broju sati na dnevnom nivou u intenzivnoj i umerenoj fizičkoj aktivnosti i šetnji, te prosječnom broju sati sjedenja na dnevnom nivou između ispitivanih grupa (Tabela 2.). Zdravstveni radnici su prosječno 2,31h obavljali intenzivne fizičke aktivnosti, a prosvjetni radnici 2,43h ( $p=0.729$ ). Umerene fizičke aktivnosti zdravstveni radnici su upražnavali prosječno 2,28 sati na dan, a prosvjetni radnici 2,58h ( $p=0.368$ ). Prosječan broj sati šetnje dnevno je kod zdravstvenih radnika bio 2,51h, a kod prosvjetnih 2,99h ( $p=0.176$ ). Prosječan broj sati sjedenja u toku dana kod zdravstvenih radnika je iznosio 5,78h, a kod prosvjetnih radnika 5,18h ( $p=0.155$ ).

Tabela 2. Prosječan broj sati dnevno intenzivne i umerene fizičke aktivnosti, šetnje i sedenja  
Table 2. Average number of hours of daily intensive and moderate physical activity, walking and sitting

		N	X	SD	SEM	Minim.	Maxim.
Intenzivne fizičke aktivnosti (broj sati dnevno)	Zdravstveni radnici	109	2.31	1.75	0.23	0.00	7.00
	Prosvjetni radnici	71	2.43	1.60	0.23	1.00	8.00
	F=0.121; p=0.729						
Umerene fizičke aktivnosti (broj sati dnevno)	Zdravstveni radnici	109	2.28	1.80	0.22	0.00	7.00
	Prosvjetni radnici	71	2.58	1.68	0.23	1.00	8.50
	F=0.817; p=0.368						
Šetnja (broj sati dnevno)	Zdravstveni radnici	109	2.51	2.19	0.23	1.00	10.00
	Prosvjetni radnici	71	2.99	2.01	0.25	1.00	7.00
	F=1.851; p=0.176						
Sedenje (broj sati dnevno)	Zdravstveni radnici	109	5.78	2.60	0.25	1.00	10.00
	Prosvjetni radnici	71	5.18	2.85	0.34	1.00	14.00
	F=2.044; p=0.155						

Najveći procenat ispitanika obe ispitivane grupe na posao ide autom i to 54,6% zdravstvenih i 54,3% prosvjetnih radnika (Tabela 3.). Manje od 15 minuta dnevno šetaju ili voze bicikl do posla i nazad 27,8% zdravstvenih i 20% prosvjetnih radnika.

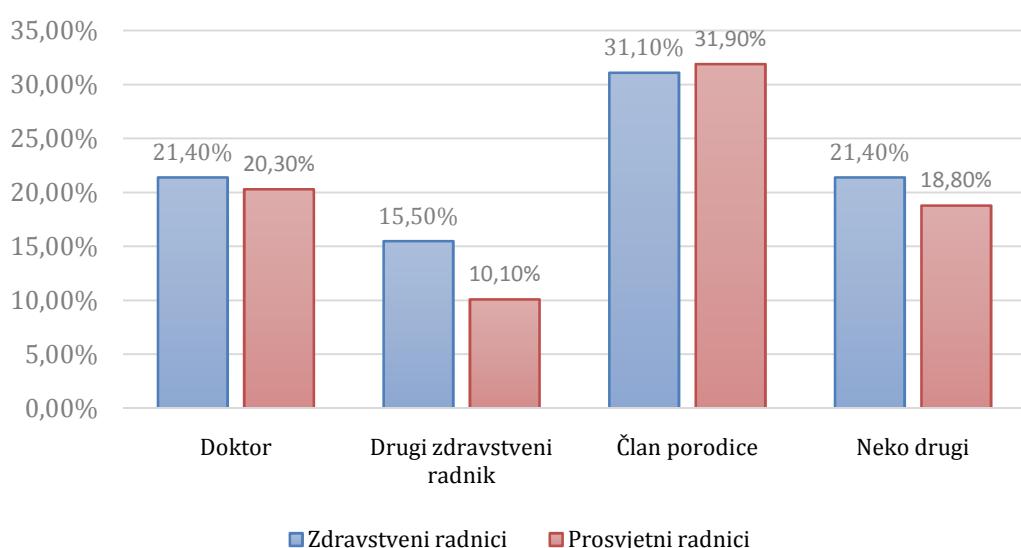
Primjenom hi kvadrat testa nije ustanovljena statistički značajna razlika u vremenu provedenom šetajući ili vozeći bicikl do posla i nazad u odnosu na ispitivane grupe ( $\chi^2=0.008$ ;  $p=0.928$ ).

Tabela 3. Vreme provedeno do posla i nazad na dnevnom nivou  
Table 3. Time to work and back on a daily basis

Odgovori ispitanika na anketno pitanje			Grupe		Ukupno
	Broj	Zdravstveni radnici	Prosvjetni radnici		
Ne radim/ja radim od kuće	Broj	1	3	4	
	%	0.9%	4.3%	2.2%	
Idem na posao autom	Broj	59	38	97	
	%	54.6%	54.3%	54.5%	
Manje od 15min. dnevno	Broj	30	14	44	
	%	27.8%	20.0%	24.7%	
30-60min. dnevno	Broj	9	9	18	
	%	8.3%	12.9%	10.1%	
Više od sat vremena dnevno	Broj	9	6	15	
	%	8.3%	8.6%	8.4%	
Ukupno	Broj	108	70	178	
	%	100.0%	100.0%	100.0%	

$\chi^2=0.008$ ;  $p=0.928$

Grafikon 3. Saveti o značaju fizičke aktivnosti  
Graph 3. Tips on the importance of physical activity



Najveći procenat zdravstveni i prosvjetnih radnika savete o značaju fizičke

aktivnosti (Grafikon 3.) najučestalije dobijaju, respektivno: od članova porodice (31,10

versus 31,90%, p=0.520), zatim od doktora medicine (21,40% versus 20,30%, p=0.512), od nekog drugog (21,40% versus 18,80%, p=0.420) i drugih zdravstvenih radnika (15,10 versus 10,10%, p=0.217).

U tabeli 4. prikazan je stepen fizičkog napora tokom obavljanja posla zdravstvenih i prosvjetnih radnika. Primjenom hi-kvadrat testa ustanovljena je statistički značajna razlika u stepenu fizičkog napora tokom obavljanja

posla između ispitivanih grupa- zdravstveni radnici su izloženi većem fizičkom naporu ( $\chi^2=6.493$ ; p=0.011). Najveći procenat zdravstvenih radnika (41,5%) kaže da im je posao srednje težak, pa zatim veoma lagana (29,2%) i lagan (23,6%). U grupi prosvjetnih radnika najčešćaliji odgovor je bio da im je posao fizički lagan (60%), a zatim da je posao veoma lagan fizički (25,7%) i srednje težak (12,9%).

Tabela 5. Stepen fizičkog napora tokom obavljanja posla  
Table 5. Degree of physical exertion while performing the job

	Grupe		Ukupno
	Zdravstveni radnici	Prosvetni radnici	
Veoma lagan (uglavnom sjedim)	Broj	31	18
	%	29.2%	25.7%
Lagan (uglavnom šetam)	Broj	25	42
	%	23.6%	60.0%
Srednje težak (podizem, nosim lagan teret)	Broj	44	9
	%	41.5%	12.9%
Težak fizički posao (penjanje, moštenje teškog tereta)	Broj	6	1
	%	5.7%	1.4%
Ukupno	Broj	106	70
	%	100.0%	100.0%

**$\chi^2=6.493$ ; p=0.011**

### Diskusija

Dobijeni podaci za polnu i starosnu strukturu ispitivanih grupa pokazuju da ne postoji statistički značajna razlika i da u obje ispitivane grupe dominiraju žene. Analizom učestalosti upražnjavanja intenzivne fizičke aktivnosti ispitanih opštine Berane ustanovljeno je da 3,9% zdravstvenih radnika nikada ne upražnjava intenzivnu fizičku aktivnost, njih 22,2% tri puta sedmično, dok 27,5% zdravstvenih radnika svakodnevno upražnjava fizičke aktivnosti. Analizom učestalosti upražnjavanja umerene fizičke aktivnosti ustanovljeno je da 3,3% zdravstvenih radnika nikada ne upražnjava umerenu fizičku aktivnost, dok 20% svakodnevno upražnjava umerenu fizičku aktivnost. U grupi prosvjetnih radnika nijedan ispitnik nije naveo da ne upražnjava intenzivne fizičke aktivnosti. Najveći procenat prosvjetnih radnika (35,1%) upražnjava fizičke aktivnosti svakog dana u toku nedelje.

U 2008. godini 11,5% odraslih u Crnoj Gori upražnjavalo je fizičku aktivnost više od tri puta nedeljno (od čega je 9,2% to činilo svakog dana). Ovo ne predstavlja statistički značajnu razliku u odnosu na brojku iz 2000.

godine, kada je 13,3% odraslih izjavilo da upražnjava fizičku aktivnost više od tri puta nedeljno. Istraživanje (Nacionalna zdravstvena anketa stanovništva Crne Gore, 2008) je pokazalo da 29,9% odraslih stanovnika Crne Gore koji su zaposleni radi sedeći. Od 11,5% odraslih koji su upražnjivali fizičku aktivnost više od tri puta nedeljno, 55,8% ih je išlo u šetnju, 23,9% je trčalo, 6,7% plivalo, a 21,1% bavilo se nekom drugom vrstom fizičke aktivnosti (fudbal, gimnastičke vježbe, teretana, fitnes, itd.) [4]. Na osnovu ovih rezultata možemo reći da zdravstveni i prosvjetni radnici opštine Berane su fizički aktivniji u odnosu na opštu populaciju Crne Gore.

Prema podacima za 2009. godinu, u SAD-u je 49,4 % nedovoljno aktivnih odraslih osoba (51,7% žena i 46,7% muškaraca). Što se tiče prevalencije nedovoljne tjelesne aktivnosti po starosnim grupama, ona se gotovo linearno povećava s povećanjem starosti, pa je tako najmanja u starosnoj grupi od 18 do 24 godine (38,8%), a najveća u grupi starijih od 65 godina (59,8%) (58). Na osnovu podataka Globalnog posmatranja zdravlja (SZO) u Hrvatskoj je 26,7 % nedovoljno aktivnih

odraslih osoba. Prevalencija nedovoljne aktivnosti nešto je veća kod muškaraca (27,8%) nego kod žena (25,6%) [5], što je dosta manji procenat u odnosu na rezultat za opštu populaciju Crne Gore i zdravstvene i prosvjetne radnike Crne Gore. Ustanovljena je statistički značajna razlika u stepenu fizičkog napora tokom obavljanja posla između ispitivanih grupa, te su zdravstveni radnici imali veći fizički napor. Najveći procenat zdravstvenih radnika kaže da im je posao srednje težak, pa zatim veoma lagan i lagan, dok u grupi prosvjetnih radnika najčešćaliji odgovor je bio da im je posao fizički lagan, a zatim da je posao veoma lagan fizički i srednje težak što opravdava različita dužina radnog vremena (smenski rad i sl.) i različito radno naprezanje. Podatak da najveći procenat ispitanika obje grupe savjete o značaju fizičke aktivnosti najčešćalije dobija od članova porodice ( $p=0.520$ ), zatim od doktora medicine ( $p=0.512$ ), od nekih drugih ljudi ( $p=0.420$ ) i drugih zdravstvenih radnika ( $p=0.217$ ), dovoljno ukazuje na potrebu korenitih promena u zdravstvu i podsticaj kvalitetnijeg i boljeg zdravstveno-edukativnog rada.

U istraživanju Branković i sar. [6] pod nazivom „Učestalost rizika faktora kardiovaskularnih oboljenja kod radno aktivnog stanovništava Kantona Sarajevo u odnosu na obrazovanje“, učestvovalo je 443 ispitanika starosti od 18 do 65 godina. U rezultatima istraživanja navode da pješačenje od 15 do 30 minuta dnevno upražnjava 170 (38,4%) ispitanika, 107 (24,2%) ide na posao kolima, prevozom, a šetnju više od jednog sata upražnjava 20 (4,5%) ispitanika, što je djelimično u korelaciji sa rezultatima ovog istraživanja.

SZO je maja 2000. godine afirmisala u svojoj rezoluciji fizičku aktivnost kao ključni faktor rizika u prevenciji i kontroli hroničnih nezaraznih oboljenja. Maja 2002. godine, SZO je na osnovu rezolucije 55/23 usvojila globalnu strategiju Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health, u cilju prevencije i kontrole hroničnih nezaraznih oboljenja. Tada je pokrenuta inicijativa „Move for health“ pri čemu se 10. maj svake godine proslavlja sa ciljem promocije fizičke aktivnosti kao esencijalnog elementa zdravlja i ljudskog postojanja, kao i prevencije hroničnih nezaraznih oboljenja u koje se svrstavaju kardiovaskularne bolesti [7].

Okvir globalnog monitoring obuhvata dva indikatora za praćenjene dovoljne fizичke aktivnosti:

1. Prevalenca nedovoljne fizičke aktivnosti kod adolescenata, definisana kao manje od 60 minuta umjerene do intenzivne fizičke aktivnosti;

2. Starosnosna standardizovana prevalencija nedovoljne fizičke aktivnosti kod osoba u dobi od 18 godina i više, definisana kao neispunjavanje 150 minuta fizičke aktivnosti umjerenoj intenziteta nedjeljno i 75 minuta intenzivne fizičke aktivnosti nedjeljno.

U sprovođenju nacionalne politike i programa za poboljšanje telesne aktivnosti, nekoliko zemalja s visokim dohotkom, uključujući Kanadu i Finsku, izvijestile su o povećanoj fizičkoj aktivnosti u posljednjoj deceniji. Potrebno je na radnim mjestima profesionalno uticati na promociju tjelesne aktivnosti i pružiti mogućnost edukacije, posebno zanimanjima koja su zdravstveno-edukativnog karaktera, kakva su prosveta i zdravstvo [8].

### Zaključak

Mali broj (3,3%) zdravstvenih radnika nikada ne upražnjava umjerenu fizičku aktivnost, dok 20% istu upražnjava svakog dana u nedjelji. U grupi prosvjetnih radnika 100% upražnjava umjerenu fizičku aktivnost. Prosvetni radnici njih 35,1% upražnjava umjerenu fizičku aktivnost svakog dana u nedjelji, ali nije ustanovljena statistički značajna razlika u učestalosti upražnjavanja umjerene fizičke aktivnosti u odnosu na ispitivane grupe, kao ni u prosječnom broju sati na dnevnom nivou u intenzivnoj i umjerenoj fizičkoj aktivnosti i šetnji, te prosječnom broju sati sjedenja na dnevnom nivou između ispitivanih grupa. Umjerene fizičke aktivnosti zdravstveni radnici su prosječno 2,28 sati obavljali dnevno, a prosvetni radnici nešto više 2,58 sati, ali bez statističke značajne razlike. Prosječan broj sati sjedenja u toku dana kod zdravstvenih radnika je iznosio bio viši – 5,78h nego kod prosvjetnih radnika 5,18h ali bez dostizanja statističke značajnosti. S druge strane zdravstveni radnici su imali veći fizički napor na poslu u odnosu na prosvjetne, što se može obrazložiti specifičnošću težine profesije zdravstvenih radnika i smjenskim radom. Studija je pokazala da je stepen fizičke aktivnosti zdravstvenih i prosvjetnih radnika u opštini Berane nešto iznad prosjeka stepena fizičke aktivnosti na nivou Crne Gore, tako da ovim istraživanjem dajemo podstrek za dalja istraživanja iz ove oblasti kako bi se bolje i uspješnije planirala i sprovodila prevencija kardiovaskularnih bolesti.

## REFERENCE:

1. Jovović V, Čanjak R. Fizička aktivnost u prevenciji i rehabilitaciji kardiovaskularnog rizika. Glasnik Antrospološkog društva Srbije, Niš, 2015;50:85-96.
2. Branković S. Učestalost rizika faktora kardiovaskularnih oboljenja kod radno aktivnog stanovništva Kantona Sarajevo u odnosu na obrazovanje. Magistarski rad. Sarajevo: Univerzitet u Sarajevu. Fakultet zdravstvenih studija; 2011.
3. Kavarić N. Gojaznost kao faktor rizika nastanka kardiovaskularnih poremećaja u dece školskog uzrasta. Doktorska disertacija. 2013. Podgorica.
4. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765-774.
5. World Health Organization (WHO). Global Health Observatory (GHO). Prevalence of insufficient physical activity.
6. Branković S, Rudić A, Kacila M, Avdić D, Jusupović F, Mesihović Dinarević S. Učestalost rizika faktora kardiovaskularnih oboljenja kod radno aktivnog stanovništava Kantona Sarajevo u odnosu na obrazovanje. Akademija nauka i umjetnosti BiH, Sarajevo 2011.
7. National Cholesterol Education Program. Report of the ExpertPanel on Blood Cholesterol Levels in Children and Adolescents, Pediatrics. 1992;89(3): 525-577.
8. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014; Geneva, 2014.

UDK 618.31(497.115)"1988/2007"  
COBISS.SR-ID 281197068

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 3 (2019), str 103-108

## **УЧЕСТАЛОСТ ЕКТОПИЧНИХ ТРУДНОЋА У КЛИНИЧКО-БОЛНИЧКОМ ЦЕНТРУ КОСОВСКА МИТРОВИЦА У ДВАДЕСЕТОГОДИШЊЕМ ПЕРИОДУ 1988-2007.**

## **FREQUENCY OF ECTOPIC PREGNANCIES IN THE KOSOVO MITROVICA CLINICAL-HOSPITAL CENTER IN THE TWENTY-YEAR PERIOD 1988-2007.**

*Зоран М. Јакшић*

КЛИНИЧКО-БОЛНИЧКИ ЦЕНТАР КОСОВСКА МИТРОВИЦА, КОСОВСКА МИТРОВИЦА

**Сажетак:** Увод. Ектопична трудноћа је описана пре много векова, вероватно што је представљала велики проблем са смртним исходом. Зато се на њу указује и као на болест изненађења и да на њу увек треба мислiti ако је присутан уз изостанак менструације или дијагностиковану трудноћу макар један од карактеристичних симптома која прате ову болест: Страшан бол у доњем делу stomaka, раменима и леђима или оштар бол која изазива падање у несвест, интензиван раст телесне температуре и убрзан рад срца, потреба за повраћањем и крварење metrorrhagia (недостаје у раном добу трудноће). Материјал и методе. Истраживана популација жена живи у граду Косовска Митровица и на територији северног дела Косова и Метохије. Порођаји највећег броја жена са територије северног Косова и Метохије у истраживаном периоду од 1988. до 2007. године обављали су се на Гинеколошко-акушерском одељењу КБЦ-а у Косовској Митровици. У методологији је коришћена ретроспективна лонгitudинална студија превеленце ектопичних трудноћа. Статистичка обрада је рађена методама дескриптивне статистике. Циљ рада. Учесталост односно преваленца ванматеричних трудноћа у односу на врсту и број операција јајовода и компарација са преваленцом нормалних трудноћа, порођаја и побачаја. Резултати: У двадесетогодишњем периоду од 1988. до 2007. године на Гинеколошко-акушерском одељењу КБЦ-а у Косовској Митровици извршено је укупно 6203 операција, а од тога 156 или 2,51% због ектопичне трудноће. У истом временском периоду било је 39580 порођаја и 2836 побачаја. Број од 156 ектопичних трудноћа чини око 4% од свих порођаја и 5,5% од свих броја побачаја. У старосној структури доминирају жене од 25 до 35 година са 38,6% а по занимању домаћице у 84,0%. Дијагноза ектопичне трудноће у интактној фази је постављена само код 45 болесница (28,85%), а код 111 жена (71,15%) у фази када је већ дошло до изражених поремећаја са крварењем. Све болеснице су оперисане: код 101 жене (64,74%) salpingectomy, код 2 (1,28%) само ovariectomy, код 34 (21,79%) -adnexectomy и код 19 (12,18%) пластика тубе. Поремећена ектопична трудноћа са крварењем доминира у клиничкој слици ектопичних трудноћа у 111 болесница или 71,15%. Закључак. Током нашег истраживања дошли смо до закључка да је су најчешћи узроци ванматеричне трудноће на првом месту аднексална инфекција а затим аномалије јајовода. Salpingectomy је начећа операција којом се решава ектопична трудноћа у 64,7%. Поремећена ектопична трудноћа у каснијој фази, са крварењем доминира у клиничкој слици ектопичних трудноћа у 111 болесница или 71,15%. Захваљујући савременим дијагностичким и куративним методама као што су ултразвук и лапароскопија, пружа се велика могућност дијагностиковања ране-интактне ектопичне трудноће. Ово је за болесницу далеко повољније, јер код многих болесница може да се примени пластика тубе.

**Кључне речи:** ектопична трудноћа, аднексална инфекција, salpingectomy, ovariectomy, adnexectomy

**Summary:** Introduction. An ectopic pregnancy was described centuries ago, probably as a major problem with the fatal outcome. Therefore, it is also referred to as a disease of surprise and should always be thought of if present with the absence of menstruation or a diagnosed pregnancy is at least one of the characteristic symptoms: a terrible pain in the lower abdomen, shoulders and back, or sharp pain that

Adresa autora: Zoran M. Jakšić, Kliničko-bolnički centar Kosovska Mitrovica, 38220 Kosovska Mitrovica  
E-mail: zokijaksic61@gmail.com

Rad primljen: 14.06.2019. Elektronska verzija objavljena: 06.12.2019.  
[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

causes syncope, intense fever and tachycardia, need for vomiting and finally bleeding- metrorrhagia (missing in early pregnancy). Material and methods. The surveyed population of women lives in the town of Kosovska Mitrovica and in the northern part of Kosovo and Metohija. The births of the largest number of women from the territory of northern Kosovo and Metohija in the period 1988-2007 were performed at the Gynecology and Obstetrics Unit of the KBC in Kosovska Mitrovica. A retrospective longitudinal study of the prevalence of ectopic pregnancies was used in the methodology. Statistical processing was done using descriptive statistics methods. Purpose of study. Frequency or prevalence of ectopic pregnancies in relation to the type and number of fallopian tubes and comparisons with the prevalence of normal pregnancies, births and miscarriages. Results: In the 20-year period 1988-2007, a total of 6203 surgeries were performed at the Gynecological and Obstetric ward of the KBC in Kosovska Mitrovica, of which 156 or 2.51% were due to ectopic pregnancy. There were 39580 births and 2836 abortions in the same time period. The number of 156 ectopic pregnancies accounts for about 4% of all births and 5.5% of all abortions. The age structure is dominated by women from 25 to 35 years with 38.6% and 84.0% by occupation of housewife. The diagnosis of ectopic pregnancy in the intact phase was made only in 45 patients (28.85%), and in 111 women (71.15%) at the stage when there were already pronounced bleeding disorders. All patients were operated on: in 101 women (64.74%) salpingectomy, 2 (1.28%) ovariectomy only, 34 (21.79%) - adnexetomia and 19 (12.18%) plastic tubes. Impaired ectopic pregnancy with bleeding dominates the clinical picture of ectopic pregnancies in 111 patients, or 71.15%. Conclusion. During our research, we came to the conclusion that the most common causes of ectopic pregnancy are, first, adnexal infection followed by fallopian tubes. Salpingectomy is the most common surgery to resolve ectopic pregnancy in 64.7%. Disrupted ectopic pregnancy at a later stage, with bleeding, dominates the clinical picture of ectopic pregnancies in 111 (71.15%) patients. Thanks to modern diagnostic and curative methods such as ultrasound and laparoscopy, there is a great opportunity to diagnose early-intact ectopic pregnancy. This is far more advantageous for the patient because many patients can be treated by tube plastic operation.

**Key words:** ectopic pregnancy, adnexal infection, salpingectomy, ovariectomy, adnexetomia

## УВОД

Ектолична трудноћа је описана пре много векова, вероватно што је представљала велики проблем са смртним исходом. Зато се на њу указује и као на болест изненађења и да на њу увек треба мислiti ако је присутан макар један од три карактеристична симптома која прате ову болест. Ектолична или ванматериична трудноћа представља такво стање у коме се бластоциста имплантира и развија ван ендометријума материце, где наступа развој ембриона и плаценте [5]. У зависности од места имплантације разликујемо више типова ектоличне трудноће: тубарну, оваријалну, абдоминалну, цервикалну и у рудиментарном рогу. Levret (1741) је систематично описао ектоличну трудноћу, указујући на главне форме: тубарну, оваријалну и абдоминалну [3,6,7]. Parry (1876) је публиковао монографију о ектоличној трудноћи, сакупивши из до тада публиковане литературе 500 описаних случајева [2,3,4,6,8]. Descamps (1880) се бавио лечењем и исходима лечења

ектоличне трудноће [2,6,7,9] и као резултат својих истраживања одбранио је докторску дисертацију из ове области. Учсталост ектоличних трудноћа је већа код сиромашних жена, код запаљењских процеса и оперисаних жена [5]. Од краја 19. века све се више писало о ванматериичној трудноћи, тако да је све до данас била предмет истраживања и анализа на многим склоповима и у раду многих аутора. У односу на остала гинеколошка оболења, ектолична трудноћа се, према многим ауторима јавља у распону од 3 до 12% [7, 8, 9]. Beacham и Webster (1956) указују на учсталост појаве ектоличне трудноће у односу на порођаје и њихови резултати су 0,72% до 0,79%. Аловскиј је нашао да од 1134 случаја ектоличних трудноћа, 1117 или 98,5% отпада на тубарну трудноћу, код 10 или 0,9% случајева се јављала у рудиментираном рогу, 5 или 4% радило се о абдоминалној и код 2 или 0,2% о оваријалној трудноћи [7]. Tien Hsueh Ping (1957) је у Шангају представио рад са 2822 случаја ектоличне трудноће, у коме указује да се у 98,54% случаја радило о тубарној трудноћи, при чему је локализација у

ампуларном делу износила 66,92% случајева. Што се тиче старосне структуре жена са инциденцом ектопичне трудноће, Аловскиј наводи да 84,3% свих случајева трудноће се јавља у узрасту од 20 до 35 година, најчешће у периоду од 26 до 35 година или 67,1%. Сличне резултате наводе кинески и амерички аутори. Ови аутори претпостављају да је разлог овакве инциденце што је тај период у коме жене најчешће рађају и када су најчешће изложене гениталним инфекцијама и, нарочито, хроничним оболењима гениталног тракта различите етиологије. Постоје случајеви описани у литератури истовремених интраутериних и ектопичних трудноћа [2, 3, 6, 7, 8, 9].

#### **Материјал и методе:**

**Популација** - Истраживана популација живи у граду Косовска Митровица и на територији северног дела Косова и Метохије, укључујући општине Звечан, Зубин Поток и Лепосавић. Трудноће и порођаји су дефинисани на основу International Classification of Diseases (ICD), број 650-61. Порођаји највећег броја жена са

територије северног Косова и Метохије у истраживаном периоду од 1988. до 2007. године обављали су се на Гинеколошко-акушерском одељењу КБЦ-а у Косовској Митровици. У овом раду претстављамо учсталост ванматеричних трудноћа у односу на укупан број операција у истраживаном периоду. Сви подаци: о укупном броју гинеколошких и операција ванматеричних трудноћа; броју побачаја и порођаја у односу на број ванматеричних трудноћа; старосној доби болесница, њиховој социјалној структури; о примарном и секундарном стерилизитету код ванматеричних трудноћа; броју предходних операција; броју болесница лечених од стерилизитета; броју интактних и поремећених ектопичних трудноћа, као и врсти оперативног захвата и лечења, прикупљени су из Књиге протокола операција на Гинеколошко-акушерском одељењу КБЦ-а у Косовској Митровици.

#### **Резултати**

У раду је анализиран број операција у периоду 1988 - 2007. због ектопичне трудноће, што је приказано на Графикону 1.

Графикон 1. Укупан број операција и ванматеричних трудноћа (1988-2007)  
Chart 1. Total number of surgeries and ectopic pregnancies (1988-2007)



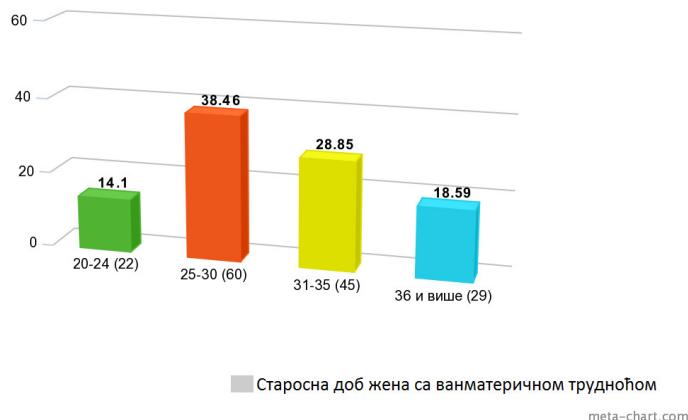
Анализиран је и број порођаја и број спонтаних побачаја, што је приказано на Табели 1.

Табела 1. Број порођаја и побачаја у односу на број ванматеричних трудноћа  
Table 1. Number of births and miscarriages in relation to the number of ectopic pregnancies

	n	%
БРОЈ ПОБАЧАЈА	2836	5,50%
БРОЈ ПОРОЂАЈА	39580	3,94%
ВАНМАТЕРИЧНЕ ТРУДНОЋЕ	156	

На Графиону 2 приказане су године старости код оперисаних болесница због ектоличне трудноће.

Графикон 2. Старосна доб жена са ванматериичном трудноћом  
Chart 2. Age of women with ectopic pregnancy



На Графиону 3. приказујемо занимање истих болесница.

Графикон 3. Занимање жена са ванматериичном трудноћом  
Chart 3. Occupation of women with ectopic pregnancy



На Табели 2. приказујемо болеснице које су се лечиле од стерилитета.

Табела 2. Примарни и секундарни стерилитет код ванматериичних трудноћа  
Table 2. Primary and secondary sterility in ectopic pregnancies

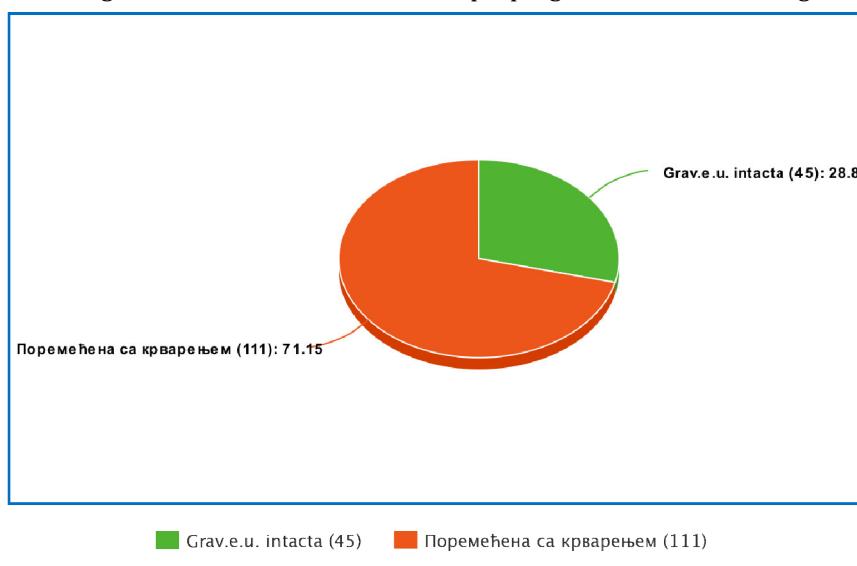
ПРИМ. СТЕРИЛИТЕТ	9	5,76%
СЕК. СТЕРИЛИТЕТ	4	2,56%
УКУПНО	13	8,32%

На Табели 3. приказујемо претходне операције болесница са ектопичном трудноћом.

Табела 3. Предходне операције код болесница са ванматеричном трудноћом  
Table 3. Previous operations in patients with ectopic pregnancy

ПРЕДХОДНЕ ОПЕРАЦИЈЕ	n	%
Section caesarea	3	18,75%
Graviditas extrauterina	11	68,75%
Друге операције	2	12,50%
УКУПНО	156	100,00%

Графикон 4. Интактне и поремећене ектопичне трудноће са крварењем  
Figure 4. Intact and disturbed ectopic pregnancies with bleeding



Табела 4 . Врста оперативног захвата у лечењу ектопичних трудноћа  
Table 4.Type of surgery in the treatment of ectopic pregnancies

Врста оперативног захвата	n	%
salpingektomia	101	64,74%
ovariectomia	2	1,28%
adnexetomia	34	21,79%
пластика тубе	19	12,18%
УКУПНО	156	100,00%

### Дискусија

У истраживаном временском периоду било је 156 ектопичних трудноћа или 2,51% у односу на укупан број операција, којих је било 6203. Анализирајући резултате других аутора, нисмо нашли значајну разлику у заступљености ектопичне трудноће у оперативном материјалу. У истом временском периоду, код нас је било 39580 порођаја, а учешће ектопичних трудноћа у односу на број порођаја је био 3,94%. Овај однос је код других аутора [1] сигнификантно мањи. Сматрамо да је разлог за овакав податак тај, што се у то

време порођај обављао у кући, па је вероватно и евиденција била лошија. Осим тога, мање је било артефицијалних прекида трудноће и инфекције. Број спонтаних побачаја у овом периоду био је 2836, а удео ектопичних трудноћа у односу на побачаје 5,50%. У нашем истраживању смо констатовали да се ектопична трудноћа јавља најчешће у старосној доби од 25 до 35 година и то са 67,30% случајева, на шта указују аутори много деценија пре нас. Занимање болесница са ванматеричном трудноћом било је следеће: 83,97% биле су домаћице, 12,18% службенице и 3,85% раднице. Сматрамо да у односу на социјални статус не можемо успоставити

узрочно-последичну везу са појавом ектопичне трудноће. Интересантно је напоменути групу болесница са ектопичном трудноћом, а које су се лечиле од стерилитета у краћем или дужем времену. Таквих болесница је било 13 или 8,32%. Са примарним стерилитетом било је 9 болесница или 5,76% и са секундарним стерилитетом 4 или 2,56%. Ово нам указује да лечење стерилитета не повећава значајно ризик од настајања ектопичне трудноће. Један број ових болесница имао је предходни оперативни захват и то: *sectio caesarea* - три болеснице, *graviditas extrauterina* - 11 болесница и друге операције - 2. Вредно је напоменути да је регистрован велики број поновљених ектопичних трудноћа, о чему нема података у литератури. Међутим, то нам указује да је узрок настајања ектопичне трудноће хипоплазија јајовода, на шта су бројни аутори раније указали. Захваљујући ултразвучној дијагностици, данас смо у могућности да дијагностикујемо интактну ектопичну трудноћу, што је много повољније за болесницу, јер се операција не обавља хитно, болесница није у тешкој анемији или хеморагичном шоку, због чега је постоперативни ток знатно бољи и оздрављење болеснице знатно брже. У лечењу ектопичне трудноће применили смо искључиво хируршку терапију: код 101 болеснице (64,74%) урадили смо *salpingektomia*, код 2 жене (1,28%) урађена је *ovariectomy*, код 34 (21,79%) -

*adnexetomia*, док смо код 19 жена или 12,18% урадили пластику истог јајовода. Без обзира на тежину случаја, којих је данас све мање због боље организације здравствене службе, повећања здравствене културе и савремене дијагностике, лечење ових болесница се, углавном, добро завршава. Смртних случајева као последицу оперативних захвата није било код наших болесница.

### **Закључак**

Број од 156 ектопичних трудноћа чини око 4% од свих порођаја и око 5,5% од свих броја побачаја у посматраном давадесетогодишњем периоду. У старосној структури доминирају жене од 25 до 35 година са 38,6% а по занимању доминирају домаћице у 84,0%. *Salpingectomy* је начешћа операција којом се решава ектопична трудноћа у 64,74%. Поремећена ектопична трудноћа са крварењем доминира у клиничкој слици ектопичних трудноћа у 111 болесница или 71,15%. Захваљујући савременим дијагностичким и куративним методама као што су ултразвук и лапароскопија и другим могућностима брзе и квалитетне дијагностике, пружа се велика могућност дијагностиковања интактне ектопичне трудноће. Ово је за болесницу далеко повољније, а такође рад оператора чини комфорнијим и може код многих болесница да се примени пластика тубе.

#### **ЛИТЕРАТУРА:**

1. Аловский А. Д. Клиника внематочной беременности. НАРКОМЗДРАВ СССР. 1945; 185.
2. Beachan, D.W., Webster, H.D., Beachan, W.D. Ectopic pregnancy at New Orleans Charity hospital. Am J Obstet Gynecol. 1956;72,4: 830-840.
3. Greenhill, J.P. Opstetricija, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb. 1967; 262.
4. "International Classification of Diseases (ICD)". World Health Organization. Archived from the original on 12 February 2014.
5. Младеновић, Д. Гинекологија и акушерство. Завод за уџбенике и наставна средства, Београд. 1992; 656.
6. Novak, E., Novak, E.R. Textbook of Gynaecology. 4th Ed.Baltimore, Philadelphia, PA, Williams & Wilkins. 1952.
7. Persianinov, L.S. Vanmaterična bremenitost. Akušerski seminar, Minsk, 1957;1: 141-194.
8. Tien Sjueh Ping et all. Obzor 2882 slučajev ektopičeskoy beremestii v Sangae. Medicinski referativnij zurnal, 1957;3, 8, 12.
9. Worth, R. Extrauterin schwangerscharf. Hrag.ven F. Winckel wisbaden 1904;2,2: 655-1022.

UDK 616.379-008.64-06  
 616.441  
 COBISS.SR-ID 281201164

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 3 (2019), str 109-117

## **UČESTALOST I VRSTA OBOLJENJA ŠITNE ŽLJEZDE KOD OBOLJELIH OD DIJABETES MELITUSA TIPO 2**

### **FREQUENCY AND TYPE OF THYROID DISEASE IN DIABETES MELLITUS TYPE 2**

*Marijana C. Jandrić-Kočić*

DOM ZDRAVLJA KRUPA NA UNI

**Sažetak:** Brojna pretklinička, molekularna i klinička ispitivanja ukazuju na kauzalnu udruženost dijabetes melitusa tipa 2 (eng. typ 2 diabetes mellitus, T2DM) i poremećaja štitne žljezde. Prisutstvo dijabetesa pokreće kaskadnu, antihomeostatičnu reakciju koja za posljedicu imao oboljenja štitne žljezde. Prethodno postojeća bolest štitne žljezde dodatno narušava metaboličku kontrolu i beta staničnu funkciju dijabetičara. Cilj: Utvrditi postojanje statistički značajno češće prisustvo hipotireoze, tireoidnih nodusa i dobrodiferentovanih karcinoma štitne žljezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu. Ispitati postojanje statistički značajne povezanosti vrijednosti hemoglobina A1c (HbA1C) sa navedenim oboljenjima štitne žljezde kod oboljelih od T2DM. Materijal i metode: Istraživanje je kao studija presjeka obavljeno u Domu zdravlja Krupa na Uni u periodu od 01.09.2017. do 01.03.2018. Uzorak je činilo 186 pacijenata, odnosno dvije grupe po 93 pacijenta. U prvoj su bili pacijenti sa djagnozom T2DM u minimalnom trajanju od 5 godina bez verifikovanog poremećaja štitne žljezde. Kontrolnu grupu su činili pacijenti bez dijabetes mellitusa tipa 2. Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i ultrazvučnogpregleda. Obrada podataka je vršena standardnim statističkim metodama. Rezultati: Grupa pacijenta sa verifikovanim T2DM imala je statistički značajno češće prisustvo hipotireoze i tireoidnih nodusa u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0.05$ ). Kada su u pitanju dobrodiferentovani kariomi razlika je bila nesigifikanta ( $p = 0.15$ ). U grupi ispitnika sa dijagnostikovanim T2DM, hipotireozom i ultrazvučno verifikovanim nodusima u štitnoj žljezdi utvrđen je statistički značajno viši HbA1c u odnosu na oboljele od T2DM bez prisutnih oboljenja štitne žljezde ( $p < 0.05$ ). Zaključak: Istraživanje je potvrdilo da dijabetes mellitus tip 2 predstavlja značajan faktor rizika za nastanak hipotireoze i tireoidnih nodusa ali ne i dobro diferentovanih karcinoma štitne žljezde. Navedena oboljenja se češće javljaju kod pacijenata sa lošom regulacijom glikemije (visokim HbA1c).

**Ključne riječi:** dijabetes melitus, tip 2, HbA1c, poremećaji / štitna žljezda, hypothyreosis, tireoidni nodusi, dobrodiferentovani tireoidni karcinomi,

**Summary:** Introduction: Numerous preclinical, molecular, and clinical studies indicate a causal association between type 2 diabetes mellitus (T2DM) and thyroid disorders. The presence of diabetes triggers a cascading, antichoiceostatic reaction that results in thyroid disease. Pre-existing thyroid disease further impairs metabolic control and beta-cell function of diabetics. Objective: To determine the presence of statistically significant more frequent presence of hypothyroidism, thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancers in patients with verified T2DM compared to the rest of the population. To examine the existence of statistically significant correlation of hemoglobin A1c (HbA1C) values with the indicated thyroid diseases in patients with T2DM. Material and Methods: The study was performed as a cross-sectional study at the Krupa Health Center at the Uni from 01.09.2017. to 03/01/2018. The sample consisted of 186 patients, that is, two groups of 93 patients each. The first included patients diagnosed with T2DM for a minimum of 5 years without verified thyroid disorder. The control group consisted of patients without thyroid disorder and type 2 diabetes mellitus present. Data were collected on the basis of history, physical examination, available medical records, laboratory analyzes and ultrasound examination. Data processing was performed using standard statistical methods. Results: The group of patients with verified T2DM had a statistically significant more frequent presence of hypothyroidism and thyroid

Adresa autora: Marijana C. Jandrić-Kočić, Dom zdravlja Krupa na Uni, 79 227 Krupa na Uni

E-mail: marijanajandrickocic@gmail.com

Rad primljen: 02.09.2019. Elektronska verzija objavljena: 06.12.2019.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

nodules than the control group ( $p < 0.05$ ). For well-differentiated carcinomas, the difference was nonsignificant ( $p = 0.15$ ). In the group of subjects diagnosed with T2DM, hypothyroidism and ultrasound-verified thyroid nodules, statistically significantly higher HbA1c was found compared to patients with T2DM without present thyroid diseases ( $p < 0.05$ ). Conclusion: The study confirmed that type 2 diabetes mellitus is a significant risk factor for hypothyroidism and thyroid nodules but not well-differentiated thyroid cancers. These diseases generally occur in patients with poor glycemic control (high HbA1c).

**Keywords:** diabetes, mellitus, disorders, thyroid, gland

## UVOD

Dijabetes melitus je metabolički sindrom kojeg karakterišu sistemski poremećaji metabolizma ugljenih hidrata, masti i proteina zbog apsolutnog ili relativnog nedostatka biološki aktivnog inzulina sa posljedičnom hiperglikemijom [1,2,3]. Prema podacima Međunarodne dijabetološke federacije u svijetu trenutno od dijabetesa boluje 415 miliona ljudi (jedna od jedanaest odraslih osoba svjetske populacije), od čeganjih 90% ima dijabetes melitus tip 2 (eng. typ 2 diabetes mellitus, T2DM) [1,2,3]. Hipotireoza je stanje koje nastaje kao posljedica nedovoljne količine biološki aktivnih hormona štitne žlezde na tkivnom nivou ili nesposobnosti tkiva da ih koristi. Predstavlja najčešći poremećaj štitne žlezde sa prevalencijom 5-6% [4,5]. Čvor u štitnoj žlezdi (tiroidni nodus) označava ograničenu promjenu građe štitne žlezde. Manji broj tiroidnih nodusa su palpabilni. Mnogo češće su nepalpabilni, vizualizovani ultrazvučnom eksploracijom struktura vrata (tiroidni incidentalomi) ili radioizotopskim metodama. Nemaligni nodusi mogu se naći kod osoba sa tiroidnom hiperplazijom, zapaljenskim i autoimunim tiroidnim bolestima, granulomima, hemoragijskim ili kolidnim cistama. Karcinomi štitne žlezde se razvijaju iz maligno izmjenjenih folikularnih (papilarni, folikularni, anaplastični i insularni karcinom) i nefolikularnih (parafolikularnih) tireoidnih ćelija (medularni karcinom). Tireoidni karcinomi su podjeljeni na diferentovane (dobro diferentovane) karcinome, u koje spadaju papilarni i folikularni karcinom i nediferentovane (slabo diferentovane) karcinome [4,5]. Brojna pretklinička, molekularna i klinička ispitivanja ukazuju na kauzalnu udruženost T2DM i poremećaja štitne žlezde. Prisutstvo dijabetesa pokreće kaskadnu, antihomeostatičnu reakciju koja za posljedicu ima smanjenje funkcije štitne žlezde. Dijabetes mellitus tipa 2 mijenja funkciju štitne žlezde djelujući na najmanje dva mesta: 1. Na nivou hipotalamičke kontrole

otpuštanja tireostimulirajućeg hormona (eng. Thyroid stimulating hormone, TSH) smanjujući biološku akutnost i oslobađajućeg hormona za tireotropin (eng. Thyrotropin releasing hormone, TRH); 2. Na nivou konverzije tiroksina (eng. 3,5,3,5 tetraido-L-thyronine, T4) u 3,5,3-trijodtironin (eng. 3,5,3 triiodo-L-thyronine, T3) u perifernim tkivima produkujući "nisko T3 stanje" koje se karakteriše niskim vrijednostima slobodnog T3, povećanjem obrnutog T3 i graničnih vrijednosti T4 i TSH [6,7,8,9]. Prethodno postojeći hipotireozidizam kod oboljelih od T2DM dodatno narušava metaboličku kontrolu, beta staničnu funkciju i zahtijeva raniju upotrebu inzulinske terapije [6,7,8,9]. Kod oboljelih od T2DM sa subkliničkom hipotireozom verifikovan je smanjen minutni volumen srca, niža glomerularna filtracija, povećan periferni vaskularni otpor, veća prevalencija dijabetične nefropatije, smanjenje cirkulišućeg insulinu-sličnog faktora rasta (eng. insulin-like growth factor, ILGF) i posljedično učestalija dijabetična retnopatija [9,10,11]. Učestalija pojавa periferne artrerijske bolesti kod hipotireoznih dijabetičara nastaje uslijed povećane debljine intimomedije, endotelne disfunkcije, povišenog holesterola, hiperkoagubilnosti i hemodinamske abnormalnosti [9,10,11]. Čvorovi u štitnoj žlezdi češće se sreću kod žena i osoba starije životne dobi oboljelih od T2DM. Kod osoba ženskog pola koje boluju od T2DM pojavi tiroidnih nodusa se dovodi u vezu sa sekretornim endokrinološkim promjenama (značajno veći nivo folikostimulirajućeg i luteinizirajućeg hormona). Veće prisustvo tiroidnih nodusa kod osoba starije životne dobi oboljelih od T2DM dovodi se u vezu sa promjenama u štitnoj žlezdi koje prate starenje (degeneracija ćelija povezana sa fibrozom, upalnim ćelijskim infiltratima, promjenom folikula i stvaranjem nodusa). Pušenje, konzumacija alkohola, upotreba estrogena i trudnoća takođe predisponiraju nastanak tiroidnih nodusa kod oboljelih od T2DM. Oštećenje dejodinaze pod

uticajem faktora nekroze tumora-alfa (eng. Tumor Necrosis Factor Alpha TNF $\alpha$ ) kod oboljelih od T2DM za posljedicu ima povećanje slobodnog tiroksina koji se smatra odgovornim za nastanak tiroidnog nodusa (kod oboljelih od T2DM verifikovana je značajno veća koncentraciju TNF $\alpha$  u odnosu na ostalu populaciju) [12,13]. Inzulinska rezistencija igra značajnu ulogu u nastanku tiroidnog karcinoma direktno (putem stimulacije rasta tumorskih ćelija i inhibiranjem njihove apoptoze) ili indirektno (stimulacijom produkcije insulinu-sličnog faktora rasta i tiroksina). Insulinu-sličan faktor rasta i njegovi receptori su važna karika u proliferaciji tkiva štitne žlijezde (povećana koncentracija receptora insulinu-sličnog faktora rasta javlja se u ranoj fazi maligniteta štitne žlijezde) [11, 12, 13]. Pravovremena dijagnoza poremećaja funkcije štitne žlijezde kod oboljelih od T2DM je esencijalna u kontroli komplikacija dijabetes melitus tipa 2 i prevenciji tiroidnih karcinoma. Korištenje metformina u terapiji dijabetesa dovodi do smanjenje produkcije TRH i posljedičnog smanjenja TSH (trijodtironin i tiroksin su antagonisti inzulina). Metformin inhibira stimulativni uticaj inzulina na proliferaciju ćelija tiroidnog karcinoma. Takođe povećava sekreciju leptina koji smanjuje TSH putem negativne povratne sprege (ekspresija TRH) [10,11,12,13,14]. S druge strane, produžena upotreba lijekova iz grupe derivata sulfonilureje predisponira smanjenje funkcije štitne žlijezde i povećava rizik od karcinoma štitnjače. Povećana koncentracija TSH (čak i unutar referentnih vrijednosti) povećava rizik od karcinoma štitnjače [14,15,16]. Pacijenti oboljni od T2DM sa produženim trajanjem bolesti često imaju dislipidemiju i kardiovaskularne komplikacije. Upotreba statina i/ili aspirina ima antineoplastički efekt[16].

#### CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je imalo za cilj: 1)Ispitati postojanje statistički značajno češćeg prisustva hipotireoze kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu 2)Ispitati postojanje statistički značajno češćeg prisustva nodusa štitne žlijezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu 3)Ispitati postojanje statistički značajno češćeg prisustva diferentovanih (dobro diferentovanih) karcinoma štitne žlijezde kod pacijenata sa T2DM u odnosu na kontrolnu grupu 4) Ispitati postojanje statistički značajne

povezanosti vrijednosti HbA1c sa prisustvom hipotireoze, tiroidnihnodusa i diferentovanih (dobro diferentovanih) karcinoma štitne žlijezde kod oboljelihod T2DM.

#### MATERIJAL I METODE.

Istraživanje je sprovedeno u periodu od osamnaest mjeseci, od 01.09.2016. do 01.03.2018. u JZU Dom zdravlja Krupa na Uni. Evaluirano je ukupno 186 pacijenata, odnosno dvije grupe po 93 pacijenata. U prvoj grupi bili su pacijenti sa verifikovanim T2DM u trajanju  $\geq 5$  godina, dok su drugu grupu čini pacijenti kod kojih isti nije dijagnostikovan Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su:<sup>\*</sup> dijabetes melitus tip 2 u trajanju  $< 5$  godina

\* poznata istorija bolesti štitne žlijezde

\* trudnoća

\* upotreba lijekovi koji utiču na funkciju štitne žlijezde (levotiroksin, tireostatiki, interferon, amiodaron, litijum, kortikosteroidi).

\*prisustvo malignih i uznapredovalih hroničnih bolesti (ciroza jetre, bubrežna insuficijencija, dekompenzovana bolest srca) Podaci su prikupljeni na osnovu anamneze, fizikalnog pregleda, dostupne medicinske dokumentacije, laboratorijskih analiza i ultrazvučnog pregleda.

Iz dostupne medicinske dokumentacije dobili smo podatke o godini rođenja i utvrđenim oboljenjima kod pacijenta. Dijagnoza T2DM je podrazumjevala je prisustvo simptoma tipičnih za dijabetes uz glikemiju našte  $\geq 7.0$  mmol/L, odnosno vrijednost šećera u krvi  $\geq 11.1$  mmol/L u slučajnom uzorku krvi ili u 2h oralnog testa tolerancije na glukozu, odnosno vrijednost glikozilirajućeg hemoglobina (eng. Hemoglobin A1c, HbA1c)  $\geq 6.5\%$ . Određivanje vrijednosti TSH i FT4 vršeno je iz pune krvi(5 ml venske krvi u vakum epruveti sa etilendiamintetraacetском kiselinom) pomoću enzimskog testa (Berlin Chemie AG Menarini Njemačka) u JZU Dom zdravlja Krupa na Uni . Vrijednosti HbA1c su određene u Službi za laboratorijsku dijagnostiku Opšte bolnice Prijedor, odnosno Zavodu za laboratorijsku dijagnostiku UKC Banjaluka. Smjernice Američke dijabetičke asocijacije (eng. American Diabetes Association, ADA) iz 2019. godine preporučuju HbA1c  $< 7\%$  kao poželjan kod najvećeg broja oboljelih od T2DM koji nisu u drugom stanju[17]. Prema istim, oboljele od T2DM smo podijelili u dvije grupe: dobro regulisane (HbA1c  $< 7\%$ ) i loše regulisane (HbA1c  $> 7\%$ ).Ultrazvučni pregled svih učesnika u istraživanju vršen je od strane jednog

operatera u JZU Dom Zdravlja Krupa na Uni. Pacijenti su pregledani u ležećem položaju koristeći ultrazvučni aparat i linearnu sondu (7.5 MHz).

Evidentirani su nodusi čija je veličina  $\geq 1$  cm. Pacijenti sa verifikovanim nodusima upućeni su u Zavod za nuklearnu medicinu UBKC Banjaluka radi patohistološke verifikacije nodusa ili su se po vlastitom nahođenju obratili u privatne zdravstvene ustanove.

Za potrebe istraživanja pacijenti su podjeljeni u tri dobne grupe: 30-44 godine, 45-59 godina, 60 i više godina.

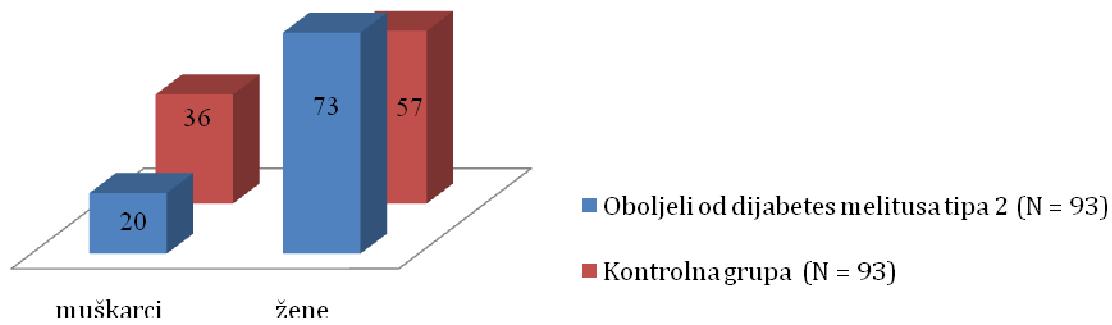
Referentna vrijednost za TSH iznosila je 0,5-5 mIU/L, za T4 4.5-12 ug/dL. Prema vrijednosti TSH i T4 pacijentima je dijagnostikovana:

1. Hiporireoza      TSH>5 mIU/L, T4<4.5 ug/dL
2. Hipertireoza      TSH<0.5 mIU/L, T4>12 ug/dL
3. Subklinički hipotireoza      TSH>5 mIU/L, T4 4.5-12 ug/dL
4. Subklinički hipertireoza      TSH<0.5 mIU/L, T4 4.5-12 ug/dL

Za analizu podataka korišćene su deskriptivne statističke metode: distribucija frekvencije obilježja, aritmetička sredina, standardna devijacija i procenti. Za utvrđivanje statističke značajnosti korišten je  $\chi^2$ -test nezavisnosti. Nivo značajnosti je podešen na 95% interval povjerenja. Rezultati su prikazani tekstualno, tabelarno i grafički, a kompletan rad je obrađen u tekst procesoru Microsoft Word for Windows.

## REZULTATI

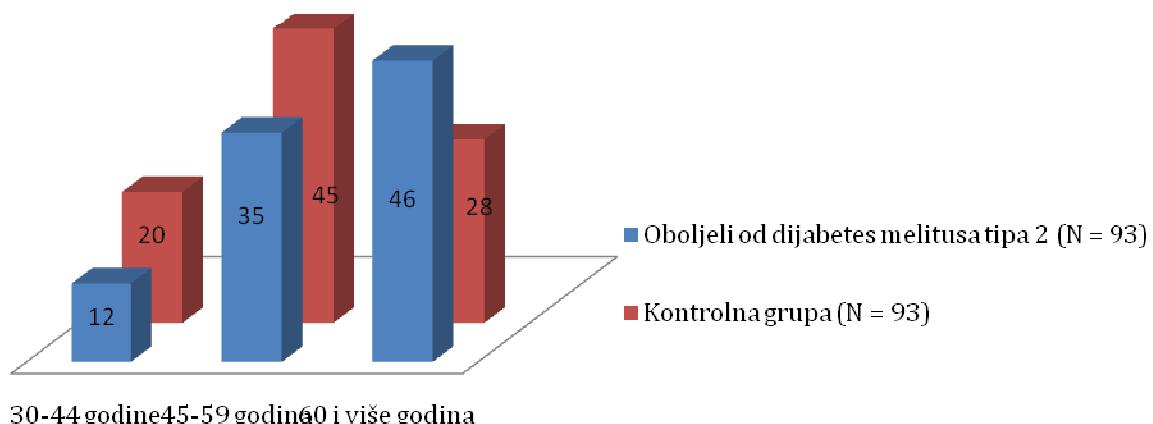
**Grafikon 1. Struktura ispitanika po polu**  
**Chart 1. Gender structure of the study groups**



Ispitivanje je obuhvatilo 186 pacijenata, 93 sa dijagnozom T2DM i 93 pacijenata kontrolne grupe. Među oboljelim od T2DM je bilo 73

(78,5%) žena i 20 (21,5%) muškaraca. U kontrolnoj grupi bilo je 57 (61,3%) žena i 36 (38,7%) muškaraca.

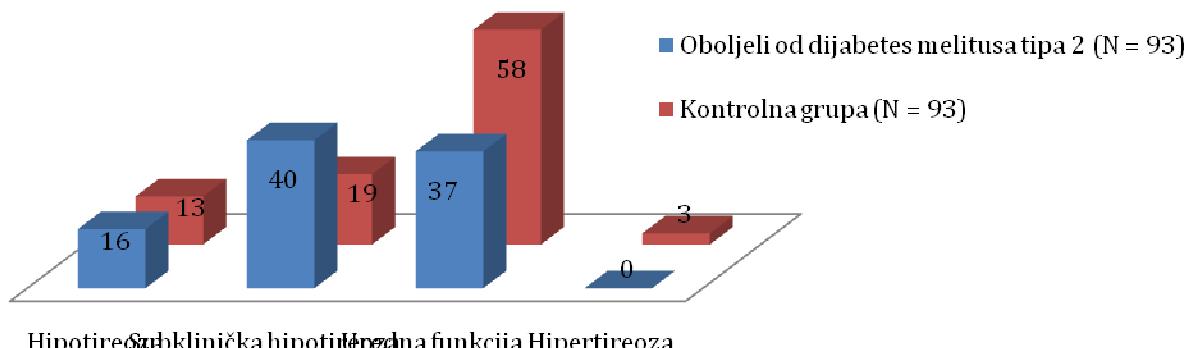
**Grafikon 2. Dobna struktura ispitanika**  
**Chart 2. Age structure of the study groups**



Prosječna starost ispitivane populacije sa verifikovanim T2DM bila je  $56 \pm 7.9$  godina. Najveći broj ispitanika bili su životne dobi preko 60 godina, njih 46 (49,5%).

Prosječna starost kontrolne grupe ispitanika bila je  $53 \pm 6.8$  godina. Najveći broj ispitanika bili su životne dobi između 45-60 godina, njih 45 (48,4%).

**Grafikon 3. Tiroidna funkcija grupe ispitanika sa verifikovanim dijabetes melitusom tipa 2 i kontrolne grupe ispitanika  $p < 0.05$**   
**Chart 3. Thyroid function in group with verified diabetes mellitus type 2 and control group**



Od 93 ispitanika sa verifikovanim T2DM eutiroidno je bilo njih 37 (39,8%), hipotireoza je uvrđena kod 16 ispitanika (17,2%), dok je subkliničku hipotireozu imalo 40 (43%) učesnika u istraživanju.

Od 93 ispitanika kontrolne grupe eutiroidno je bilo njih 58 (62,4%), hipotireoza je uvrđena kod 13 (14%) ispitanika, hipertireoza kod njih 3 (3,2%), dok je subkliničku hipotireozu imalo 19 (20,4%) učesnika u istraživanju.

Postoji statistički značajno češće prisustvo hipotireoze kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0.05$ ).

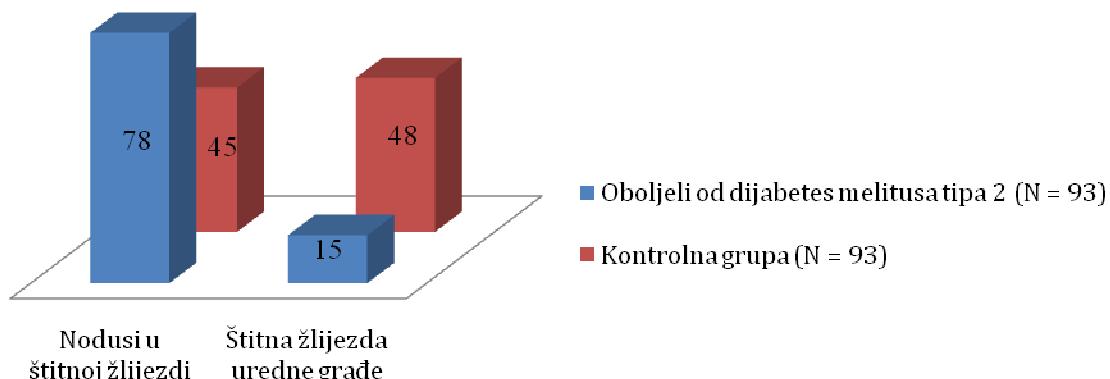
Srednja vrijednost FT4 u grupi ispitanika sa verifikovanim T2DM iznosila je  $7.3 \pm 1.02$ , dok je u kontrolnoj grupi bila  $8.1 \pm 0.89$ . Nije verifikovana statistički značajna razlika u vrijednosti FT4 kod oboljelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ( $p = 0.09$ ). Srednja vrijednost TSH u grupi ispitanika sa

verifikovanim T2DM iznosila je  $0.8 \pm 0.72$ , dok je u kontrolnoj grupi bila  $3.5 \pm 0.68$ . Verifikovana je statistički značajna razlika u

vrijednosti TSH kod oboljelih od T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0.05$ ).

**Grafikon 4. Prisustvo tiroidnih nodusa kod grupe ispitanika sa verifikovanim dijabetes melitusom tipa 2 i kontrolne grupe ispitanika**  
 $p < 0.05$

**Chart 4. Presence of thyreoid nodule in group with verified Diabetes mellitus type 2 and control group.**



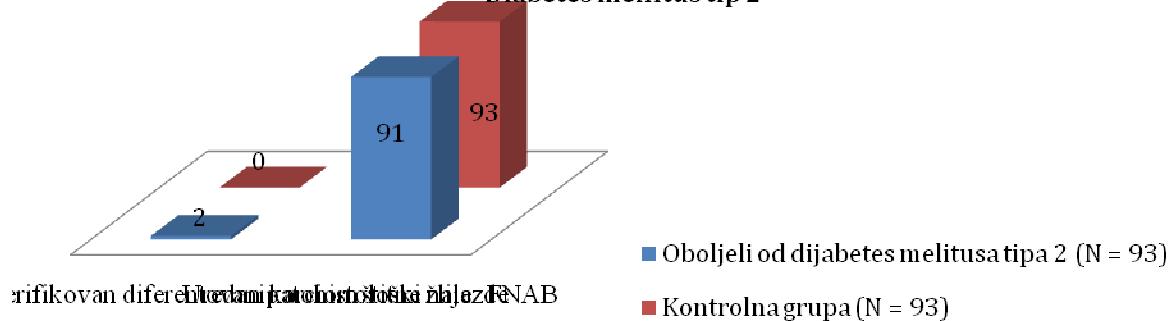
Od 93 ispitanika sa verifikovanim T2DM urednu građu štitne žlijezde imalo je 15 (16,1%), dok je kod njih 78 (83,9) verifikovano je prisustvo jednog ili više nodusa.

Od 93 ispitanika u kontrolnoj grupi urednu građu štitne žlijezde imalo je 48 (51,6%), dok je kod njih 45 (48,4) utvrđeno prisustvo jednog ili više nodusa.

Postoji statistički značajno češće prisustvo nodusa štitne žlijezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0.05$ ).

**Grafikon 5. Prisustvo diferentovanih karcinoma štitne žlijezde kod grupe ispitanika sa dijabetes melitusom tipa 2 i kontrolne grupe ispitanika**  
 $p=0.15$

**CHART 5. Presence of well-differentiated thyroid cancer in group with verified Diabetes mellitus tip 2**



Istraživanje je verifikovalo 2 (2,2%) diferentovana karcinoma štitne žlijezde u grupi pacijenata sa verifikovanim T2DM. U kontrolnoj grupi nije utvrđeno prisustvo karcinoma žlijezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu ( $p = 0.15$ ).

Prosječna vrijednost HbA1c u grupi pacijenata sa verifikovanim T2DM iznosila je  $9.8 \pm 0.78\%$ . Dobru regulaciju glikemije imalo je 25 (26,9%) pacijenata, dok je njih 68 (73,1%) imalo lošu regulaciju glikemije. Od 56 pacijenata oboljelih od T2DM sa smanjenom funkcijom štitne žlijezde njih 50 (89,3%) je imalo lošu regulaciju glikemije. Verifikovano je statistički

značajno češće smanjenje funkcije štitne žlijezde kod pacijenata oboljelih od T2DM sa lošom regulacijom glikemije ( $p < 0.05$ ). Od 78 pacijenata oboljelih od T2DM sa ultrazvučno verifikovanim nodusima u štitnoj žlijezdi njih 62 (79,5%) je imalo lošu regulaciju glikemije. Verifikovano je statistički značajno češće prisustvo čvorova u štitnoj žlijezdi kod pacijenata oboljelih od T2DM sa lošom regulacijom glikemije ( $p < 0.05$ ). Oboljeli od T2DM sa verifikovanim karcinomom štitne žlijezde imali su dobro regulisanu glikemiju.

### DISKUSIJA

Različite meta-analize pokazuju da je prevalencija hipotireoze u opštoj populaciji oko 1%. S druge strane prevalencija hipotireoze kod osoba sa T2DM je 5 do 15 puta veća [6,7,8,9].

Osim manifestne hipotireoze verifikuje se i subklinička hipotireoza koja čini preko dvije trećine hipotireoze kod osoba oboljelih od T2DM [6,7,8]. Studija provedena u Istočnom Nepalu registrovala je prevalenciju hipotireoze od 10,7% (dvije trećina ima subkliničku hipotireozu). Do sličnih rezultata došla je i grupa autora iz Egipta ispitujući disfunkciju štitne žlijezde kod žena oboljelih od T2DM [7, 8]. Prevalencija smanjenja tiroidne funkcije kod oboljelih od T2DM u Velikoj Britaniji iznosila je 13,4%, sa značajno većom učestalošću (37,4%) kod žena oboljelih od T2DM u odnosu na muškarce sa T2DM (6,9%). Istraživanje provedeno u Kini utvrdilo je značajno veću starost oboljelih od T2DM sa verifikovanom hipotireozom u odnosu na oboljele koji su bili eutiroidni ( $58.55 \pm 8.71$  u odnosu na  $57.44 \pm 8.51$  godina) [18,19]. Najveća prevalencija hipotireoze zabilježena je u Centralnoj Kini, 23,79%. Razlog za ovu geografsku razliku još uvijek nije u potpunosti jasan. Genetski faktori i faktori životne sredine navode se kao mogući razlog. Starost iznad 50 godina, ženski pol, samo su neki od predisponirajućih faktora sekundarne hipotireoze kod T2DM. [6,7,8,9].

Istraživanje sprovedeno u Domu zdravlja Krupa na Uni utvrdilo je statistički značajno češći poremećaj funkcije štitne žlijezde kod pacijenata oboljelih od dijabetesa tipa 2 u odnosu na kontrolnu grupu ( $p < 0.05$ ). Visoka prevalencija patologije štitne žlijezde se objašnjava dugotrajnim periodom neadekvatne zdravstvene zaštite u kome nisu provođene smjernice dobre kliničke prakse za diagnostikovanje disfunkcije štitne žlijezde

ali i neredovnim dolaskom pacijenata u ambulantu porodične medicine.

Istraživanje je verifikovalo statistički značajno češće prisustvo tiroidnih nodusa kod oboljelih od dijabetes mellitusa tipa 2 u odnosu na kontrolnu grupu pacijenata ( $p < 0.05$ ).

Istraživanje provedeno u Ankari (području sa blagim do umjerenum nedostatkom joda) ukazuje na značajno veću prevalenciju tiroidnih nodusa kod oboljelih od T2DM (61,8%) u odnosu na kontrolnu skupinu (23,7%). Studija grupe autora iz Kine (područje bez verifikovanog deficit joda) utvrdila je značajno veću prevalenciju nodusa kod oboljelih od dijabetesa (39,49%). Gotovo sva istraživanja ukazuju da su starija životna dob, ženski pol i povišen TSH najvažniji faktor rizika u razvoju tiroidnih nodusa kod oboljelih od T2DM [20]. Istraživanje nije verifikovalo statistički značajno češće prisustvo diferentovanih (dobro diferentovanih) karcinoma štitne žlijezde kod oboljelih od dijabetes mellitusa tipa 2 u odnosu na kontrolnu grupu ( $p=0.15$ ). Analizirajući bazu podataka Nacionalnog instituta za zdravstveno istraživanje u trinaestogodišnjem periodu grupa Tajvanskih autora je utvrdila da osobe oboljele od T2DM imaju nešto već irizik od karcinoma štitnjače (koji se povećava sa vremenom praćenja). Studija provedena u Islandu utvrdila je povećan rizik od karcinoma štitnjače kod žena oboljelih od T2DM sa visokim glikemijama (kod oboljelih muškaraca nije utvrđena povezanost). Opsežno istraživanje u Švedskoj koje je obuhvatilo gotovo 50% stanovništva sa diagnostifikovanim T2DM utvrdila je značajno povećan rizik od tiroidnog karcinoma kod hospitalizovanih osoba (duboko ukorjenjeni metabolički poremećaji). Studija provedena u Norveškoj, Austriji i Švedskojukazujena značajno nižirizik od tiroidog karcinoma kod azijskih muškaraca oboljelih od T2DM u odnosu na muškarce iz zapadnih zemalja. Gotovo sva istraživanja ukazuju na značajno povećanje rizika kod žena starijih od 60. godina [21,22,23].

Istraživanje je verifikovalo statistički značajno viši HbA1c kod oboljelih od T2DM sa hipotireozom i ultrazvučno verifikovanim nodusima u štitnoj žlijezdi u odnosu na oboljele od T2DM bez prisutnih oboljenja štitne žlijezde ( $p < 0.05$ ).

Istraživanje grupe autora iz Nigerije i Italije, kao i studija provedena u Francuskoj kod oboljelih od T2DM su verifikovale pozitivan linearan odnos HbA1c i TSH kao i obrnuto

proporcionalnu vezu HbA1C i FT3 (negativan efekat hronične hiperglikemije na perifernu konverziju tiroksina i biološku aktivnost TRH). Isto govori u prilogu direktne povezanosti loše regulacije T2DM (visokih vrijednosti HbA1C) sa razvojem tiroidne disfunkcije kod oboljelih od T2DM [24,25]. Smjernice Američke dijabetičke asocijacije (eng. American Diabetes Association) i Američke tiroidne asocijacije (eng. American Thyroid Association) iz 2017. godine ne preporučuju rutinski skrining poremećaja funkcije štitne žljezde kod oboljelih T2DM. Smjernice Američke preventivne organizacije (eng. United States Preventive Services) kao i NICE (eng. National Institute of Clinical Excellence) smjernice iz 2015. godine zaključuju da nema dovoljno dokaza za skrining poremećaja štitne žljezde kod asimptomatskih bolesnika sa T2DM. Smjernice Britanske tiroidne asocijacije kao i udruženja za kliničke biohemiju (eng. British Thyroid Association and the Association of Clinical Biochemistry Guidelines) daju preporuku o evaluaciji tiroidne funkcije kod novootkrivenog T2DM. U Republici Srbkoj kod oboljelih T2DM određivanje TSH se preporučuje kod ženastarijih od 50 godina i pacijenata sa dislipidemijom. Rutinska evaluaciju tiroidne

funkcije kod oboljelih T2DM nije preporučena u vodičima dobre kliničke prakse za dijabetesmelitus Republike Srbije. [26,27,28].

### ZAKLJUČAK

Istraživanjem je utvrđeno :postojanje statistički značajno češćeg prisustva hipotireoze i nodusa štitne žljezde kod pacijenata sa verifikovanim T2DM u odnosu na kontrolnu grupu.

Istraživanje nije utvrdilo postojanje statistički značajno češćeg prisustva diferentovanih (dobro diferentovanih) karcinoma štitne žljezde kod pacijenata sa T2DM u odnosu na kontrolnu grupu.

Istraživanje je verifikovalo statistički značajno viši HbA1c kod oboljelih T2DM sa hipotireozom i ultrazvučno verifikovanim nodusima u štitnoj žljezdi u odnosu na oboljele od T2DM bez prisutnih oboljenja štitne žljezde.

Preporuke Pravovremena dijagnostika i adekvatan terapijski menadžment poremećaja štitne žljezde kod oboljelih od T2DM značajno će smanjiti incidenciju dijabetičkih komplikacija i troškove zdravstvene zaštite.

### LITERATURA:

1. IDF Diabetes Atlas,7th ed. International Diabetes Federation. Brussels, Belgium; 2015.Available from:<https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas/13-diabetes-atlas-seventh-edition.html>.
2. Global Reports on Diabetes. World Health Organization.Geneva; 2016. Available from: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257\\_eng.pdf;jsessionid=0B3101F87CFDE376E9612D150234F5A7?sequence=1](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=0B3101F87CFDE376E9612D150234F5A7?sequence=1).
3. Diabetes mellitus:savremenadostignuća i izazovi. Narodna i univerzitetskabiblioteka Republike Srpske.Banjaluka; 2017.
4. Nacionalnivodičdobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenjeporemećajarađaštiste žljezde. Republičkastručnakomisija za izradu i implementacijuodobredne kliničke prakse Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd:2012. Available from: <http://www.azus.gov.rs/wp-content/uploads/2011/04/Vodic-za-dijagnostikovanje-i-lecenje-poremećaja-rada-stiste-zlezde1.pdf>.
5. Nacionalnivodičdobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenjetiroidnihnodusa i diferentovanogtiroïdnog karcinoma. Republičkastručnakomisija za izradu i implementacijuodobredne kliničke prakse. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije. Beograd:2012.Available from:<http://www.batu.org.rs/download/nacionalni%20vodici/vodicZaDijagnostikovanjeIlecenjeTiroidnihNodusalIDiferentovanogTiroïdnogKarcinoma.pdf>.
6. Should we be screening for thyroid dysfunction in patient with type 2 diabetes mellitus? Ward RJ, Heald AH, Ogunmekan S, Fryer AA, Duff CJ. British Journal of General Practice.2018; 68 (667): 94-95. Available from: <https://doi.org/10.3399/bjgp18X694793>.
7. Maskey R, Shakya DR, Baranwal JK, Lavajju P, Karki P, Poudel SK. Hypothyroidism in diabetes mellitus patients in Eastern Nepal. Indian Journal of Endocrinology and Metabolism 2015;19 (3): 411-415. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4366783/>.
8. Elebrashy IN, Meligi AE, Rashed A, Salam RF, Youssef E, Fathy SA. Thyroid dysfunction among type 2 diabetic female Egyptian subjects.Therapeutics and Clinical Risk menagment.2016; 12: 1757-1762. Available from: <https://www.dovepress.com/thyroid-dysfunction-among-type-2-diabetic-female-egyptian-subjects-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>.
9. Han C, He X, Xia X, Li Y, Shan Z, Theng W. Subclinical Hypothyroidism and Type 2 Diabetes: A Systematic Review and MetaAnalysis. Plos One.2015. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135233>.
10. Al -Sumy S, Al-Ghelaie T, Al-Badi H ,Al-Azri M, Elshafie K. Thyroid diseases in Omani Type 2 Diabetics: A Retrospective Cross-Sectional Study. Advances in Endocrinology. 2015.353121. 1617458. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/353121>.
11. Devi A, Sashiganta Sing N, Samananda S wing L. Thyroid Hormone Dysfunctions in Type 2 Diabetic Patients in Urban Areas of Manipur.International Journal of Pharmaceutical Science Invention. 2013; 2 (10): 07 -09. Available from:

- [http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2\(10\)/C02100709.pdf.](http://www.ijpsi.org/Papers/Vol2(10)/C02100709.pdf)
12. Tang Y, Yan T, Wang G, Chen Zhu Y, Jiang Z, Yang M, Li z, Yu P, Wang S, Zhu N, Ren Q, Ni C. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. International Journal of Endocrinology. 2017. Available from: <https://dx.doi.org/10.1155%2F2017%2F1617458>.
  13. Tu W, Zhang G, Zhang G, Yu S, tang J, Yu J. Observations on factors that influence thyroid nodules in diabetic and non-diabetic patients in the Zhejiang province of China. International Journal of Clinical of Experimental Medicine. 2015; 8(10): 19332-19338. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4694472/>
  14. Lawrence JL, Simin P, Jean L, Wactawski-Wende J, Margolis KL. Diabetes, Diabetes Treatment, and Risk of Thyroid Cancer. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2016; 101(3): 1243-1248. Available from: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3901>
  15. Anil C, Kut A, Atesagaoglu B, Nar A, Basciltutuncu N, Gursoy A. Metformin Decreases Thyroid Volume And Nodule Size In Subjects With Insulin Resistance: A Preliminary Study. Med Princ Pract 2016;25:233-236. Available From: <Https://Dx.Doi.Org/10.1159%2f000442821>.
  16. Tseng CH. Thyroid Cancer Risk Is Not Increased in Diabetic Patients. Plos One. 2012; 7 (12): e53096. Available from: <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pone.0053096>.
  17. American Diabetes Association. Clinical Diabetes 2019 Jan; 37(1): 11-34. Available from: <https://doi.org/10.2337/cd18-0105>.
  18. Wang C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus and Related Thyroid Diseases. Journal of Diabetes Research. 2013. Available from: <https://doi.org/10.1155/2013/390534>.
  19. Z hu Y, Xu F, Shen J, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in older Chinese patients with type 2 diabetes-A multicenter cross-sectional observational study across China. PLoS One. 2019; 14(5):e0216151. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6497275/>.
  20. Tang Y, Yan T, Wang G, et al. Correlation between Insulin Resistance and Thyroid Nodule in Type 2 Diabetes Mellitus. Int J Endocrinol. 2017; 2017:1617458. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5660821/>
  21. H, Qian J. Association of diabetes mellitus with thyroid cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. Medicine (Baltimore). 2017; 96(47):e8230. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5708911/>.
  22. Lo S , Chang S , Muo C , Chen S , Liao F , Dee S , Chen P, Sung F. Modest increase in risk of specific types of cancer types in type 2 diabetes mellitus patients. Int. J. Cancer. 2013; 132: 182-188. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFor?mats?doi=10.1002%2Fijc.27597>.
  23. H Tulinius, N Sigfusson, H Sigvaldason, K Bjarnadóttir, L Tryggvadóttir. Risk factors for malignant diseases: a cohort study on a population of 22,946 Icelanders. 1997; 6 (11). Available from: <https://cebp.aacrjournals.org/content/cebp/6/11/863.full.pdf>
  24. Ogbonna SU, Ezeani IU. Risk Factors of Thyroid Dysfunction in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. Front Endocrinol (Lausanne). 2019;10:440. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6621929/>
  25. Gbonna SU, Ezeani IU, Okafor CI, Chinene S. Association between glycemic status and thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. Dove Press.2019;12: 1113-1122. Available from: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S204836>
  26. Sanjay K, Sameer A, Deepak K. Thyroid Dysfunction and Type 2 Diabetes Mellitus: Screening Strategies and Implications for Management. J Diabetes Therapy . 2019: 1-10. Available from:<https://doi.org/10.6084/m9.figshare.9878615>
  27. Popović Pejičić S, Stojsavljević-Šatar S, Tešanović G, Bukara Radujković G, Stanetić K, Vuković B. Bolesti žljezda sa unutrašnjimlučenjem, istrane i metabolizam Diabetes Mellitus. Ministarstvo zdravljia Republike Srpske. Available from: [http://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/diabetes\\_mellitus.pdf](http://www.vladars.net/sr-SP-Cyrl/Vlada/Ministarstva/MZSZ/Documents/diabetes_mellitus.pdf)
  28. Republička stručna komisija za izradu i imlementaciju vodiča dobre kliničke prakse, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse Poremećaj rada štitaste žljezde. Ministarstvo zdravljia Republike Srbije, Beograd. 2012. Available from:<http://www.dzmalizvornik.org.rs/dokumenta/vodici/vodiczadijagnostikovanjeilecenjediabetesmelitus.pdf>

**NEUROBIOLOGIJA DEPRESIJA****THE NEUROBIOLOGY OF DEPRESSION**

*Zahida Binakaj (1), Svetlana Stojkov (2), Edina Gafić (3), Sabina Čongo (3), Sonja Djurić (4), Emina Binakaj (5)*

(1) CHAMBER OF PHYSICIANS OF THE PHARMACY OF THE FEDERATION OF BIH, SARAJEVO, FBiH; (2) FACULTY OF PHARMACY, PRIVREDNA AKADEMIJA, NOVI SAD, SERBIA; (3) POSTGRADUATE DOCTORAL STUDIES IN PHARMACY; MEDICAL CENTRE PHARMACY GAMES, TRAVNIK, BOSNIA AND HERZEGOVINA; (4) GENTEXT RESEARCH GROUP, UNIVERSITY OF VALENCIA, SPAIN; (5) UNIVERZITETSKI KLINIČKI CENTAR TUZLA

**Sažetak:** Tokom poslednjih decenija farmakoterapija depresija je doživela dramatične promene. Nasuprot nekadašnjem, srazmerno malom broju dostupnih preparata, danas kliničarima praktično stoji na raspolaganju čitava paleta antidepresiva. Mnogi od njih su lansirani tek posljednjih godina, pri čemu potreba na tržištu za ovim preparatima konstantno raste, što dodatno inicira istraživanja u ovoj oblasti. U predvečerje epidemije depresije, pitanja nozologije, etiologije, prevencije i terapije ovog poremećaja postaju prioritet svakog ko pokuša da pomogne bližnjima. Farmakološka terapija depresije zahteva od lekara pravilan odabir prema svetskim vodičima, usko praćenje pacijenta kao i kontrolu nuspojava i interakcija. Zbog preopterećenosti lekara psihiyatara i visokom prevalencom depresije, pacijent koji boluje od depresije je često marginalizovan, stigmatizovan i neadekvatno zbrinut. S toga magistar farmacije kroz interdisciplinarni pristup i upražnjanje farmaceutske nege može pridoneti racionalnom pristupu tretmanu pacijenta putem: praćenja komplijanse pacijenta, savetovanja o nuspojavama i interakcijama lekova i konačno podrškom pacijentu obolelog od depresije pomoći da popravi kvalitet života.

**Ključne reči:** depresija, farmakološka terapija, podrška pacijentu, zdravstveno vaspitanje, komplijansa

**Summary:** In recent decades, pharmacotherapy for depression has undergone dramatic changes. In contrast to the formerly relatively small number of available preparations, the entire range of antidepressants is now practically available to clinicians. Many of them have been launched only in recent years, with the market demand for these preparations constantly increasing, further initiating research in this area. On the eve of the epidemic of depression, the issues of nosology, etiology, prevention, and treatment of this disorder become a priority for anyone who tries to help their loved ones. Pharmacological therapy of depression requires physicians to make the right choice according to world guidelines, close monitoring of the patient, and to control side effects and interactions. Due to the overload of psychiatrists and the high prevalence of depression, patients suffering from depression are often marginalized, stigmatized and inadequately cared for. Therefore, a Master of Pharmacy, through an interdisciplinary approach and practice in pharmaceutical care, can contribute to a rational approach to patient treatment through: monitoring patient compliance, counseling on side effects and drug interactions, and finally supporting a patient with depression to help improve quality of life.

**Keywords:** depression, pharmacological therapy, patient empowerment, health education, compliance

Monoaminska teorija depresije, definisana pedesetih godina prošlog veka, ovaj fenomen u kliničkom smislu, počela je da tumači posle opservacija: da kod pacijenta lečenih rezerpinom, zbog arterijske hipertenzije, kao neželjeni efekat javlja se depresija [1]. Novim istraživanjima i dokazima ova jednostavna hipoteza intenzivno se osporava i potrebne su

modifikacije ili čak potpuno nove hipoteze. Patogeneza ovog složenog poremećaja je i dalje nejasna, takodje, biomarkeri oboljenja nisu definisani [2]. Osim toga, farmakološki tretmani za depresiju imaju znacajnu ogranicenja, uključujući relativno nisku delotvornost, odloženo vreme kliničkog delovanja u odnosu na početak tretmana.

Adresa autora: Zahida Binakaj, Chamber of Physicians of the Pharmacy of the Federation of BiH, Sarajevo, FBiH

E-mail: hida\_b123@hotmail.com

Rad primljen: 14.06.2019. Elektronska verzija objavljena: 06.12.2019.

[www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)

Nedavna istraživanja pokušala su da razjasne neurobiologiju depresije, ulogu neurotrofičnih faktora, kao i ulogu neurobiološke sekvele u hroničnom stresu [3,4]. Antidepresivna delotvornost elektrokonvulzivne terapije, repetitivna transkranijalna magnetna stimulacija i nov antidepresiv, ketamin (stari anestetik) i njegovi derivati dodatno rasvetljavaju neurobiologiju depresija [5]. Na osnovu ovih istraživanja u oblasti monoamina, neuroendokrinih odgovora i neurotrofičnog sistema trenutno su aktuelne sledeće patofiziološke hipoteze:

- Monoaminska;
- Monoaminergičkih receptora;
- Neurotrofična;
- Neuroplastična;
- Neuroendokrina.

Monoaminska hipoteza je preovladavajuća hipoteza, koja se fokusira na moždane monoamine u kortikalnom i limbičkom delu centralnog nervnog sistema: serotonin (5-HT), noradrenalin (NE) i dopamin (DA). Potvrde, da je deficit monoamina u nastanku depresije osnovni poremećaj, zagovornici ove hipoteze sagledavaju u sledećim podacima [6, 7, 8]:

- Supstance (rezerpin) koje iscrpljuju depoe kateholamina uzrokuju nastanak depresije;
- Pacijenti koji imaju dobar terapijski odgovor na tretman inhibitorima preuzimanja serotonina, imaju relaps ukoliko imaju ishranu siromašnu sa triptofanom;
- Primena inhibitora sinteze norepinefrina, takođe, dovodi do brze pojave depresivnih simptoma u pacijenata koji su imali dobar terapijski odgovor na inhibitor preuzimanja norepinefrina ali ne i kod pacijenata koji su dobro reagovali na inhibitor preuzimanja serotonina;
- Genetska podloga i funkcionalni polimorfizam [9, 10, 11].

Sumnja u hipotezu da je nizak nivo 5-HT u sinaptičkoj pukotini uzrok depresije pojedini autori potkrepljuju sledećim nalazima [12, 13, 14]:

- Brz porast nivoa 5-HT u sinaptičkoj pukotini, nije praćen istovremenom kliničkom delotvornošću tretmana;
- Snižavanje koncentracije 5-HT u sinaptičkoj pukotini usled deplecije triptofana ili serotonininskog pojačivača transporta (serotonin transporter – SERT enhancer), kod zdravih ne dovodi do depresije;

- Genetske varijacije povezane sa SERT funkcijom (*l allele 5-HTTLPR*) ili (*s allele 5-HTTLPR*) definišu nastanak depresivnog poremećaja.

Koncentracija nerotransmiterskih amina u sinaptičkoj pukotini je niska ( $10^{-9}$  mol/kg), dok je koncentracija gamaamino buterne kiseline (GABA) i glutamata ( $10\text{--}6\text{ mol/kg}$ ) znatno viša. Niska koncentracija monoamina može da posluži kao precizan modulator GABA/glutamatne neurotransmisije i ovaj koncept se oslanja na sledeće podatke [15, 16, 17]:

- U animalnim modelima GABA oslobadja monoamine;
- Spektroskopska magnetna rezonanca u određenim područjima okcipitalnog, frontalnog i prednjeg cingularnog kortexa pokazuje snižene vrednosti GABA kod depresivnih pacijenata;
- U animalnim modelima fenelzin (inhibitor supstrata monoamino-oksidaze – MAO) povišava nivo GABA u kortikalnim regijama;
- MAO deaminacija GABA-e, može se javiti kao sekundarni put u katabolizmu GABA-e, što objašnjava delotvornost inhibitora monoamino-oksidaze (MAOI), kada nisu efektivni selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) i triciklični antidepresivi (TCA).

Odložen odgovor na primenu antidepresiva, pokušan je da se obrazloži smanjenjem broja ili desenzibilizacijom somatodentičkog monoaminskog autoreceptora (5-HT-1A). Pošto somatodendritički autoreceptor 5-HT-1A inhibira protok impulsa 5-HT neurona, nishodna regulacija ili desenzibilizacija somatodendritičkog receptora indukovana povišenom koncentracijom 5-HT usled unosa antidepresiva, dovodi do povećanog 5-HT u aksonalnim završecima [18]. Poboljšana aksonска 5-HT transmisija i njeni kasniji neurobiohemski događaji, kao što je regulacija transkripcije gena i sinteze proteina, konačna su mediatorska delotvornost antidepresiva. Kako je potrebno nekoliko dana, do dve nedelje, za snižavanje 5-HT-1A autoreceptora, to bi bio uzrok odloženog početka delotvornosti antidepresiva. Molekularna i postmortalna ispitivanja nisu uspela da potvrde ovu hipotezu [19, 20].

Preklinička i klinička ispitivanja ekspresije gena kao i imidžing istraživanja, podržavaju neurotrofočnu hipotezu depresije i antidepresivnog odgovora, po kojoj je

depresija rezultat snižene neurotrofične podrške, što dovodi do atrofije neurona i smanjenja volumena limbičkih moždanih struktura, naročito izraženih u predelu hipokampusa i prefrontalnog kortexa 111, 112. Postmortalna istraživanja pokazuju smanjenje veličine neurona i gubitak glike. Takodje, preklinička ispitivanja pokazala su da ponovljeni psihički stres, uzrokuje atrofiju neurona u hipokampusu i prefrontalnom korteksu kao i gubitak glike. Morfološki gubici neurona, uzrokuju funkcionalne gubitke u dugotrajnoj potencijaciji (long-term potentiation-LTP) ili dugotrajnoj depresiji (long-term depression-LTD) hipokampusa, što snižava GABA-ergičku kontrolu hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine [21, 22].

Uloga neurotrofnih faktora u atrofiji ćelija i njihovom propadanju, potkrepljena je dokazima da stres ili depresija snižavaju pojedine faktore u limbičkoj regiji mozga, naročito moždani neurotrofični faktor (brain-derived neurotrophic factor-BDNF). Na BDNF i ostale neurotrofične ili faktore rasta :vaskularni endotelijalni factor rasta (vascular endothelial growth factor-VEGF), fibroblastni faktor rasta 2 (fibroblast growth factor 2) i insulin sličan faktor rasta 1(insulin-like growth factor 1- IGF-1) stres i antidepresivi imaju suprotno delovanje. Ushodna regulacija BDNF se beleži posle hronične, ali ne i akutne primene različitih grupa antidepresiva, kako inhibitora preuzimanja serotoninina, tako i inhibitora preuzimanja noradrenalina [23]. Ispitivanja na animalnim modelima, pokazala su jasno da infuzija BDNF dovodi do antidepresivnog delovanja. Istraživanja deplecije BDNF, nisu jasno pokazala da nedostatak BDNF dovodi do depresije. Izmene u nivou BDNF, kao i drugih neurotrofičnih faktora, ukazuju da somatski ili socijalni stres i tretman antidepresivima rezultiraju ćelijskim promenama, u smislu neurogeneze-formiranja novih neurona u određenim zonama mozga odraslih (subventrikularna zona-neuroni olfaktornog bulbusa; subgranularna zona-hipokampalni dentalni girus) [24]. Uloga BDNF u regulaciji kompleksnosti dentritske mreže i formiranja sinapsi u kičmenoj moždini, takodje je izučavana na animalnim modelima. Pored regulacije neurogeneze, kompleksnost dendritske mreže neurona se menja tokom stresa ili tretmana antidepresivima. Formiranje spinalnih sinapsi-sinaptogeneza je ključni oblik neuroplastičnosti i predstavlja strukturnu promenu na subcelularnom nivou [25]. Odvija se kao odgovor na sinaptičku aktivnost i obezbeđuje mehanizam za obradu i

uključivanje novih informacija, koje se mogu koristiti, da se razvije odgovarajući, adaptivni odgovor [26].

Skorašnja istraživanja pokazuju da neselektivan NMDA antagonist receptora, ketamin, ostvaruje antidepresivno delovanje ne samo blokadom NMDA receptora, već i regulacijom sinaptičke transmisije i/ili neuroplastičnosti. Glutamatni receptori grupisani su u one koji su vezani za jonske kanale (N-metil-d-asparat-NMDA; alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionska kiselina -AMPA; i kainati) i one koji su vezani za G proteine (metabotropni receptori) [27]. Ispitivanja sinteze proteina za dugotrajan pamćenje, pokazala su da indukcija sinaptogeneze zahteva sintezu i aktivaciju mammalian target of rapamycin-mTOR.. Na osnovu ovih istraživanja pokazano je da stres smanjuje BDNF, a da BDNF i drugi neurotrofni faktori stimulišu mTOR signaliziranje [28]. Sposobnost ketamina i antagonista NMDA receptora za brzo povećanje sinaptogeneza, predstavlja fundamentalni pomak u našem razumevanju mehanizama, koji su u osnovi brzog delovanja antidepresiva [29]. Ketamin je psihomimetik pri nižim dozama i disocijativni anestetik pri višim dozama. Rapidan antidepresivni odgovor na intravensku primenu ketamina (0,5 mg/kg-1) beleži se već 2 sata nakon primene i efekti traju do 7 dana. Brz odgovor je beležen i kod pacijenata koji su bili rezistentni na terapiju, na dva ili više tipičnih antidepresiva. Takodje, beležena je delotvornost ketamina u lečenju bipolarne depresije i postraumatskog stresa [30]. Primena ketamina ima i odredjena ograničenja usled zloupotrebe (street drug), a pokazani su na animalnim modelima i neurotoksični efekti pri svakodnevnoj primeni (GABA-ergički interneuron).

Neuroplastičnost podrazumeva prilagodjavanje nervnog sistema unutrašnjim i spoljašnjim stimulusima kako bi se adaptivno prilagodio na odgovore na buduće stimulus i ogleda se u [31, 32]:

- Morfološkoj neuroplastičnosti: neurogeneza, sinaptogeneza, dužina dentrita i njihovo grnanje, gustina;
- Funkcionalnoj neuroplastičnosti: homologna polja adaptacije (homologous area adaptation), krosmodalna ponovna raspodela (cross-modal reassignment), mape ekspanzija (map expansion) i kompezatorna maskarada (compensatory masquerade);

Neuroplastična teorija depresije počiva na sledećim dokazima:

- Snižena je neuroplastičnost u hipokampusu i prefrontalnom korteksu kod depresivnih pacijenata;
- Sniženi su nivoi neurotrofičnih faktora (BDNF) kod pacijenata sa depresijom;
- Antidepresivi bi trebalo da povise koncentraciju neurotropnih faktora i poboljšaju neuroplastičnost u hipokampusu i prefrontalnom korteksu.

Termin metaplasticitet (metaplasticity; plasticity of neuroplasticity) označava aktivnošću uslovljene trajne promene u nevronskom statusu, koje oblikuju pravac, trajanje ili veličinu budućih sinaptičkih promena, što uključuje neke ključne funkcije, kao što su priprema sinapsi za plastičnost i učenje i regulisanje sinaptičke homeostaze plastičnosti [33]. Metaplastičnost je osetljiva na stimulanse životne sredine, kao što je psihički stres. Poremećena regulacija metaplastičnosti indukovane hroničnim stresom, može doprineti indukciji depresije. Antidepresivi mogu da poboljšaju neuroplastičnost na nekoliko načina [34, 35]:

- Monoaminskom neurotransmiterskom stimulacijom postsinaptičkih monoaminskih receptora;
- Redukcijom presinaptičkog oslobođanja glutamata, naročito sniženjem depolarizacijom provočiranog oslobođanje glutamata u prefrontalnoj regiji;
- Izmenom AMPA i NMDA propusnosti;
- Direktnim uticajem na dugotrajnu potencijaciju (long-term potentiation – LTP);
- Poboljšanjem neurogeneze u hipokampusu aktivacijom 5-HT1A receptora.

Funkcionalne i morfološke promene mozga izazvana hiperkortizolemjom, koja je rezultat hroničnog psihičkog stresa, u skladu su sa nalazima sledećih abnormalnosti u velikoj depresiji: atrofija i hipofunkcija hipokampusa i prefrontalnog korteksa, hipertrofija i hiperfunkcija amigdale [36]. Promene u različitim regionima mozga mogu da uslove drugačije simptome depresije: strukturne i funkcionalne promene u celini prefrontalni korteks -amigdala/hipokampus mogu biti u osnovi depresivnih emocija; abnormalnosti u celini u prefrontalnom korteksu- nucleus accumbens mogu poslužiti kao nevronski supstrat anhedonije; promene medijalnog i dorzolateralnog prefrontalnog

korteksa mogu učestvovati u kognitivnoj disfunkciji depresije [37,38].

Hipotalamičko-hipofizno-adrenalna (HPA) osovina aktivira se kod pacijenata sa depresijom i istraživanja ukazuju, da je to uslovljeno hiperaktivnosću hipotalamickih i ekstrahipotalamičkih kortikotropnih faktora oslobođanja (corticotrophin-relasing factor-CRF) [39]. Neuroni paraventrikularnih jezgara hipotalamus projektuju se do eminentie mediane, gde izlučuju CRF u hipotalamo-hipofizni portalni sistem. CRF se zatim transportuje ovim vaskularnim sistemom do prednjeg dela hipofize, gde deluje na kortikotrofe da povećaju sekreciju ACTH, čime se kontroliše aktivnost HPA osovina. Kortikotropin-oslobađajući hormon se oslobođa iz hipotalamus kao odgovor na percepciju psihičkog stresa u kortikalnim regionima mozga [40]. Kortikotropin-oslobađajući hormon igra glavnu ulogu u patogenezi određenih tipova depresije. Nivoi kortikotropin-oslobađajućeg hormona u cerebrospinalnoj tečnosti su poviseni kod nekih depresivnih pacijenata. Post mortem studije su pokazale povećan broj neurona koji luce kortikotropin-oslobađajući hormon u limbičke regione mozga u depresiji, verovatno odrazavajući kompenzatorni odgovor na povećane koncentracije kortikotropin-oslobađajućeg hormona [41]. Pored toga, kortikotropin-oslobađajući hormon proizvodi brojne fiziološke i bhevioralne promene koje liče na simptome velike depresije, uključujući smanjen apetit, poremećen san, smanjen libido i psihomotorne promene. Pored ove neuroendokrine uloge, kortikotropin-oslobađajući hormon igra centralnu ulogu u koordinaciji ponašanja, autonomnom i imunskom odgovoru na psihički stres.

Inflamatori odgovori imaju važnu ulogu u patofiziologiji depresije. Utvrđeno je da pacijenti sa depresijom imaju viši nivo pro-inflamatornih citokina, proteina akutne inflamatorne faze, hemokina i ćelijskih adhezionih molekula. Klinički dokazi ukazuju, da postoje povećani nivoi prostaglandina E2 (PGE2) u plazmi depresivnih pacijenata. Antidepresivi, kao što su triciklički i MAO-inhibitori, normalizuju centralnu neurotransmisiju smanjenjem koncentracije citokina i PGE2 [42,43].

Estrogeni, posebno estradiol, igraju aktivnu ulogu u organizaciji razvoja mozga i igraju ključnu ulogu u održavanju aktivnosti mozga [44,45,46]. Takođe, stite neurone od poremećaja u razvoju i degenerativnih disfunkcija [47,48]. Ciklične fluktuacije

estrogena i progesterona povećavaju stresne reakcije, što pacijentkinje čini podložnim depresiji i anksioznosti (postpartalne i postmenopauzalne depresije) [49,50]. Serotonin posreduje u efektima estrogena na modulaciju raspoloženja i kogniciju [51,52]. Istraživanja, posebno kod žena u menopauzi, koje se podvrgavaju terapiji estrogenom, pružile su dokaze za ove tvrdnje i identifikovale situacije u kojima su promene raspoloženja i kognicije praćene promenama serotonergičke funkcije i hormonskog statusa [53, 54]. Visoke stope kortizola, u kombinaciji sa depresivnim ponašanjem mogu biti prvi biološki marker depresije [55,56]. Na antagonistički način, estrogen ima

## REFERENCE:

1. Andrews P. W., Bharwani A., Lee K. R., Fox M., Thomson J. A., Jr.. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2015;51:164–188.
2. Bauer M., Pfennig A., Severus E., Whybrow P. C., Angst J., Möller H. J., et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry* 2013;14:334–385.
3. Collins, P. Y., Patel, V., Joestl, S. S., March, D., Insel, T. R., Daar, A. S., et al. Grand challenges in global mental health. *Nature* 2011;475:27–30.
4. Jentsch, M. C., Van Buel, E. M., Bosker, F. J., Gladkevich, A. V., Klein, H. C., Oude Voshaar, R. C., et al. Biomarker approaches in major depressive disorder evaluated in the context of current hypotheses. *Biomark. Med.* 2015;9:277–297.
5. Bauer, M., Pfennig, A., Severus, E., Whybrow, P. C., Angst, J., Möller, H. J., et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J. Biol. Psychiatry* 2013;14:334–385.
6. Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. *Can. J. Psychiatry* 2016;61:540–560.
7. Mulnari, S. Monoamine theories of depression: historical impact on biomedical research. *J. Hist Neurosci.* 2012;21:366–392.
8. Andrews, P. W., Bharwani, A., Lee, K. R., Fox, M., and Thomson, J. A. Jr. Is serotonin an upper or a downer? The evolution of the serotonergic system and its role in depression and the antidepressant response. *Neurosci Biobehav. Rev.* 2015;1:164–188.
9. Bosker, F. J., Tanke, M. A., Jongasma, M. E., Cremers, T. I., Jagtman, E., Pietersen, C. Y., et al. Biochemical and behavioral effects of long-term citalopram administration and discontinuation in rats: role of serotonin synthesis. *Neurochem. Int.* 2010;57:948–957.
10. Haenisch B, Herms S, Mattheisen M, et al. Genome-wide association data provide further support for an association between 5-HTTLPR and major depressive disorder. *J Affect Disord* 2013;146:438–40.
11. Duncan LE, Pollastri AR, Smoller JW. Mind the gap: why many geneticists and psychological scientists have discrepant views about gene-environment interaction (G\_E) research. *Am Psychol* 2014;69:249–68.
12. Hek K, Demirkhan A, Lahti J, et al. A genome-wide association study of depressive symptoms. *Biol Psychiatry* 2013;73:667–78.
13. Karg, K., Burmeister, M., Shedd, K., and Sen, S. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011;68:444–454.
14. Stahl, S. M. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. 4th Edn. Cambridge, MA: Cambridge University Press. 2013.
15. Ruhé, H. G., Visser, A. K. D., Frokjaer, V. G., Haarman, B. C. M., Klein, H. C., and Booij, J. "Molecular imaging of depressive disorders," in PET and SPECT in Psychiatry, eds R. A. J. O. Dierckx, A. Otte, E. F. J. de Vries, A. van Waarde, and J. A. den Boer (Berlin, Heidelberg: Springer), 2014;93–172.
16. Young, E., and Korszun. A. Sex trauma, stress hormones and depression. *Mol. Psychiatry* 2010;15:23–28.
17. Pizzagalli, D. A. Depression, stress and anhedonia: toward a synthesis and integrated model. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2014;10:393–423.
18. Goldberg JS. Selected gamma aminobutyric acid (GABA) esters may provide analgesia for some central pain conditions. *Perspect Medicin Chem.* 2010;4:23–31.
19. Mazak K, Kokosi J, Noszal B. Lipophilicity of zwitterions and related species: a new insight. *Eur J Pharm Sci.* 2011;44(1–2):68–73.
20. Saravana Babu C, Kesavanarayanan KS, Kalaivani P, Ranju V, Ramanathan M. A simple densitometric method for the quantification of inhibitory neurotransmitter gamma-aminobutyric acid (GABA) in rat brain tissue. *Chromatogr Res Int.* 2011;2011:1–5.
21. Caspi, A., Houts, R. M., Belsky, D. W., Goldman-Mellor, S., Harrington, H., Israel, S., Moffitt, T. E. The p factor: One general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical Psychological Science*, 2014;2:119–137.
22. Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., O'Brien, C., Sanger, T. D., Trojanowski, J. Q., et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain* 2011;134:1591–1609.
23. Serafini, G. Neuroplasticity and major depression, the role of modern antidepressant drugs. *World J. Psychiatry* 2012;2:49–57.
24. Hulme, S. R., Jones, O. D., and Abraham, W. C. Emerging roles of metaplasticity in behaviour and disease. *Trends Neurosci.* 2013;36:353–362.
25. Vose, L. R., and Stanton, P. K. Synaptic plasticity, metaplasticity and depression. *Curr. Neuropharmacol.* 2017;1571–86.
26. Harmer, C. J., and Cowen, P. J. 'It's the way that you look at it'—a cognitive neuropsychological account of SSRI action in depression. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2013;368:201–204.

antidepresivno dejstvo, koje poboljšava stanje monoaminske homeostaze, dok je progesteron povezan sa smanjenjem depresivnog efekta serotonina [57,58].

Preklapanje simptoma između pacijenata sa hipotiroizmom i onih sa velikom depresijom ukazuje na značaj hipotalamo-hipofizo-tiroidne osovine kod pacijenata sa poremećajima raspoloženja [53, 54]. Beleži se da do 25% depresivnih pacijenata ima poremećaje funkcionalnosti tireoide [55]. Klinička slika hipotireoidizma često je praćena depresivnim simptomima, koji se povlače posle suplementacije tireoidnim hormonom [59,60].

27. Hayley, S., and Litteljohn, D. Neuroplasticity and the next wave of antidepressant strategies. *Front. Cell. Neurosci.* 2013;7:218.
28. MacQueen, G., and Frodl, T. The hippocampus in major depression: evidence for the convergence of the bench and bedside in psychiatric research? *Mol. Psychiatry* 2011;16:252–264.
29. Newport, D. J., Carpenter, L. L., McDonald, W. M., Potash, J. B., Tohen, M., Nemeroff, C. B., et al. Ketamine and other NMDA antagonists: early clinical trials and possible mechanisms in depression. *Am. J. Psychiatry* 2015;172: 950–966.
30. Murrough, J. W., Perez, A. M., Pillemot, S., Stern, J., Parides, M. K., aan het Rot, M., et al. Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biol. Psychiatry* 2013;74:250–256.
31. Browne, C. A., and Lucki, I. Antidepressant effects of ketamine: mechanisms underlying fast-acting novel antidepressants. *Front. Pharmacol.* 2013;4:161.
32. Zunszain, P. A., Horowitz, M. A., Cattaneo, A., Lupi, M. M., and Pariante, C. M. Ketamine: synaptogenesis, immunomodulation and glycogen synthase kinase-3 as underlying mechanisms of its antidepressant properties. *Mol. Psychiatry* 2013;18:1236–1241.
33. Kavalali, E. T., and Monteggia, L. M. How does ketamine elicit a rapid antidepressant response? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2015;20:35–39.
34. Scheuing, L., Chiu, C. T., Liao, H. M., and Chuang, D. M. Antidepressant mechanism of ketamine: perspective from preclinical studies. *Front. Neurosci.* 2015;9:249.
35. Sanacora, G., Treccani, G., and Popoli, M. Towards a glutamate hypothesis of depression: an emerging frontier of neuropsychopharmacology for mood disorders. *Neuropharmacology* 2012;62:63–77.
36. Monteggia, L. M., Gideons, E., and Kavalali, E. T. The role of eukaryotic elongation factor 2 kinase in rapid antidepressant action of ketamine. *Biol. Psychiatry* 2013;73:1199–1203.
37. Yoshii, A., and Constantine-Paton, M. Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity, and disease. *Dev. Neurobiol.* 2010;70:304–322.
38. Czéh, B., Fuchs, E., Wiborg, O., and Simon, M. Animal models of major depression and their clinical implications. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2016;64:293–310.
39. Egeland, M., Zunszain, P. A., and Pariante, C. M. Molecular mechanisms in the regulation of adult neurogenesis during stress. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015;16:189–200.
40. Gilman, S. E., Trinh, N. H., Smoller, J. W., Fava, M., Murphy, J. M., and Breslau, J. Psychosocial stressors and the prognosis of major depression: a test of Axis IV. *Psychol. Med.* 2013;43:303–316.
41. Harkness, K. L., Theriault, J. E., Stewart, J. G., and Bagby, R. M. Acute and chronic stress exposure predicts 1-year recurrence in adult outpatients with residual depression symptoms following response to treatment. *Depress. Anxiety* 2014;31:1–8.
42. Kennedy, S. H., Lam, R. W., McIntyre, R. S., Tourjman, S. V., Bhat, V., Blier, P., et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 3. pharmacological treatments. *Can. J. Psychiatry* 2016;61:540–560.
43. Mahar, I., Bambico, F. R., Mechawar, N., and Nobrega, J. N. Stress, serotonin, and hippocampal neurogenesis in relation to depression and antidepressant effects. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014;38:173–192.
44. Phillips, M. L., Chase, H. W., Sheline, Y. I., Etkin, A., Almeida, J. R., Deckersbach, T., et al. Identifying predictors, moderators, and mediators of antidepressant response in major depressive disorder: neuroimaging approaches. *Am. J. Psychiatry* 2015;172:124–138.
45. Siesser, W. B., Sachs, B. D., Ramsey, A. J., Sotnikova, T. D., Beaulieu, J. M., Zhang, X., et al. Chronic SSRI treatment exacerbates serotonin deficiency in humanized Tph2 mutant mice. *ACS Chem. Neurosci.* 2013;4:84–88.
46. Abdallah, C. G., Jiang, L., De Feyter, H. M., Fasula, M., Krystal, J. H., Rothman, D. L., et al. Glutamate metabolism in major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry* 2014;171:1320–1327.
47. Azcoitia, I., Yague, J. G., Garcia-Segura, L. M. Estradiol synthesis within the human brain. *Neuroscience* 2011;191:139–147.
48. Backstrom, T., Bixo, M., Johansson, M., Nyberg, S., Ossewaarde, L., Ragagnin, G., et al. Allopregnanolone and mood disorders. *Prog. Neurobiol.* 2014;113:88–94.
49. Backstrom, T., Haage, D., Lofgren, M., Johansson, I. M., Stromberg, J., Nyberg, S., et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. *Neuroscience* 2011;191:46–54.
50. Benmansour, S., Weaver, R. S., Barton, A. K., Adeniji, O. S., Frazer, A. Comparison of the effects of estradiol and progesterone on serotonergic function. *Biol. Psychiatry* 2011;71:633–641.
51. Bethea, C. L., Reddy, A. P. Ovarian steroids increase glutamatergic related gene expression in serotonin neurons of macaques. *Mol. Cell. Neurosci.* 2012;49:251–262.
52. Bredemann, T. M., McMahon, L. L. 17beta Estradiol increases resilience and improves hippocampal synaptic function in helpless ovariectomized rats. *Psychoneuroendocrinology* 2014;42:77–88.
53. Carr, G. V., Lucki, I. The role of serotonin receptor subtypes in treating depression: a review of animal studies. *Psychopharmacology* 2011;213:265–287.
54. Comasco, E., Hahn, A., Ganger, S., Gingnell, M., Bannbers, E., Orelund, L., et al. Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in premenstrual dysphoric disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2014;35:4450–4458.
55. Daubner, S. C., Le, T., Wang, S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2011;508:1–12.
56. Dowlati, Y., Segal, Z. V., Ravindran, A. V., Steiner, M., Stewart, D. E., Meyer, J. H. Effect of dysfunctional attitudes and postpartum state on vulnerability to depressed mood. *J. Affect. Disord.* 2014;161:16–20.
57. Faravelli, C., Alessandra, Scarpato, M., Castellini, G., Lo Sauro, C. Gender differences in depression and anxiety: the role of age. *Psychiatry Res.* 2013;210:1301–1303.
58. Gressier, F., Verstuift, C., Hardy, P., Becquemont, L., Corruble, E. Menopausal status could modulate the association between 5-HTTLPR and antidepressant efficacy in depressed women: a pilot study. *Arch. Womens Ment. Health.* 2014;17:569–573.
59. Hampson, E., Morley, E. E. Estradiol concentrations and working memory performance in women of reproductive age. *Psychoneuroendocrinology* 2013;38:2897–2904.
60. Soares, C. N. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause* 2014;21:198–206.

## CHARGE SINDROM- KLINIČKE KARAKTERISTIKE I ELEMENTI TRETMANA<sup>1</sup>

### CHARGE SYNDROME-CLINICAL CHARACTERISTICS AND ELEMENTS OF TREATMENT

*Branka Jablan, Vesna Vučinić, Ksenija Stanimirov, Marija Andelković*

UNIVERZITET U BEOGRADU – FAKULTET ZA SPECIJALNU EDUKACIJU I REHABILITACIJU, BEOGRAD,  
SRBIJA

**Sažetak:** U radu su prikazane osnovne karakteristike dece sa CHARGE sindromom koji u novije vreme predstavlja jedan od uzroka višestruke ometenosti i kongenitalne slepogluvoće. Opisana je klinička slika i varijacije vezane za stanje vida i sluha. Višestruke kongenitalne anomalije uzrok su teške kliničke slike kod ove dece, tako da zdravstvena briga veoma često ima prioritet u odnosu na obrazovanje. Socijalno neprihvatljivi oblici ponašanja često im predstavljaju prepreku za učenje, ostvarivanje komunikacije, građenje prijateljstava sa vršnjacima i funkcionisanje u svakodnevnom životu. Smatra se da su u radu sa ovom decom najefikasniji pristupi koji se koriste u radu sa slepogluvom decom, strukturirano podučavanje i uspostavljanje rutine.

**Ključne reči:** CHARGE sindromi, višestruka ometenost, kongenitalna slepogluvoća, ponašanje, tretman, obrazovanje

**Summary:** The paper presents the basic characteristics of children with CARGE syndrome, which in recent times has been one of the most common causes of congenital blindness and deafness. Clinical picture and variations related to vision and hearing status are described.

Multiple congenital anomalies cause severe clinical picture in these children, so health care often takes priority over education. Socially unacceptable behavior are often a barrier to learning, establishing communication, building friendships with peers and functioning in daily life. The most effective approaches used in working with blind and deaf children, structured teaching, and establishing a routine are considered to be the most effective approaches to working with these children.

**Key words:** CARGE syndrome, multiple disability, congenital malformations, congenital blindness and deafness, behavior, education

---

<sup>1</sup>Članak predstavlja rezultat rada na projektima „Socijalna participacija osoba sa intelektualnom ometenošću“ br. 179017 i „Kreiranje Protokola za procenu edukativnih potencijala dece sa smetnjama u razvoju kao kriterijuma za izradu individualnih obrazovnih programa“ (br. 179025) čiju realizaciju finansira Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

## Karakteristike dece sa Charge sindromom

Charge sindrom obuhvata grupu retkih urođenih malformacija sa specifičnim kliničkim manifestacijama. Prema nekim procenama javlja se kod jednog od 9000-10000 novorođenčadi, uz tendenciju porasta učestalosti poslednjih nekoliko decenija [1,2]. Karakteristike Charge sindroma prvi put je opisao Hall 1979. godine, praćenjem kliničke slike kod sedamnaestoro dece sa višestrukim kongenitalnim anomalijama [3]. Nezavisno od njega, Hitner i saradnici su gotovo istovremeno opisali sličnu kliničku sliku kod deset pacijenata, tako da se u literaturi može naići na eponim Hal-Hitnerov sindrom (Hall-Hittner syndrome) [4]. Već 1981. godine je na osnovu grupe kongenitalnih malformacija koje karakterišu ovaj sindrom (C= Coloboma - kolobom, odnosno nedostatak dela tkiva u oku; H= Hearth defects - srčana mana; A= Atresia choanae - urođeni poremećaj zadnje strane nosnog prolaza koji je blokiran koštanim ili mekim tkivom; R= Retarded growth and development - usporen rast i razvoj; G= Genital hypoplasia - nerazvijene genitalije koje uzrokuju gastrointestinalne i urinarne probleme i E= Ear abnormalities, spolja vidljive anomalije anatomije spoljašnjeg uha i anomalije srednjeg uha povezane sa stanjem sluha) za njegovo označavanje prihvaćena skraćenica Charge [5]. Bez obzira na to što postavljanje dijagnoze ne zavisi samo od navedenih primarnih karakteristika, upotreba ovog akronima je postala opšte prihvaćena.

Kod većine osoba sa Charge sindromom postoji mutacija gena CHD7 koji se nalazi na drugom kraku hromozoma 8 koji učestvuje u sintezi proteina i ima ulogu u organizaciji hromatina. Pretpostavlja se da sadrži oko 700 gena koji obezbeđuju instrukcije za sintezu proteina sa različitim ulogama u telu [6,7]. Protein CHD7 se pre rođenja nalazi u mnogim delovima tela, između ostalog u oku, unutrašnjem uhu i mozgu, gde je aktivan u nekoliko oblasti, uključujući i snop nervnih ćelija (neurona) pod nazivom mirisna lukovica, što je važno za opažanje mirisa. Većina osoba sa Charge sindromom ima karakteristične crte lica, koje je uglavnom u obliku kvadrata i asimetrično sa primetnom razlikom između leve i desne strane. Mentalno funkcionisanje odlikuje širok spektar sposobnosti od prosečne inteligencije, preko različitih nivoa intelektualne ometenosti, smetnji u učenju, odsustva govora, otežane komunikacije.

Zajedničke karakteristike Charge sindroma koje se rede javljaju uključuju: abnormalnosti bubrega, probleme imunog sistema, abnormalnu zakrivljenost kičme (skolioza ili kifoza), abnormalnosti ekstremiteta, kao što su ekstra prsti na rukama ili nogama (polidactilia), nedostatak prstiju ili nožnih prstiju (oligodactilia), stopala okrenuta prema unutra (klupsko stopalo) i abnormalnosti dugih kostiju ruku i nogu. Malformacije koje odlikuju osobe sa ovim sindromom se javljaju tokom prvog trimestra

prenatalnog razvoja i nastaju usled pomenutih hromozomske aberacija [8]. Novorođenčad sa Charge sindromom uglavnom dugo ostaju u bolnici, jer im je potrebna zdravstvena nega, a nekada se mora uraditi hirurška intervencija. U nekim slučajevima bebe sa Charge sindromom se hrane pomoću gastrostome, tako da je za roditelje važno uključivanje u programe rane intervencije, posebno u domenu terapijskog hranjenja.

Prema podacima nacionalnih centra za slepogluge u razvijenim zemljama Charge sindrom spada u red najčešćih uzroka kongenitalne slepogluboće. Utvrđeno je da je udružen i sa poremećajima iz autističkog spektra, opsivno-kompulzivnim poremećajem i teškoćama u domenu pažnje [9]. Povezanost između Charge sindroma i poremećaja iz spektra autizma dokumentovana je u nekoliko studija [10,11].

Približno 90% osoba sa ovim sindromom ima kompleksna oštećenja čula vida i čula sluha i probleme sa ravnotežom. Prateći činilac je telesna invalidnost koja uzrokuje dugotrajno zadržavanje u ležećem položaju, potrebu za dodatnom podrškom prilikom sedenja i stajanja, nedostatak svesti o šemi sopstvenog tela, teškoće u organizaciji i koordinaciji pokreta [12]. Samostalno hodanje kod dece sa Charge sindromom je najčešće odloženo do treće, a u nekim slučajevima i do četvrte godine života, karakteriše ih brzo zamaranje, kao i teškoće u području egzekutivnih funkcija, senzorne obrade i senzomotoričke integracije [13, 14, 15]. Problemi održavanja ravnoteže su posledica vestibularne disfunkcije i niskog mišićnog tonusa [8]. Pored toga, prisutne su teškoće u području taktilno-kinestetičke osetljivosti, uvećan jezik, ograničena pokretljivost jezika, mala donja vilica, anomalije laringsa i ždrela (teškoće s gutanjem), slab kapacitet pluća (teškoće pri disanju), ortodontske anomalije [16]. Čulo vida i čulo sluha karakteriše visok stepen osetljivosti tako da nekada u prvom trenutku može da deluje da je problem privremenog karaktera, tj. da je u pitanju infekcija oka ili uha poznate etiologije i načina lečenja [17]. Međutim, infekcije su često uporne, sa tendencijom ponavljanja i mogu da dovedu do trajnih oštećenja vida i/ili sluha.

Teškoće u području vizuelnog funkcionisanja su najčešće posledica koloboma na jednom ili oba oka. Kolobom predstavlja nedostatak određenog dela očnog tkiva, od čije veličine i dela koji je zahvaćen zavisi stanje vizuelnih funkcija, prvenstveno nivo oštine vida i širina vidnog polja. Kada je lociran u delu mrežnjače koji kontroliše gornji deo vidnog polja, kolobom može lako da prode nezapaženo, a predstavlja rizik faktor za odvajanje retine. Kod dece sa kolobomom makule ili očnog živca uglavnom je ugrožena oština vida. Nekada je glavni simptom koloboma povećana osetljivost na svetlost, na primer kada je zahvaćena dužica i svetlost nekontrolisano ulazi u oko. Od ostalih anomalija/oboljenja vizuelnog sistema kod dece sa Charge sindromom se mogu sresti mikroftalmus, hipoplazija očnog nerva, katarakta, nistagmus, refrakcione anomalije. Anatomske anomalije spoljašnjeg uha i hronična upala srednjeg

uga (otitis media) uzrokuju oštećenje sluha koje se kreće od blagog do veoma dubokog [18].

Imajući u vidu povezanost senzornih sistema (na primer vestibularni problemi mogu negativno da utiču na vizuelno funkcionisanje), svaka promena u domenu ponašanja, vizuelnog i auditivnog funkcionisanja, poput nezainteresovanosti za vizuelno pretraživanje predmeta, izostanak fiksacije i reakcije na zvučne senzacije, otpor prema kretanju, taktilna defanzivnost, treba da bude signal za proveru senzornog statusa kod ove dece [19]. Opisana multisenzorna oštećenja ograničavaju osobu u procesu prikupljanja, tumačenja i interpretacije informacija, tako da je prilagođavanje okruženja način da se neke teškoće prevaziđu. Osobe sa CHARGE sindromom imaju rano iskustvo sa prisustvom bola i izraženu vulnerabilnost na stresogene činioce i izlaganje naporu [12] što može da se odrazi na njihovo ponašanje, koje u nekim slučajevima karakterišu agresivni ispadci i ljutnja. Komunikaciona i senzorna ograničenja i skoro stalno prisustvo bola takođe su mogući uzroci neprilagođenih oblika ponašanja koje ova deca ispoljavaju [9].

#### **PONAŠANJE DECE SA CHARGE SINDROMOM**

Ponašanje dece sa CHARGE sindromom je veoma varijabilno uz izrazitu individualnu različitost. Karakteriše ih socijalno povlačenje, samopovređivanje, autostimulativno i perseverativno ponašanje, teškoće sa samoregulacijom, odnosno uskladijanjem ponašanja sa aktuelnom situacijom (inhibicijom ili odlaganjem odgovora). U zavisnosti od individualnih karakteristika i situacije u kojoj se nalaze ispoljavaju različite oblike neprilagođenog ponašanja kao što su grebanje, čupanje (izvlačenje) kose, štipanje, udaranje, guranje, bacanje predmeta, razmazivanje fecesa, svlačenje, samopovređivanje [19]. Kada su usredsređena na neki predmet ili misao, teško se distanciraju od njih, tako da ne uzimaju u obzir kompletan kontekst situacije i tada uglavnom ne kontrolišu nagone (dešava se da ne uspevaju da se suzdrže i ne bace igračku ili ne ispolje agresiju). Njihov govor karakteriše ponavljanje fraza ili pitanja, negodovanje zbog ulaska druge osobe u lični prostor i pokušaj povlačenja iz neke situacije. Moguće je da se to dešava kada im je senzorni sistem preopterećen, što ih uvodi u nagle prelaze iz pasivnog i kooperativnog ponašanja u nesradničko i nekontrolisano [20]. Zbog navedenih karakteristika ponašanja, deci sa CHARGE sindromom se često pripisuju različite dijagnoze: bipolarni poremećaj, anksioznost, depresija. Za to postoje potencijalno višestruki uzroci koje istraživači pokušavaju da identifikuju, u svakom pojedinačnom slučaju. Senzorna ograničenja, frustracije u komunikaciji, fizički bol, neuropsihičke smetnje, teškoće regulacije perioda spavanja i budnosti, ciklusa gladi i sitosti, upravljanja emocijama i planiranja motoričkih aktivnosti su mogući uzroci navedenih problema u ponašanju [19]. U studiji koju su sproveli Deno i Bernštajn [1], na osnovu poređenja sedmoro dece sa

CHARGE sindromom iz Perkins škole za slepu decu i kontrolne grupe koju je činilo petoro dece sa sindromom Rubeole, jedno dete obolelo od infantilnog encefalitisa i jedno prevremeno rođeno dete sa višestrukim smetnjama, ujednačenih prema polu, uzrastu i funkcionalnim sposobnostima, utvrđeno je učestalije ispoljavanje kompulzivnog i negativističnog ponašanja kod dece iz prve grupe (deca sa CHARGE sindromom). Prisustvo simptoma autizma kod dece sa CHARGE sindromom je varijabilno, što pokazuju rezultati različitih studija. Smit sa saradnicima [21] je registrovao simptome autizma kod šestoro dece na uzorku koji je činilo desetoro dece sa CHARGE sindromom starije od četiri godine. Godinu dana kasnije u Švedskoj je rađeno istraživanje na uzorku od trideset jednog ispitanika sa CHARGE sindromom. Simptomi autizma su registrovani kod petoro dece, a kod četrnaestoro su evidentirana stanja slična autizmu ili karakteristike ponašanja iz spektra autizma [22]. Objašnjenje koje su ponudili roditelji dece sa CHARGE sindromom, da navedeni oblici ponašanja mogu da budu povezani sa učestalim negativnim iskustvima tokom lečenja i hospitalizacije, nisu potvrđile navedene studije. Autori su u okviru istraživanja pratili sve značajne činioce i utvrdili da broj operacija, hospitalizacija i dužina boravka u bolnici ne utiču značajno na opisane oblike neprilagođenog ponašanja.

Deca sa CHARGE sindromom se na osnovu karakteristika ponašanja mogu svrstati u nekoliko grupa [1]. Prvoj grupi pripadaju ona čije ponašanje ima slične odlike kao ponašanje dece sa smetnjama iz autističkog spektra (ograničen raspon interesovanja i/ili specifična preokupiranost nekim objektima, značajne teškoće u uspostavljanju i održavanju prijateljstava, izostanak interakcije u igri, solidarna igra). Druga grupa uključuje decu čije ponašanje podseća na ponašanje dece sa deficitom pažnje i hiperaktivnošću (ADHD) koju odlikuje vrpodenje, uznemirenost pri rukovanju s predmetima i često prekidanje sagovornika. Sledećoj grupi pripadaju deca čije ponašanje ima odlike opsivno-kompulzivnog poremećaja, ona imaju potrebu da predmeti budu sređeni prema određenom redosledu, ponekad simetrično raspoređeni. Sklona su da traže potvrdu da su nešto uradila, završila aktivnost, imaju potrebu da „ritualno“ dodirnu neki predmet ili deo tela. U četvrtoj grupi su deca čije ponašanje liči na ponašanje slepogljuve dece. Njih karakteriše izrazita sklonost prema određenim igračkama, osobama, hrani, „zurenje“ u izvor svetla, vokalna samostimulacija. U poslednju, petu grupu mogu se svrstati deca čije ponašanje je slično ponašanju takozvanih „tikera“. Kod ove dece se uočavaju iznenadni, brzi, ponavljajući pokreti poput treptanja, trzanja glavom, sleganja ramenima, iznenadne ponavljajuće vokalizacije kao što su zviđanje, coktanje jezikom i drugi šumovi. Evidentno je da se neke forme ponašanja pojavljuju bez obzira na pripadnost deteta nekoj od navedenih grupa. Fascinacija sjajnim predmetima ili predmetima koji reflektuju svetlost, karakteristična

je za slepogljuvu i decu sa autizmom, ograničen opseg interesovanja kod dece sa autizmom je pandan vezivanju za određenu igračku kod slepogluve dece, motorički tikove kod deca koja pripadaju grupi „tikera“, javljaju se i kod one sa ADHD.

Neprilagođeno i socijalno neprihvatljivo ponašanje deci sa CHARGE sindromom predstavlja veliku prepreku za učenje, komunikaciju, uspostavljanje prijateljskih odnosa sa vršnjacima kao za i funkcionalisanje u svakodnevnom životu [20]. Za rešavanje nekih problema veoma je važno uspostavljanje režima doslednosti u učionici i okruženju, tako da dete zna šta i kada može nešto da očekuje. Veoma je važno da se deca ne dovode u situaciju da prisustvuju potencijalno uznenimirujućim situacijama, jer neka imaju kapacitet da se distanciraju od njih, a drugima je potrebna podrška [23].

#### **OBRAZOVANJE DECE SA CHARGE SINDROMOM**

Složenost zdravstvenog i funkcionalnog stanja, višestruka ometenost, brojne varijacije u području senzomotoričkog funkcionalisanja čine da planiranje obrazovanja dece sa CHARGE sindromom predstavlja veoma izazovan zadatak za stručnjake. Dešava se da, uprkos brojnim zdravstvenim problemima, nadmaše očekivanja stručnjaka u medicinskom, fizičkom, obrazovnom i socijalnom području. Jedinstvene odlike dece sa CHARGE sindromom i niska incidenca su, uslovno rečeno, ograničavajući faktori u procesu kreiranja plana podrške i individualnog obrazovnog plana jer, s jedne strane, zahteva detaljno razmatranje potreba svakog deteta i porodice, a s druge strane, retki su nastavnici koji imaju iskustvo u radu sa njima. Rezultati jednog novijeg istraživanja pokazuju da su transdisciplinarni pristup u proceni potencijala i metode koje se koriste u radu sa slepogljuvom decom, uz uvažavanje razlika između njih i dece sa CHARGE sindromom, najbolji izbor [12].

Detaljnija istraživanja o obrazovnim potencijalima i potrebama dece sa CHARGE sindromom, na čije bi rezultate praktičari mogu da se osline prilikom planiranja rehabilitacije i obrazovnog rada sa njima, veoma su retka. Izuzetak je studija Libermana i saradnika [24] u kojoj su analizirani položaj i postignuća ove dece u nastavi fizičkog vaspitanja. Podaci su dobijeni na osnovu upitnika koji je popunilo 26 roditelja dece sa CHARGE sindromom. Upitnik je kreiran tako da su roditelji imali priliku da daju svoj sud o nastavi fizičkog vaspitanja, izboru mesta gde se realizuje, kvalitetu komunikacije tokom izvođenja aktivnosti, nastavnim jedinicama koje su realizovane bez posebnih teškoća i nastavnim jedinicama koje su bile teške za decu. Utvrđeno je da su prostor za izvođenje nastave fizičkog vaspitanja, pomoć asistenta i sistematično određivanje pozicije deteta najvažniji činioci uspešnog izvođenja fizičkih aktivnosti. Prema mišljenju roditelja, njihovoj deci su posebno prijale nastavne jedinice koje su uključivale plivanje, vožnju trotinetom, kuglanje, mačevanje, ples, penjanje po stenama, hokej na travi i gimnastiku. Izvor teškoća su bile aktivnosti koje zahtevaju dobro razvijene motoričke sposobnosti

poput preskakanja, trčanja, skakanja, odnosno brzi pokreti i reakcije. Očigledno je da su za decu sa ovim sindromom u fizičkom obrazovanju značajni rad na otvorenom prostoru sa jasno definisanim granicama, podrška obučene osobe, detaljne i precizne instrukcije, dodatno vreme za izvođenje aktivnosti.

Adekvatno strukturirano okruženje i obrazovna sredina su važni činioci u podržavanju pozitivnog ponašanja kod ove dece [16], što može da redukuje uočenu tendenciju ka impulsivnom ponašanju i agresiji [25]. Izbalansirana i jasna struktura aktivnosti, prisustvo i podrška odrasle osobe, položaj deteta tokom izvođenja i vreme trajanja tog položaja su bitni činioci za motivisano i efikasno učešće deteta. Utvrđeno je da dete može dosta dobro da se ponaša u strukturiranim aktivnostima. Međutim, ukoliko aktivnosti predugo traju ili je položaj deteta neugodan, bez obzira na strukturiranost, one mogu da budu značajan izvor stresa. Neodgovarajući položaj praćen je nelagodom i izbegavanjem aktivnosti. Dosledna primena dnevног rasporeda aktivnosti, koji je primeren individualnim potrebama, jedan je od elemenata koji strukturu aktivnosti čine izbalansiranom i jasnom.

Čitav niz smetnji predstavlja veliku prepreku za duže učenje, i u nekim slučajevima dobre kognitivne sposobnosti mogu da navedu stručnjake da pretpostave da je dete sa CHARGE sindromom u stanju da 20 do 30 minuta uči ili učestvuje u aktivnostima [16]. Preporuka je da aktivnosti budu pojednostavljene, razložene na sekvence kako bi se odredio nivo potrebe podrške u okviru sekvenci. Zbog toga je važno da se u početku aktivnosti dele na jednostavne sekvence, jer to obezbeđuje sagledavanje nivoa potrebe podrške u okviru pojedinih sekvenci i određivanje njihovog trajanja. Okruženje u kome se aktivnosti izvode treba da bude pristupačno, lišeno nepotrebnih stimulusa, pozadinske buke i neočekivanih promena. Izrazita različitost u području senzornih sposobnosti kod dece zahteva od nastavnika da planski pristupaju izboru materijala za izvođenje aktivnosti i određivanju nivoa senzornog opterećenja, posebno u početnim fazama tretmana, koji podrazumeva izlaganje deteta vizuelnim, auditivnim ili taktilnim stimulusima [23]. Mapiranje najfunkcionalnog dela vidnog polja je uslov za pravilno postavljanje materijala ili pozicioniranje deteta tokom tretmana, jer mu obezbeđuje da na najoptimalniji način uočava karakteristike prikazanog (predmeti, slike i sl). Sistematsko praćenje reakcija i pokreta, nivoa interesovanja, elemenata uzbudjenja, ispoljavanja ponašanja koje ukazuje na preteran zamor, situacija koje deluju uznenimiravajuće ili su uzrok stresa, signalizira kada je uputan prelazak na novu (lakšu, drugačiju) aktivnost.

Za uspeh u izvođenju aktivnosti je važno usvajanje redosleda i pravila njihovog izvođenja, često podsećanje na sledeći korak u radu, na ponašanje tokom aktivnosti i u pauzama. Iako neka deca sa ovim sindromom vole da se kreću i da obavljaju aktivnosti koje zahtevaju fizički napor,

treba imati u vidu da je neophodno da često menjaju položaj, pri čemu im je nekada potreban visok nivo podrške za to, npr. da zauzmu ležeći položaj ili da spuste glavu na podlogu i zadrže se tako neko vreme. Sedenje za stolom treba da postane ustaljena praksa za vreme učenja, i to svakog dana u određeno vreme. Nekoj deci sa CHARGE sindromom potrebno je dosta vremena da na osnovu dostupnih infomacija donesu zaključak, dok u nekim slučajevima treba organizovati dinamičnije aktivnosti koje ne traju dugo, da im ne bilo dosadno [26].

Kod većine osoba sa CHARGE sindromom postoji gubitak sluha različitog stepena, jer su otološke anomalije u više od 90% slučajeva jedan od najkonzistentnijih nalaza, tako da je auditivna rehabilitacija važan činilac sveukupnog tretmana [27].

Artikulacione smetnje kao posledica oštećenja sluha čine njihov govor teško razumljivim, tako da se u mnogim slučajevima preporučuje korišćenje drugih formi komunikacije, na primer putem znakovnog jezika. Korišćenje totalne komunikacije, koja uključuje govorne metode (živa reč), znakovni jezik, gest, taktilni jezik, mimičko izražavanje, konkretne predmete, jeste preporuka za rad sa decom sa ovim tipom višestruke ometenosti [17]. Teškoće u području auditivnog i/ili vizuelnog funkcionalisanja, koje mogu da nastupe postepeno ili akutno, predstavljaju jedan od primarnih razloga za korišćenje Totalne komunikacije. Moguće je da će dete vremenom da napravi vlastiti izbor načina za ostvarivanje komunikacije, u zavisnosti od konteksta i osobe kojoj treba da prenese informaciju. Dostupnost različitih oblika komunikacije omogućava im da pokažu svoje veštine i odaberu onaj koja im najviše odgovara u određenom trenutku. Nije neuobičajeno da dete ima razvijen receptivni govor, da mu jezičko razumevanje omogućava da prima verbalne informacije, a da se izražava putem znakovnog govora. Sistem kalendara nekada može da bude prikidan i koristan zajedno sa individualnom komunikacijskom knjigom, koja sadži relevantne reči ili crteže i simbole na koje dete može da se osloni i ostvari komunikaciju sa drugima. Za neku decu primarno je korišćenje sistema kalendara, jer konkretni predmeti mogu da im pruže značajnu podršku i sigurnost u određenim situacijama, kada ne uspevaju na drugi način da ostvare komunikaciju [17].

#### REFERENCE:

- Hartshorne TS, Cypher AD. Challenging behavior in CHARGE syndrome. Mental Health Aspects of Developmental Disabilities. 2004; 7 (2): 41-52.
- Layman WS, Hurd EA, Martin DM. Chromodomain proteins in development: lessons from CHARGE syndrome. Clin Genet. 2010; 78: 11-20.
- Blake KD, Prasad C. CHARGE syndrome. OJRD. 2006; 1 (1): 34.
- Verloes A. Updated diagnostic criteria for CHARGE syndrome: a proposal. Am J Med Genet. 2005; 133 (3):306-308.
- Pagon RA, Graham JM, Zonana J, Yong SL. Coloboma, congenital heart disease, andchoanal atresia with multiple anomalies: CHARGE association. J Pediatr. 1981; 99 (2): 223-227.
- Starčević Perica M, Matijević V, Šečić A, Habulin I, Svečnjak M, Kovačić D, Brnić K, Kolak Ž. Charge sindrom (pričak slučaja). Fizikalna i rehabilitacijska medicina. 2016; 28 (1-2): 256-257.
- Zentner GE, Layman WS, Martin DM, Scacheri PC. Molecular and phenotypic aspects of CHD7 mutation in CHARGE syndrome. Am J Med Genet. 2010; 152 (3): 674-686.
- Blake KD, Davenport SLH, Hall BD, Hefner MA, Pagon RA, Williams MS, Lin AE, Graham JM Jr. CHARGE association: An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr. 1998; 37: 159-174.

Procena funkcionalnog sluha i vida omogućava identifikaciju efikasnih strategija komunikacije i obezbeđivanje uslova za njihovo dosledno korišćenje u različitim situacijama. U studiji Brusa i saradnika utvrđeno je da se pozitivni efekti postižu primenom sledećih strategija: kreiranje sistema strukturiranih aktivnosti, uspostavljanje i održavanje pozitivne klime tokom aktivnosti, uvažavanje senzornih potreba, podrška tokom rada i prelaska sa jedne na drugu aktivnost/zadatak, ohrabrivanje prihvatljivog ponašanja, pružanje podrške u situacijama kada dete ispoljava simptome anksioznog ponašanja [23]. Prostor za rad, sa adekvatno definisanim uslovima, omogućava deci sa CHARGE sindromom da se osećaju sigurno i da ga doživljavaju kao svoj lični prostor. Pored troga treba im obezbediti i kutak za opuštanje kada su prestimulisana ili pokazuju znake da se osećaju nelagodno [28].

#### ZAKLJUČAK

Spektar anomalija kod dece sa CHARGE sindromom posledica je višestrukih urođenih malformacija sa specifičnim kliničkim tokom. Anomalije se u različitom opsegu odražavaju se na pojedine aspekte razvoja i funkcionisanje, čineći tako ovu populaciju veoma heterogenom. Niska incidenca i izražena heterogenost ne omogućavaju uspostavljanje tipičnih modela tretmana i rehabilitacije, što kod roditelja izaziva zabrinutost, posebno u pogledu efikasnosti postojećih protokola lečenja. Zbog životne ugroženosti, u tretmanu ove dece medicinska briga ima prioritet u odnosu na obrazovanje. Činjenica je da postoji mali broj studija sa rezultatima koji se sa većom sigurnošću mogu implementirati u planiranje rehabilitacije i obrazovanja dece sa CHARGE sindromom. Uočeno je da su obrazovni pristupi koji se koriste u radu sa slepoglувom decom najprimerenijiji i da obezbeđuju njihov „najbolji odgovor“. Strategije koje se proverene u radu sa slepogluvom decom mogu da budu efikasne tokom sprovođenja procene, kreiranja kurikuluma, ostvarivanja interakcije sa vršnjacima, u procesu rešavanja potreba proisteklih iz teškoća vezanih za senzorni i motorički status. Oslanjanje na transdisciplinarni pristup u tretmanu trasira siguran put za razumevanje zdravstvenih potreba, individualnog razvojnog potencijala dece sa CHARGE sindromom, kreiranje plana podrške porodici i individualnog plana tretmana za dete.

9. Hefner M, Davenport SL. CHARGE Syndrome: A management manual for parents. Charge Syndrome Foundation; 2002.
10. Hartshorne TS, Grialou TL, Parker KR. Autistic like behavior in CHARGE syndrome. Am J Med Genet. 2005; 133 (3): 257-261.
11. Issekutz KA, Graham JM Jr, Prasad C, Smith IM, Blake KD. An epidemiological analysis of CHARGE syndrome: preliminary results from a Canadian study. Am J Med Genet A. 2005; 133A (3): 309-17.
12. Deuce G. The education of learners with CHARGE syndrome. BJSE. 2017; 44 (4): 376-393.
13. Sanlaville D, Verloes A. CHARGE syndrome: an update. EJHG. 2007; 15, 389-399.
14. Hartshorne TS, Nicholas J, Grialou TL, Russ JM. Executive function in CHARGE syndrome. Child Neuropsychology. 2007; 13:33-344.
15. Deuce G, Howard S, Rose S, Fuggle C. A study of CHARGE syndrome in the UK. British Journal of Visual Impairment. 2012; 30 (2): 91-100.
16. Brown D. CHARGE Syndrome Behaviors – Challenges or Adaptations? Am J Med Genet Part A. 2005; 133A(3): 268-272.
17. Salem-Hartshorne N, Jacob S. Characteristics and Development of Children with CHARGE Association/Syndrome. JEI. 2004; 26 (4): 292-301.
18. Heller KW, Kennedy C. Etiologies and Characteristics of Deaf-Blindness.2002. Available from <http://documents.nationaldb.org/products/etiologies2001.pdf> 4.1.2019.
19. Hartshorne TS, Stratton KK, Brown D, Madhavan-Brown S, Schmittel MC. Behavior in CHARGE syndrome. JEI 2017; 175C: 431-438.
20. Lauger K, Cornelius N, Keedy W. Behavioral features of CHARGE syndrome: Parents' perspectives of three children with CHARGE syndrome. Am J Med Genet. 2005; 133 (3): 291-299.
21. Smith IM, Nichols SL, Issekutz K, Blake K. Behavioral profiles and symptoms of autism in CHARGE syndrome: Preliminary Canadian epidemiological data. Am J Med Genet. 2005; 133 (3): 248-256.
22. Johansson M, Råstam M, Billstedt E, Danielsson S, Strömlund K, Miller M, Gillberg C. Autism spectrum disorders and underlying brain pathology in CHARGE association. DMCN. 2006; 48 (1); 40-50.
23. Bruce SM, Bashinski SM, Covelli AJ, Bernstein V, Zatta MC, Briggs S. Positive behavior supports for individuals who are deafblind with CHARGE Syndrome. JVIB 2018; 112 (5): 497-560.
24. Lieberman LJ, Haibach P, Schedlin H. Physical education and children with CHARGE syndrome: research to practice. JVIB. 2012; 106 (2): 106-119.
25. Haney SD, Timothy S, Hartshorne TS, Nicholas J. Selfregulation of behavior in CHARGE syndrome. Dbl Review. 2015; 55: 55-60.
26. Brown, D. Deaf-Blindness, Self-Regulation, and Availability for Learning: Some Thoughts on Educating Children with CHARGE Syndrome. reSources. 2011; Fall 2011, 16 (3).
27. Song MH, Cho HJ, Lee HK, Kwon TJ, Lee WS, Oh S, Bok J, Choi JY, Kim UK. CHD7 mutational analysis and clinical considerations for auditory rehabilitation in deaf patients with CHARGE syndrome. PloS One. 2011; 6 (9), e24511. doi:10.1371/journal.pone.0024511.
28. Columna L, Davis T, Lieberman LJ, Lytle R. Determining the most appropriate physical education placement for students with disabilities. JOPERD. 2010; 81 (7): 30-37.

## **KLINIČKA SLIKA LAJMSKE BOLESTI SA OFTALMOLOŠKOM MANIFESTACIJOM, AKUTNIM IRIDOCIKLITISOM – PRIKAZ SLUČAJA**

### **CLINICAL FEATURE OF LYME DISEASE WITH OPHTHALMIC MANIFESTATION, ACUTE IRIDOCYCLITIS – CASE REPORT**

*Ana B. Petruševski (1), Vesna Nestorović-Petričković (2)*

(1) GENERAL HOSPITAL " STUDENICA" KRALJEVO, DEPARTMENT FOR INFECTIOUS DISEASES; (2)  
GENERAL HOSPITAL "STUDENICA" KRALJEVO, DEPARTMENT OF OPHTHALMOLOGY

**Sažetak:** Lajmska bolest je multisistemska bolest, mnogobrojnih kliničkih manifestacija, a koju uzrokuju spiralne, pokretne bakterije Borrelia burgdorferi. Prenosi se ubodom krpelja iz roda Ixodes. Oboljenje može imati kožne, zglobne, kardioleške i neurološke manifestacije. Malo je podataka o oftalmološkim manifestacijama bolesti. One mogu biti samostalne ili u sklopu ostalih kliničkih manifestacija i mogu se javiti na svim delovima oka. U radu je prikazana klinička slika Lajmske bolesti u pacijentkinje sa iridociklitisom, kao očnom manifestacijom. Iako je imala ranije ujede krpelja, bolesnica je negirala postojanje kožnih manifestacija. U toku hospitalizacije u odeljenju oftalmologije, tretirana lokalnom i sistemskom oftalmološkom terapijom, kada se sanira upalna očna reakcija. Pregledana od strane kardiologa, reumatologa, pulmologa, hematologa, otorinolaringologa, rađena je odgovarajuća dijagnostika i laboratorijske analize. Zbog pozitivnog serološkog nalaza na Borrelia burgdorferi u IgM klasi, utvrđenih enzimsko imunskim testovima za detekciju antitela (Elisa test) i metodama molekularne biologije, genetička metoda (Western blot test), uz navedene kliničke manifestacije i uredan ostali fizikalni nalaz, pacijentkinja se hospitalizuje u Infektivnom odeljenju radi primene parenteralne antibiotske terapije. Nakon 11 meseci od početka oftalmološkog lečenja, oftalmološki nalaz postaje uredan, osim zaostale tanke sinehije na desnom oku, te se ukida oftalmološka terapija i zakazuju ambulantni kontrolni pregledi na 6 meseci. Pacijentkinja je dobrog opštег stanja, bez tegoba, te se sprovode dalje infektološke kontrole radi serološkog praćenja. Kako su oftalmološke manifestacije retke, ali ozbiljne, potrebno je pravilno dijagnostikovanje navedenog oblika Lajmske bolesti.

**Ključne reči:** lajmska bolest, klinička slika, oftalmološke manifestacije, terapija

**Summary:** Lyme disease is a multisystem illness, with many of the clinical manifestations, caused by a spiral, mobile bacteria Borrelia burgdorferi. It is transferred by the tick bite from the genus Ixodes. The disease may have a skin, articular, cardiac and neurological manifestations. There are little data about ophthalmological disease manifestations. They may be independent or as a part of other clinical manifestations and can occur in all parts of the eye. The paper presents clinical signs of Lyme disease in the patient with iridocyclitis, as the eye manifestation. The patient had earlier tick bite, but denied skin manifestations. During the hospitalization in Department of Ophthalmology, she was treated by local and systemic ophthalmological therapy, when inflammatory ocular reaction was rehabilitated. She was visited by a cardiologist, rheumatologist, pulmologist, hematologist and otolaryngologist and it was made the corresponding diagnostic with laboratory analysis. Because of positive serological result to Borrelia burgdorferi in the IgM class, established by Enzyme-linked immunosorbent assay (Elisa) for the detection of antibodies and methods of molecular biology, genetic method (Western-blot), with present clinical manifestation and other physical findings neat. She was hospitalized in the Infectious Department to implement parenteral antibiotic therapy. After 11 months of ophthalmologic treatment, ophthalmologic finding has became neat, except one thin synechia which remained on the right eye and ophthalmic therapy was finished, and was scheduled inspections on 6 months. The patient was in a good general condition with no problems and is further implemented infectological and serological control. Ophthalmological manifestations are rare, but serious, and it is necessary to properly diagnose the above forms of Lyme disease.

**Key words:** Lyme disease, clinical features, ophthalmic manifestations, treatment

**UVOD**

Lajmska bolest je multisistemsко oboljenje, raznovrsnih kliničkih manifestacija, uzrokovano spirohetom Borrelia burgdorferi. Poznata je od 1975. god. i naziv nosi po gradu Lyme-u u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), gde se prvi put pojavila epidemija. Bakterija se prenosi ubodom krpelja iz roda Ixodes [1]. Bolest zahvata kožu, zglobove, srce, kao i neurološki sistem [1,2]. U SAD se najpre javlja artritis kao manifestacija bolesti, u Skandinaviji su najčešće prisutne kasne kožne manifestacije, a u ostalim delovima Evrope neurološke forme [2]. Ima malo podataka o oftalmološkim manifestacijama bolesti. Najčešće budu povezane sa drugim manifestacijama Lajmske bolesti (neuroborrelioza, artritis ili eritema migrans), mada su nekada i jedina manifestacija. Mogu se predstaviti kao keratitis, konjunktivitis ili retinalni vaskulitis i iridociklitis, ali se može

javiti i kao sekundarna manifestacija pareze pojedinih kranijalnih nerava.

**PRIKAZ SLUČAJA**

Pacijentkinja, stara 39 godina, upućena je infektologu na pregled na predlog oftalmologa, po otpustu iz oftalmološkog odeljenja a zbog sumnje na oftalmološku manifestaciju Lajmske bolesti. Tegobe sa vidom počele su pet meseci pre hospitalizacije u infektivnom odeljenju, kada se probudila crvenih, suznih očiju, uz osećaj peckanja u očima i osjetljivost na svetlo. Ranija očna oboljenja nije imala. Na oftalmološkom pregledu: Visus oculi dextri (VOD): 0,9-1,0, Visus oculi sinistri (VOS): 0,2 k/o=0,6-0,7, Tonus oculi dextri (TOD) 12mm Hg, Tonus oculi sinistri (TOS) 10mm Hg, Spalt oculi dextri (SpOD) sinehije dužice Tyndall ++, Spalt oculi sinistri (SpOS) sinehije dužice Tyndall++, Fundus oculi sinistri (FOS) zamućenje.

Slika br.1-Iridocyclitis



Nakon propisane terapije (deksametazon, parenteralno 4mg, 1x1, kalijum hlorid 1x1, antagonista H2 receptora 2x1, S/c OU-deksametazon parenteralno, atropina i adrenalina parenteralno, kao i Th OU rastvora atropina 1%, 2x dnevno, rastvora deksametazona i neomicina na 1h, kapi diklofenak-natrijuma 4x dnevno, masti deksametazona i neomicina 1x1, uveče), bolesnica se hospitalizuje u očnom odeljenju. Oftalmološki nalaz nakon 7 dana hospitalizacije i primenjene oftalmološke

terapije bio je u poboljšanju. Fundus oculi (FOU) uredan. Po prijemu u oftalmološko odeljenje zbog uznapredovanog prednjeg uveitisa oba oka, obavljeni konsultativni pregledi pulmologa (kada je postavljena sumnja na sarkoidozu, RTG pulmo: naglašen levi hilus sa limfadenopatijom), otorinolaringologa (nalaz uredan) kao i interniste (elektrokardiografski bez srčanih blokova). U TABELI 1 prikazane su najvažnije Laboratorijske biohemijске i hematološke analize krvi:

**TABELA 1 Laboratorijske: biohemijске i hematološke analize krvi**  
**TABLE 1. Laboratory analyses of blood at baseline**

SE	Leu	Hgb	Tr	Fibrinogen
7 mm/h	8,11 x10 <sup>9</sup> /l	132 g/l	194 x 10 <sup>9</sup>	2,7 g/l
CRP	Ca jon	Glikemija	Urea	Kreatinin
2,0 mg/l	2,25 mmol/l	7,05 mmol/l	4,40 mol/l	60mmol/l
Holesterol	Bilirubin uk.	Proteini	ALT	AST
5,2mmol/l	7,8mmol/l	70g/l	13 IU/L	17 IU/L

Vrednosti angiotenzin konvertujućeg enzima (ACE) su bile 30,2 U/l. Nalaz u urinu: mikrohematurija. Po uvođenju lokalne i sistemske oftalmološke terapije sanira se obostrana upalna reakcija na očima, uz zaostalu sinehiju na desnom oku.

Po otpustu se nastavilo dalje oftalmološko ambulanto lečenje uz terapiju: prednizon peroralno 20mg, antagonisti H2 receptora, 2x1, kalijum hlorid, tbl. 1x1, uz lokalnu Th: OU rastvor deksametazona i neomicina 6x dnevno, rastvor u kapima diklofenak natrijuma 4x dnevno, mast deksametazona i neomicina 1x1, uveče. U međuvremenu bolesnica pregledana dermatološki (Dg.Pityriasis versicolor). Na polugodišnjem pregledu oftalmologa, bez subjektivnih tegoba, (VOS 0,9-1,VOD 1,0, FOD i FOS makularni refleks jasan). Nakon 11 meseci od početka oftalmološkog lečenja, oftalmološki nalaz u poboljšanju, kada se i ukida oftalmološka terapija, uz zakazane kontrole na 6 meseci ambulantno. Nakon 16 meseci, obavljen kontrolni pregled očnog lekara kada je bolesnica bez tegoba, bez oftalmološke terapije, uz zakazane godišnje kontrole. Na pregled infektologu se prvi put javlja novembra 2017. god. na predlog oftalmologa, po otpustu iz očnog odeljenja, a zbog sumnje na Lajmsku bolest, s obzirom na postojeće očne manifestacije. Bolesnica navodi i ranije ujede krpelja, posle čega nije dolazilo do okolnog crvenila, te se nije javljala infektologu na pregled i nije koristila antibiotsku terapiju. Poslednji ujed krpelja imala dva meseca predjavljanje infektologu na pregled. Zbog sumnje

na sarkoidozu, pregledana i od strane reumatologa. Reumatološki je bila bez anamnestičkih i kliničkih pokazatelia za sistemske bolesti vezivnog tkiva i zapaljenjski reumatizam.U serološkim ispitivanjima: Elisa test pozitivan na Borrelia burgdorferi u IgM klasi, negativan u IgG klasi, nakon čega se uključuje u terapiju amoksicillin 500mg na 8h po 1, peroralno, tri nedelje. Serum negativan na Toxoplasmu gondii u IgM i IgG klasi . Po pristizanju pozitivnog Western blot testa u IgM klasi (8 bodova, za pozitivnost veću od 7 bodova), negativnog u IgG klasi, s obzirom na oftalmološku manifestaciju bolesti i održavanje tegoba, bolesnica se hospitalizuje u infektivnom odeljenju radi primene parenteralne antibiotske terapije (cefalosporini 3. generacije- ceftriaxon) parenteralno 2g na 24h, i.v. tokom tri nedelje), prema protokolu za lečenje Lajmske bolesti. Bolesnica živi u području na kome je već zabeležena Lajmska borelioza u pacijenata. Fizikalni nalaz na prijemu je u potpunosti uredan po sistemima. Ne febricira. Tokom hospitalizacije konsultovan hematolog, neurolog, (navodi se da je neurološki nalaz uredan), pulmolog koji označava nalaz na plućima kao uredan (radiografski nalaz na plućima uredan). Rađene i sledeće serološke analize: serum negativan na Epstein-Barr virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), Herpes simplex virus (HSV), Varicella-zoster virus (VZV) u IgM klasi, pozitivan na navedene viruse u IgG klasi. Tabela 2 prikazuje laboratorijske analize krvi i urina na otpustu:

**TABELA 2. Laboratorijske analize krvi i urina na otpustu sa Infektivnog odeljenja**  
**TABLE 2. Laboratory analyses of blood and ureine at discharge from the Department if Infectious Diseases**

SE	Leu	Er	Hgb	Tr	Glikemija	Urea
9mm/h	3,06 x 10 9	4,5x10 12	131 g/l	196x 10 9	4,8 mmol/l	4,00mmol/l
<b>Bilirubin</b>	<b>Holesterol</b>	<b>Proteini</b>	<b>ALT</b>	<b>AST</b>	<b>AF</b>	<b>Kreatinin</b>
6,7mmol/l	3,6mmol/l	65 g/l	38 IU/L	29 IU/L	38 IU/L	69 mmol/l
<b>K jon</b>	<b>Na jon</b>	<b>s-Amilaza</b>	<b>s-Lipaza</b>	<b>CRP</b>	<b>CK</b>	<b>LDH</b>
3,6 mmol/l	139 mmol/l	34 IU/L	25 IU/L	15 mg/l	43 IU /L	418 IU /L
Urin	Leu 8-10	Er sv. 2-3	Bakt.malo			

N/F bris fiziološka flora. Nakon primljene antibiotske terapije, kontrolna serologija na Borrelia burgdorferi Western blot testom nakon 3 meseca po hospitalizaciji u infektivnom odeljenju i dalje pokazuje pozitivan nalaz na Borelia burgdorferi u IgM klasi (8 bodova), negativan u IgG klasi. Pacijentkinja se oseća dobro, negirajući oftalmološke i ostale tegobe po sistemima, te

su zakazane dalje kontrole infektologa radi praćenja seroloških kontrolnih analiza na 3 meseca.

#### DISKUSIJA

Lajmska bolest je raširena u celoj Evropi, Severnoj Americi, Severnoj Africi i Aziji. Nije notirana u nekoliko država u Severnoj Americi.

Glavni prenosnik u Evropi je *Ixodes ricinus*, a u Americi *Ixodes scapularis*. U Aziji je to, pak, *Ixodes persulatus*. U Evropi se porast oboljevanja javlja od zapada ka istoku. U Srbiji je registrovana na svim područjima [1]. Postoji veći broj sojeva borelije: *Borrelia burgdorferi*, sensu stricto, *garinii*, *afzelli*. Borelije su pokretne bakterije, koje imaju flagele, a na spoljašnjoj membrani bakterija nalaze se površinski proteini (Outer surface protein, Osp) i po sastavu su lipoproteini [1,2]. Antitela u IgM klasi nastaju od 2. do 4. nedelje bolesti, maksimalno do 6 nedelje od infekcije, a opadaju polako. U IgG klasi se antitela održavaju od 6 do 8 nedelja bolesti, a ostaju i dugo, čak doživotno prisutni [2].

### OFTALMOLOŠKI OBLICI LAJMSKE BORELIOZE

Oftalmološke manifestacije Lajmske bolesti su retko objavljuvane, ali se broj dijagnostikovanih povećava sa pristupačnjom i savremenijom dijagnostikom. Po podacima u literaturi može biti prisutna zastupljenost manifestacija i do 11% obolelih. Mogu se manifestovati na svim delovima oka, uz različite stepene očne borelioze. Pri zahvatanju prednjeg očnog segmenta, javiće se manifestacije kao folikularni konjunktivitis, skleritis, keratitis, iritis, a u slučaju zahvaćenosti zadnjeg segmenta oka horioiditis, retinitis, retinalni vaskulitis i neuroretinitis. U našem prikazu slučaja se pacijentkinja javlja oftalmologu i hospitalizuje u očnom odeljenju zbog uznapredovalog i nelečenog prednjeg uveitisa obojih očiju, a nakon ordiniranja lokalne i sistemske terapije oftalmologa, bez primene antibiotske terapije, dolazi do sanacije upalne reakcije na obe oči, uz zaostatak sinehije na desnom oku. Infektoškim ispitivanjem su isključene manifestacije Lajm borelioze na drugim sistemima organa. Prema podacima iz literature zabežena je i neurooftalmična manifestacija u vidu neuropatije optikusa, kao i okulomotorijusa i abducensa. Može se javiti i panoftalmitis kod zahvaćenosti svih delova oka. Studija na 11 bolesnika sa oftalmološkim manifestacijama Lajmske bolesti u bolnici Čakovec od 1992. do 2001. god. je pokazala da je 6 bolesnika dalo podatak o pozitivnoj serologiji na ujed krpelja, negativan troje bolesnika, a nesiguran podatak ostali. Zastupljenost po polu je bila slična. Serološki potvrđeni slučajevi su lečeni prema pravilima antibiotskom parenteralnom terapijom. Mogući ostali uzročnici oftalmoloških manifestacija isključeni su serologijom: negativnom na sifilis, EBV, HSV, CMV,

toksoplazmu i toksokaru [3]. Diferencijalno dijagnostičke bolesti koje su uzete u obzir su: multipla skleroza, sarkoidoza, vaskulitis, Guillan - Bareeov Sy, Bechetova bolest. Bolesnici su primili kortikosteroidnu terapiju na očnom odeljenju, u vidu kapi i retrobulbarne injekcije deksametazona od 0,4%, tj. 0,5 ml hidrokortizona. Za prednji segment 0,1% rastvor dexametazona ili 0,5% ili 1% rastvor hidrokortizona. Dijagnoza je postavljena na osnovu kliničke slike, podataka o ujedu krpelja kao i seroloških analiza. Direktne metode su izolacija borelija i dokaz prisustva DNK borelija. Druga brža metoda je Polymerase chain reaction(PCR), koja danas nema veću primenu u praksi. Sa sadašnjom metodom PCR, izgleda da PCR ima malu ili nikakvu ulogu u detekciji DNA *Borrelia burgdorferi* u uzorku krvi ili urina, mada je to polje aktivnog istraživanja. U kasnijoj infekciji PCR je superiornija od bakterijske kulture *Borrelia burgdorferi* u sinovijalnoj tečnosti, a manje je senzitivan za cerebrospinalni likvor gde ne može uvek dati potvrdu adekvatnosti antibiotske terapije eradikacije borelije [1,2,4]. Prezentovan je u studiji Fatterpekar-a i autora magnetnorezonantni prikaz Lajmske bolesti u 46 godina starog muškarca, a koja zahvata ekstraokularne mišiće. Kontrolni MR nakon 6 meseci, posle antibiotske terapije su pokazali kompletno povlačenje simptoma [5]. Očni nalaz kao manifestacija kod Lajmske bolesti je prvi put opisan od strane Steere i saradnika, koji su opisali konjunktivitis i periorbitalni edem [6,7,8]. Dijagnoza navedene očne manifestacije može se zasnivati na prisustvu kožne promene kao i endemskog područja na kome pacijent živi. Ordiniran je tetraciklin od 100mg, 2x1, 3 nedelje. Nakon navedene primene antibiotika nastupila je potpuna rezolucija očnih simptoma i to 3 meseca posle primene terapije. Očne manifestacije nisu uobičajene u Lajmskoj bolesti. Podaci govore da spirohete mogu biti odgovorne za akutnu očnu manifestaciju rane faze bolesti, ali i kasne faze bolesti. Prema podacima u 10% slučajeva se javlja folikularni konjunktivitis, zatim keratoza kao najčešći nalaz, inflamatorni sindrom koji uključuje sve delove oka, kao i neurooftalmološke kombinacije [5]. Prema podacima iz literature u smislu kliničkih manifestacija borelioze u 60 do 80% obolelih nastaje erythema migrans. Kod oko 20% obolelih u SAD i u 2-8% u Evropi se javljaju kožne lezije kao oblik prstenastih promena na koži. Može trajati i do 3-4 nedelje, a kod nelečenih i do 14 meseci [1,4]. Prema studijama, u 5% slučajeva obolelih je

zastupljen artritis, 3% neurološke manifestacije bolesti, a u manje od 1% kardio manifestacije. U Evropi se najčešće javlja Bannwarthov sindrom kao neurološka manifestacija: limfocitni meningitis, Bellova paraliza i radikulopatija [1,4]. Keratitis se kao oftalmološka komplikacija bolesti često pojavljuje, tokom par meseci od početka bolesti. Kriterijumi za postavljanje dijagnoze navedene bolesti su: odsustvo drugih bolesti,

ostale kliničke manifestacije Lajmske bolesti, život pacijenta u endemskom području, pozitivna serologija i odgovor na terapiju [9]. Lajmska bolest se javlja kao rana i kasna faza. Rana faza u 1. stadijumu ima kožni oblik Erythema migrans i 2. stadijum koji je diseminovani oblik, a koji nastaje nakon nekoliko dana ili nedelja uz simptome koji perzistiraju mesecima.

**Slika 2. erythema migrans**  
**Picture 2. erythema migrans**



Kasna faza ima perzistentnu infekciju, koja nastupa posle jedne ili više godina od nastanka bolesti [2]. Kardiološke manifestacije mogu biti u vidu AV bloka, I stepena i Wekenbachove periode ili ređe bloka višeg stepena: II i III stepena, nekada i miokarditisa i perikarditisa. Kožne manifestacije su lymphocitom i lymphadenitis cutis benigna, u vidu pojedinačnih ljubičasto crvenih čvorića ili plakova. Neuroborelioza može biti rana ili kasna. Može se manifestovati kao meningitis, ili mogu biti zahvaćeni motorni nervi sa parezama koje su asimetrične. Najčešće nastaje uni ili bilateralna periferna facijalna paraliza. Može se javiti periferna neuropatija, ali i encefalitis, mijelitis a nekada i cerebralni vaskulitis. Bolesnici sa kasnim očnim manifestacijama Lajmske bolesti mogu biti i seronegativni, u rutinskim esej imunoenzimskim testovima, ali imuno blot test može pomoći [10]. Uveitis i optički neuritis su najčešće očne mnifestacije, kako se prema autorima navodi [11]. Visoki procenat sumnje i oskudno definisanje kriterijuma za njegovo prisustvo su rezultirali u preterivanju dijagnostike Lajmske bolesti [12]. Očne manifestacije Lajmske bolesti bez obzira što su moguće u svakom stadijumu bolesti, se najčešće viđaju u kasnim fazama [2,3]. U nemačkoj studiji na oboleloj deci od Lajmske

bolesti, 4% je imalo manifestacije u vidu keratitisa i uveitisa. U Finskoj studiji na 20 pacijenata sa očnom boreliozom, 10 je imalo uveitis, 5 upalu očnih adneksa, 4 neuroočne manifestacije, a jedan pacijent okluziju centralne vene retine. Ubod krpelja navode 13 od 20 obolelih. Kliničke manifestacije su bile predstavljene kao: bol, poremećaji vida u smislu fotofobije, diplopije i poremećaji akomodacije. Kod pojave navedenih manifestacija nije neophodno da mesto inokulacije bude blizu oka [13]. Prema podacima Weinberg-a, konjunktivits je opisan u 10 % obolelih pacijenata. Mogu se naći i kod pacijenata u kasnoj fazi, koji u ranoj fazi nisu primali antibiotike [14]. Episkleritis i skleritis, veoma redak, uglavnom u kasnijim fazama bolesti. Uveitis- prednji oblik se u Lajmskoj bolesti uglavnom javlja povezan sa papilitisom. Tri nedelje amoksicilina peroralno uz oralni prednizon je bio uspešan u potpunom oporavku. Intermedijarna forma je najčešća forma uveitisa, često povezana sa iridociklitisom. U tri slučaja Borrelia burgdorferi je izolovana iz vitreusa kultivisanjem ili PCR. Znaci zadnjeg uveitisa uglavnom uključuju horioretinalna oštećenja. Retinalna infekcija – edem makule i vaskulitis su najčešći nalaz, povremeno komplikovan vitreoretinalnom proliferacijom i bio je opisivan

i tokom faze erythema migrans ili u neuroboreliozi. Venska okluzija i horioretinalni inflamatorni fokus su rede manifestacije. Neurooftalmičke manifestacije – oni pokazuju rani dokaz neuroborelioze. Diplopija i vizuelni poremećaji sa ili bez meningitisa su sugestivni znaci. U slučaju optičkog neuritisa očekuje se i zahvatanje kranijalnih nerava, naročito 6. i 7. Da bi se postavila racionalna sumnja na Lajmsku bolest kao uzrok očnih manifestacija, mora postojati pojava u endemskoj zoni ili kontakt sa krpeljom, kao i/ili erythema migrans, pozitivna serologija u IgM klasi u ranom stepenu bolesti ili visok titar u IgG klasi u kasnim fazama bolesti [13]. Preporuke za lečenje Lajmske bolesti navode da se u 1. fazi lečenje vrši peroralnom antibiotskom terapijom, a parenteralnim putem kod kasnijih neuroloških, kardioloških i reumatoloških manifestacija Kod dece se koristi amoksicilin i azitromicin, kod odraslih tetraciklini. Parenteralno se daju cefalosporini 3. generacije (ceftriakson 2g, 1x1 dnevno, 2-4 nedelje). U dece se mogu davati i makrolidi 2-3 nedelje. U neurološkim manifestacijama se koristi i cefotaksim 2g, 3 x dnevno, ili kristalni penicilin ili kod alergije tetraciklini kod odraslih. U reumatskim oblicima bolesti daju se tetraciklini, amoksicilin, cefalosporini 3. generacije (ceftriakson) ili kristalni penicilin. Kod kardio manifestacija cefalosporini 3.

#### LITERATURA:

1. Veinović G, Stojić Vukanić Z, Antić Stanković J. Lyme borreliosis: epidemiology, clinical features and therapy. Arh. farm. 2015; 65: 129-146.
2. Begovac J, Božinović D, Lisić M, Baršić B, Schonwald S. Infectology. Zagreb. Profil international; 2006.
3. Golubić D, Vinković T, Turk D, Hranilović J, Slugan I. Ocular manifestations of Lyme borreliosis in Northwest Croatia. Liječ. Vjesn 2004; 126: 124-128.
4. Popovska B, Čanović P. Current aspects of Lyme disease. Medicinski časopis, 2008; 42(2): 22-25.
5. Fatterpekar G, Gottesman R, Sacher M, Som P. Orbital Lyme Disease: MR Imaging before and after Treatment: Case report. American Journal Of Neuroradiology, 2002; 23(4): 657-659.
6. Steere AC. Lyme Borreliosis. In: Harrison's Principles of Internal Medicine. 20th ed. U.S.A :Mc Graw-Hill Education Co; 2018. p. 1298-1303.
7. Blaxter PS, Farnsworth TP: Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165-78.
8. Steere AC, Bartenhagen HN, Craft JE, et al. The early clinical manifestations of Lyme disease. Ann Intern Med 1983; 99: 76-82.
9. Lesser R. Ocular manifestations of Lyme disease. The American Journal of Medicine, 1995 Apr; 98(4A): 60S-62S.
10. Karma A, Mikkila H. Ocular manifestations and treatment of Lyme disease. Curr Opin Ophthalmol. 1996 Jun; 7(3): 7-12.
11. Bodaghi B. Ocular manifestations of Lyme disease. Med Mal Infect. 2007 Jul-Aug; 37(7-8): 518-22.
12. Balcer LJ, Wintercom JM, Galetta SL. Neuro-ophthalmic manifestations of Lyme disease. J Neuroophthalmol. 1997 Jun; 17(2): 108-21.
13. Mora P, Carta A. Ocular manifestations of Lyme borreliosis in Europe. Int J Med Sci. 2009; 6(3):124-125.
14. Weinberg R. Ocular Involvement in Lyme Disease. American Academy of ophthalmology. Nov 05, 2008: /https://www.aao.org/current-insight/ocular-involvement-in-lyme-disease

generacije(ceftriakson 2g dnevno, ili tetraciklin 2-4 ned.) [1,2,4]. Preventivne mere obuhvataju izbegavanje regija koje su stanište krpelja, kao i stručno odstranjivanje krpelja. Potrebno je pratiti moguću reakciju kože u vidu crvenila i blagovremeno se javiti lekaru [1, 2, 4].

#### ZAKLJUČAK

S obzirom na retke, ali ozbiljne okularne manifestacije Lajmske bolesti, potrebno je obratiti pažnju na pravilno dijagnostikovanje očne forme bolesti, koja je u ovom prikazu slučaja kasno postavljena, posle oftalmološke terapije, a bez specifične antibiotske terapije. Zaostale su blage sekvele-sinehije dužice desnog oka. Celokupnim ispitivanjem su isključene manifestacije Lajm borelioze na drugim sistemima organa. Rekurentni ujedi krpleja kod prikazane bolesnice trebali su anamnestički da se registruju u ranoj fazi bolesti, a poslednji ujed, 2 meseca pred dolazak kod infektologa je bio okidač antibiotskog lečenja. Dijagnoza je postavljena na osnovu kliničke slike uz pozitivan serološki nalaz, kao i epidemioloških podataka o ujedu krpelja, život u endemskom području i adekvatan pozitivan terapijski odgovor. Izbegavanje regionala sa potvrđenim prisustvom Lajmske bolesti, kao i rano i potpuno odstranjenje krpelja su i dalje najbolje preventivne mere.

## **DETALJNI PRIKAZ, UZ OPIS LIČNOG ISKUSTVA, NEUROTOKSIČNOG TROVANJA USLED UJEDA VIPERA BERUS BOSNIENSIS U VOJVODINI, SRBIJA**

### **DETAILED DESCRIPTION, WITH PERSONAL EXPERIENCE, OF A NEUROTOXIC ENVENOMATION DUE TO VIPERA BERUS BOSNIENSIS BITE IN VOJVODINA, SERBIA**

*Sonja Nikolić (1,2), Milivoj Vučanović (3,4), Danilo Mitrović (5)*

(1) UNIVERSITY OF BELGRADE, FACULTY OF BIOLOGY, INSTITUTE OF ZOOLOGY. BELGRADE, SERBIA;  
 (2) SERBIAN HERPETOLOGICAL SOCIETY "MILUTIN RADOVANOVIĆ". BELGRADE, SERBIA; (3) PUBLIC ENTERPRISE "DRUGIOTOBAR". VRŠAC, SERBIA; (4) BIRD PROTECTION AND STUDY SOCIETY OF SERBIA. NOVI SAD, SERBIA; (5) GENERAL HOSPITAL VRŠAC, DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES. VRŠAC, SERBIA.

**Sažetak:** Slučaj koji smo opisali jedan je od tek nekolicine zabeleženih ujeda koje su nanele šarke na području Vršačkih planina tokom poslednjih 40 godina. Inače zdrav četrdesetrogodišnji muškarac ujeden je za srednji prst ruke. Zmija je samo zagrebala kožu pacijenta ispod nokta, i to jednim zubom. Simptomi koje je pacijent iskusio tipični su za neurotoksično trovanje sa minimalnom lokalnom reakcijom. Preduzeta je standardna medicinska procedura: dati su protivotrov i uobičajena simptomatska terapija. Pacijent je u bolnici proveo šest dana i otpušten je u dobrom stanju. Ipak, subjektivno se potpuno oporavio tek nakon 10–12 dana. Uspeli smo da pronađemo samo tri publikacije koje opisuju konkretno posledice ujeda Vipera berus bosniensis iz okolnih zemalja i jednu iz okoline Vršca, tako da naš izveštaj predstavlja značajan dodatak iskustvima vezanim za ovo medicinsko stanje. Kako su izveštaji o ujedima otrovnih zmija u Srbiji uopšte izuzetno retki – iako sami ujedi nisu – detalji koje smo ovde predstavili od velikog su značaja kako za lekare tako i za stanovništvo.

**Ključne reči:** balkanska šarka; manjak informacija; međudisciplinarna saradnja; obrazovanje.

**Summary:** The case we described here is among only a dozen bites inflicted by adders in the region of the Vršačke planine Mountains recorded during the past 40 years. The previously healthy 43-year old man was bitten on his middle finger. The snake only scratched the patient's skin under the nail, with only one fang. The symptoms the man experienced were typical of neurotoxic envenomation with minimal local reaction. The standard medical procedure was undertaken: the antivenin and the usual symptomatic therapy were administered. The patient spent six days in the hospital and was discharged in good condition. Nevertheless, subjectively, he fully recovered only after 10–12 days. We found only three publications describing specifically the consequences of the bites by *Vipera berus bosniensis* from the neighboring countries and one from the surroundings of Vršac, hence our report is an important addition to the experience regarding this medical issue. As the reports of venomous snakebites in Serbia in general are extremely rare – although the bites are not – the details we provided here are of considerable importance for both physicians and laypeople.

**Keywords:** Balkan adder; lack of information; interdisciplinary cooperation; education.

#### INTRODUCTION

In Serbia, only three species of venomous snakes exist, each with one or two subspecies: the nose-horned viper (*Vipera ammodytes*), the adder (*V. berus*), and the meadow viper (*V. ursinii*) [1–4]. All are strictly protected or protected by law [5]. In our country, including the surroundings of the city of Vršac (Banat region, Vojvodina province, northeastern

Serbia), the Balkan adder, *Vipera berus* subsp. *bosniensis* occurs (Figure 1A,B) [1,2,6]. Another viper, *V. ammodytes*, widely distributed south of the Danube and Sava rivers, also was recorded approximately 40 kilometers to the south from Vršac [7]. The experts did not exclude the possibility that in rare remnants of steppe habitats in Vojvodina

the third viper occurs, *V. ursinii*, subsp. *rakosiensis* [1].

Figure 1. *Vipera berus bosniensis* from the Vršačke planine Mts.: A) an adult in the open, and B) a specimen well hidden in dry grass (Photos: Milivoj Krstić).

Slika 1. *Vipera berus bosniensis* sa Vršačkih planina: A) odrasla jedinka na otvorenom i B) jedinka dobro sakrivena u suvoj travi (Fotografije: Milivoj Krstić).



According to the World Health Organization, two of the vipers present in Serbia are medicinally important – the nose-horned viper and the adder; the meadow viper is only moderately harmful to humans [8].

The venoms of adder and nose-horned viper differ in composition and effects [9]. Neurotoxic effects of adder venom are known for a long time, as are the differences in venom composition and in consequences of envenomation between two of the adder subspecies present in the Balkans, *V. b. berus* and *V. b. bosniensis* [10,11]. Resulting from the distribution patterns of the species, bites by *V. ammodytes* are more frequent than those by *V. berus* in all ex-Yugoslav countries for which the overview publications could be found [Nikolić, unpublished].

In Serbia, bites by venomous snakes do occur every year [Nikolić, unpublished], but their analyses are not being performed and made publicly available. A central register of the incidences of venomous snakebites still does not exist in Serbia: its making was initiated only in 2018, and the collected data were not available at the time of this manuscript preparation [12].

In general, published information concerning the bites of *Vipera b. bosniensis* are almost nonexistent. Detailed case reports from the neighboring countries date back only to the 2010s [11,13,14]. On the other hand, the first adder bites in Vojvodina were described by a medical professional already in 1901 [15], although from the Fruška gora Mt., Srem region. Only one publication was found

regarding adder bites in the Vršac area, presenting six cases [16]. Between these two reports, a 100-years gap exists. After the year 2000, nothing of a kind was published for Vojvodina: several other cases previously treated in the Vršac hospital were not presented in the scientific literature. In general, in Serbia, only two additional publications were found concerning venomous snakebites, regarding *V. ammodytes* [17,18]. Importantly, no fatal outcomes were recorded. People often cannot recognize snake species, but in our case, no doubts existed regarding the identification of the “culprit”: the professional was bitten, who clearly recognized the species.

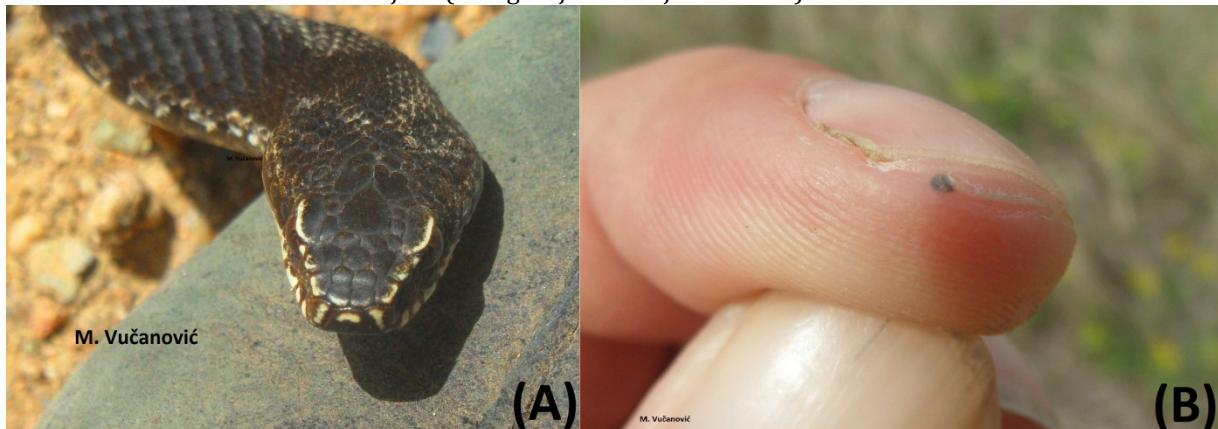
With this case report, we intended to contribute to the collecting and publishing of the data regarding the seriously neglected venomous snakebites.

#### CASE REPORT

On April 25, 2019 at around 10:40 a.m., one of the authors, an experienced 43-year old field investigator, ranger in the Landscape of Outstanding Features “Vršačke planine”, encountered an adder and wanted to photograph it, for the documentation. It was a sub-adult almost melanistic male (Figure 2A). Although well aware of the potential threat and despite handling the snake with due caution, for a moment his attention dropped and the snake bit him at the tip of his left-hand middle finger. The single fang only scratched the skin under the nail (Figure 2B).

Figure 2. A) The snake that inflicted the bite; B) tip of the patient's left-hand middle finger a week after the bite (Photos: Milivoj Vučanović).

Slika 2. A) Zmija koja je nanela ujed; B) vrh srednjeg prsta leve ruke pacijenta nedelju dana nakon ujeda (Fotografije: Milivoj Vučanović).



The patient squeezed and intuitively sucked the bite wound and probably ingested a bit of venom. During the first ten minutes, there was no reaction to the bite. After those ten minutes, "an initially unidentifiable change in the body" was felt. The injured man started driving his car towards the hospital by himself but accompanied by a colleague. Along the way he felt sudden exhaustion and noted that the colors of the surroundings had changed, i.e. brightened (the sky was brightly shining, leaves turned fluorescent green, the road shimmered like ice). The hospital was reached after about 35 minutes.

On admission, approximately 40 minutes after the bite, the patient was sweating and he complained of nausea and exhaustion but was able to explain what happened. He sat on the chair and vomited for the first time. Since he was unable to stand alone, he was put in a wheelchair. While being driven to the Infectious diseases department, he was unable to keep his feet lifted.

Of average osteomuscular build, he was conscious, oriented in space, time and towards faces, afebrile, acyanotic, anicteric, eupneic at rest, with no signs of hemorrhagic syndrome. His systolic blood pressure was 80 mmHg, but the diastolic was immeasurable. He denied chronic diseases and allergies to medications; he is a non-smoker and does not consume alcohol. During the admission, the patient vomited watery contents twice but he did not have diarrhea. Physical findings on head and neck were normal; there was no strabismus or diplopia. Auscultation showed normal breath sounds, cardiac action was rhythmic with clear

tones; TA 80/NA (still immeasurable) mmHg. The abdomen was soft, insensitive on palpation; liver at right costal margin, renal succussion negative. There was no swelling or deformities on extremities, only the bitten finger was slightly hyperemic: although the bite mark was not visible, minor swelling and redness developed at the place of bite. The patient had no neurologic deficits; meningeal signs were negative. Slight ptosis of the left eyelid developed. After being put to bed, the patient vomited three more times and had mild but uncontrollable diarrhea. He was conscious but was too weak to talk or keep his eyes open. Immediately after the admission, the patient received the antihistamine Synopen (chloropiramin) i.v., and Lemod-Solu (metilprednizolon) 80 mg. Intravenous infusions were introduced - sol NaCl (natrii chloridi infundibile) 0.9% 500.0, sol Dextrosae (glucose) 5% 500.0, and the Jugocilin (benzilpenicilin-prokain) antibiotic 1,600,000IU was given i.m.

A single dose (5 ml) of the equine viper venom antiserum Vieckvin® was administered i.m. at 11:45 a.m., approximately 65 min after the bite, at the place of bite on the hand and in the forearm. After an hour, the patient started feeling better.

At 12:20 p.m. tension still 80/NA mmHg; infusion application continued (sol NaCl 0.9% and sol Dextrosae 5%). Slight ptosis of the left eyelid became evident. The patient appeared drowsy, his talk was slow and slurry. Nevertheless, after two hours, all sensations were back to normal, and the patient felt good, except he could not control his eyelids.

At 13:20 p.m., the patient felt better, with TA 120/70 mmHg and diuresis of 350 ml (the single instance from the admission, at 13 p.m.). During the afternoon the ptosis of both eyelids developed: he could not open the eyes.

At 18:30 p.m. the patient's TA was 140/100 mmHg. At 22:00 p.m. TA was unchanged, and body temperature was 37.5°C. The patient was stable.

During the first day in the hospital, the patient was given 3 l of liquid i.v. He was not given anti-tetanus protection because he had already received the third dose of Tetralpan in February 2018, i.e. he was regularly vaccinated previously.

On April 26, the patient felt well, his TA was 120/80 mmHg and diuresis 2.250 ml (from admission until 6 a.m.). Ptosis was less prominent than on the previous day. Physical findings were normal.

On the third day, April 27, ptosis was still present but weaker: the patient could keep his eyes open, but still did not completely regain eyesight. Findings on the place of the bite were normal.

Table 1. Results of laboratory analyses during the course of hospitalization. Elevated values are given in boldface, lowered are italicized.

Tabela 1. Rezultati laboratorijskih analiza vršenih tokom hospitalizacije. Povišene vrednosti su podebljane, a snižene iskošene.

	Reference ranges (units)	April 25	April 26	April 30
erythrocytes	3.80– 5.80 ( $\times 1012$ G/L)	5.98	4.91	5.87
lymphocytes %	17.0–48.0 (%)	64.2	12.5	49.1
monocytes %	4–10 (%)	2.7	2.3	3.4
granulocytes %	42.0–76.0 (%)	33.1	85.2	47.5
lymphocytes total number	1.2–3.2 ( $\times 10^9$ /L)	4.3	1.1	3.4
s-glucose	3.3–6.1 (mmol/L)	9.1	7.9	5.0
s-CRP	< 5.0 (mg/L)	0.6	11.1	1.7

#### DISCUSSION

Although previously healthy and practically merely scratched on the finger with only one snake's fang, the patient experienced moderately severe envenomation and spent six days in the hospital. He encountered a snake in a place that is not isolated: weekend house owners regularly use the road he took that day – mostly in cars, but also on foot; other types of visitors are also quite usual. Vipera b. bosniensis is long known for its potent neurotoxic venom, and reactions to its bites similar to the one we described were reported from Croatia, Bulgaria, and Hungary, in addition to the previous six cases from the Vršac hospital [11,13,14,16]. Although sometimes causing severe clinical pictures, adder bites are rarely fatal [e.g. 19]. Importantly, the antivenin manufactured in Serbia is effective in the cases of adder bites,

On April 28, ptosis receded almost completely; the patient had no objective sight problems. On April 29, the ptosis receded completely.

The patient was released from the hospital on April 30, the sixth day after the bite. Although clinically well, his sight did not fully recover: he still had trouble "sharpening" images for a couple of seconds after turning his head. In addition, after two or three hours of activity, his head would start aching. Subjectively, he fully recovered after 10–12 days. The bitten fingertip remained numb for about a month.

Laboratory tests: Laboratory analyses were performed at the admission, on the second day of hospitalization and before the patient was released. Values of the tests that departed from normal are provided in Table 1. Other hematological, biochemical and hemostatic parameters were within their reference ranges. Urine was tested only on the second day, and all parameters were normal/negative (pH, density, appearance, color, blood, bilirubin and urobilinogen, leucocytes, ketones, proteins, nitrites, and glucose).

although it is made from the venom of Vipera ammodytes [17,20].

Our laboratory analyses of blood and urine did not show dramatic aberrations from reference values. Varga et al. [14] provided a list of papers presenting and discussing laboratory findings in the cases of V. berus bites: among the previously reported, we found elevated levels of glucose and CRP. We also had increases in erythrocytes, but lowered monocytes %, while the numbers/percentages of lympho- and granulocytes oscillated from below to above the reference ranges. Systemic symptoms did develop but did not last for long. The only persistent effects were problems with eyes – blepharoptosis and vision impairment. The cases of adder bites previously described from the surroundings of Vršac [16] were similar to the one we reported of here. Of the six patients treated during 18 years, three got

bitten to the fingers while attempting to catch the snakes; two sucked the wound and one squeezed it (the remaining three did not apply the first aid). Both local and systemic symptoms were mild to moderate, with complications in a person suffering from asthma. All patients (22–57 years of age) received antivenin within 30 min to 4 hours after the bite, and they spent 2–8 (4.8 on average) days in the hospital.

In general, adder bites in the surroundings of Vršac are not frequent and they are surely not lethal, as the media like to present them, using the phrases like "he barely survived the attack of a snake".

Vršačke planine Mts. are one of only several remaining lowland/hilly habitats of *Vipera berus* in Serbia [1,6,21]. Like in its other non-mountainous habitats, due to the constant spreading of human influences, the adder is often found near the settlements and arable land [21]. This makes it vulnerable to various anthropogenic influences [6] and poses the potential threat to people. In Serbia, the species is strictly protected by national legislation and was recently designated as vulnerable; the prescribed fine for its killing is 100.000 dinars (app. 850 €) [2,5,22].

In our case, the snake bit an experienced and cautious person, a professional biologist, who was aware that his own mistake during the handling of the animal led to the bite.

Laypeople either fear snakes enough to wish to

#### REFERENCES

1. Jelić D, Ajtić R, Sterijovski B, Crnobrnja-Isailović J, Lelo S, Tomović L. Distribution of the genus *Vipera* in the western and central Balkans (Squamata: Serpentes: Viperidae). *Herpetozoa* 2013; 25 (3/4): 109–32.
2. Ajtić R, Tomović L. *Vipera berus* (Linnaeus, 1758). In: Tomović L, Kalezić M, Džukić G, editors. Red book of fauna of Serbia II – Reptiles. University of Belgrade, Faculty of Biology, and Institute for Nature Conservation of Serbia, Belgrade; 2015. p. 241–7.
3. Tomović L. *Vipera ammodytes* (Linnaeus, 1758). In: Tomović L, Kalezić M, Džukić G, editors. Red book of fauna of Serbia II – Reptiles. University of Belgrade, Faculty of Biology, and Institute for Nature Conservation of Serbia, Belgrade; 2015. p. 233–9.
4. Tomović L, Ajtić R. *Vipera ursinii* (Bonaparte, 1835). In: Tomović L, Kalezić M, Džukić G, editors. Red book of fauna of Serbia II – Reptiles. University of Belgrade, Faculty of Biology, and Institute for Nature Conservation of Serbia, Belgrade; 2015. p. 249–54.
5. Anonymous. Pravilnik o proglašenju i zaštiti strogo zaštićenih i zaštićenih divljih vrsta biljaka, životinja i gljiva [Regulation on the designation and conservation of the strictly protected and protected wild species of plants, animals and fungi]. Službeni glasnik Republike Srbije [Official Gazette of the Republic of Serbia] 2011; Nos. 5/2010 and 47/2011.
6. Tomović L, Ajtić R, Ljubisavljević K, Urošević A, Jović D, Krizmanić I, et al. Reptiles in Serbia – Distribution and diversity patterns. *Bull Nat Hist Mus Belgr* 2014; 7: 129–58. <https://doi.org/10.5937/bnhmb1407129T>.
7. Džukić G, Kalezić M, Marković M. Poskok (*Vipera ammodytes*) – autohtonata zmija Vojvodine! [Nose-horned viper (*Vipera ammodytes*) – autochthonous snake in Vojvodina!] *Godišnji bilten Prirodničkog društva Gea* 2005; 5: 13.
8. WHO – World Health Organization. Health Systems and Services: Quality and Safety of Medicines – Blood Products and related Biologicals. Available at <http://apps.who.int/bloodproducts/snakeantivenomms/database/default.htm> (Last accessed on 11 September 2019).
9. Latinović Z, Leonardi A, Šribar J, Sajević T, Žužek MC, Frangež R, et al. Venomics of *Vipera berus* berus to explain differences in pathology elicited by *Vipera ammodytes* ammodytes envenomation: Therapeutic implications. *J Proteomics* 2016; 146: 34–47. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2016.06.020>.
10. Radovanović M, Martino K. Zmije Balkanskog poluostrva. Srpska akademija nauka, Naučno-popularni spisi, Knjiga 1; Institut za ekologiju i biogeografiju, Knjiga 1. [Snakes of the Balkan Peninsula. Serbian Academy of Sciences, Scientific-popular writings, Book 1. Institute for Ecology and Biogeography, Book 1] Naučna knjiga, Belgrade. 1950: p. 43.
11. Malina T, Krečsák L, Jelić D, Maretić T, Tóth T, Šiško M, et al. First clinical experiences about the

kill them all, or they want to show off trying to catch or/and torture them. Those are the situations in which many of the bites occur [16,23,24].

#### CONCLUSION

Although the distribution of vipers in Serbia is comparatively well explored, some new populations of all three species might be "discovered" in suitable habitats, like in e.g. Hungary [25]. The exchange of information is necessary among scientists (professionals in biology and medicine), and between the experts and the general public, including the media. With humble effort, proper education could be provided to the target population and the risk of snakebites could be minimized.

#### Acknowledgements

Sonja Nikolić is financed through the Project No. 173043 of the Ministry of Education, Sciences and Technological Development of the Republic of Serbia. Milivoj Krstić kindly allowed us to use his photographs of the adders from the Vršačke planine Mts. This study did not receive any specific funding. We are grateful to the anonymous reviewer whose constructive critique and comments helped us improve the manuscript.

#### Conflicts of interest

None.

- neurotoxic envenomings inflicted by lowland populations of the Balkan adder, *Vipera berus bosniensis*. *NeuroToxicology* 2011; 32: 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2010.11.007>.
12. Dobaja Borak M, Babić Ž, Bekjaroški N, Cagánova B, Grcen D, Gruždyte L, et al. Epidemiology of Viperidae snake envenoming in central and south-eastern Europe: CEE Viper Study. In: Abstracts from the 39th International Congress of the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists (EAPCCT) 21–24 May 2019, Naples, Italy. *Clin Toxicol* 2019; 57(6): 470.
13. Westerström A, Petrov B, Tzankov N. Envenoming following bites by the Balkan adder *Vipera berus bosniensis* – First documented case series from Bulgaria. *Toxicon* 2010; 56: 1510–5. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2010.08.012>
14. Varga C, Malina T, Alföldi V, Bilics G, Nagy F, Oláh T. Extending knowledge of the clinical picture of Balkan adder (*Vipera berus bosniensis*) envenoming: The first photographically-documented neurotoxic case from South-Western Hungary. *Toxicon* 2018; 143: 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2017.12.053>.
15. Mirković S. Kako prost narod u Fruškoj gori i Sriemu lieči rane nastale u jedom otrovnih zmija [How laypeople in Fruška gora and Sriem heal the wounds resulting from venomous snake bites] *Liečnički Viestnik* 1901; 23: 246–8. [In Serbian].
16. Častven J, Šinžar T, Kovačević D, Moroanka E, Mitrović D, Stanivuković M. Zmjski ujedi u području Vršačkih planina – prikaz slučajeva [Snakebites in the region of Vršac mountains – case reports]. *Acta Infectologica Jugoslavica* 2000; 5: 75–82. [In Serbian with summary in English]
17. Milićević M. Prikaz bolesnika ujedenih od otrovnih zmija lečenih od 1960. do 1968. godine / Vorstellung der Kranken die von Giftschlangenbissen im Jahre 1960 bis 1968 behandelt wurden [Presentation of the patients bitten by venomous snakes treated between 1960 and 1968]. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo* 1968; 96(10): 999–1006. [In Serbian with summary in German].
18. Stojanović M, Stojanović D, Živković Lj, Živković D. Hemoragijski sindrom kod zmijskog ujeda [Hemorrhagic syndrome in snakebite]. *Apollineum Medicum et Aesculapium* 2007; 5(3-4): 8–10. [In Serbian with summary in English]
19. Tranca S, Cocis M, Antal O. Lethal case of *Vipera berus* bite. *Clujul Med* 2016; 89(3): 435–7.
20. "Torlak" Institute of Virology, Vaccines and Sera, Belgrade, Serbia. User's manual for Vieckvin®: [www.torlakinstitut.com/pdf/Viekvin-en.pdf](http://www.torlakinstitut.com/pdf/Viekvin-en.pdf).
21. Nikolić S, Simović A. First report on a trichromatic lowland *Vipera berus bosniensis* population in Serbia. *Herpetol Conserv Bio* 2017; 12(2): 394–401.
22. Anonymous. Pravilnik o odštetnom cenovniku za utvrđivanje visine naknade štete nedozvoljenom radnjom u odnosu na strogo zaštićene i zaštićene divlje vrste [Regulation on the compensation charges for the damages caused by illegal actions towards strictly protected and protected wild species]. *Službeni glasnik Republike Srbije* 2010; No. 37/2010.
23. Stahel E, Wellauer R, Freyvogel TA. Vergiftungen durch einheimische Vipern (*Vipera berus* und *Vipera aspis*). Eine retrospektive Studie an 113 Patienten [Poisoning by domestic vipers (*Vipera berus* and *Vipera aspis*). A retrospective study of 113 patients]. *Schweiz Med Wochenschr* 1985; 115(26): 890–6. [In German with abstract in English]
24. Warrell DA. Treatment of bites by adders and exotic venomous snakes. *BMJ* 2005; 331: 1244. <https://doi.org/10.1136/bmj.331.7527.1244>.
25. Malina T, Schuller P, Krečsák L. Misdiagnosed *Vipera* envenoming from an unknown adder locality in northern Hungary. *North-West J Zool*. 2011; 7(1): 87–91.

## UPUTSTVO SARADNICIMA

*Timočki medicinski glasnik* objavljuje prethodno neobjavljene naučne i stručne radove iz svih oblasti medicine i srodnih grana. Za objavljivanje se primaju originalni radovi, prikazi bolesnika, pregledni članci, članci iz istorije medicine i zdravstvene kulture, prikazi knjiga i časopisa, pisma uredništvu i druge medicinske informacije. Autori predlažu kategoriju svog rada.

Rukopise treba pripremiti u skladu sa vankuverskim pravilima: *UNIFORM REQUIREMENTS FOR MANUSCRIPTS SUBMITTED TO BIOMEDICAL JOURNALS*, koje je preporučio ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors – Ann Intern Med. 1997; 126: 36–47), odnosno u skladu sa verzijom na srpskom jeziku *JEDNOBRAZNI ZAHTEVI ZA RUKOPISE KOJI SE PODNOSE BIOMEDICINSKIM ČASOPISIMA*, Srpski arhiv za celokupno lekarstvo, 2002; 130 (7–8): 293. Digitalna verzija je slobodno dostupna na mnogim veb sajtovima, uključujući i veb sajt ICMJE: [www.icmje.org](http://www.icmje.org), kao i na: [www.tmg.org.rs/saradn.htm](http://www.tmg.org.rs/saradn.htm)

Za rukopise koje uredništvo prima podrazumeva se da ne sadrže rezultate koje su autori već objavili u drugom časopisu, ili sličnoj publikaciji. Uz rukopis članka treba priložiti potvrdu o autorstvu (formular možete preuzeti na sajtu: [www.tmg.org.rs](http://www.tmg.org.rs)), eventualno sa elektronskim potpisima svih autora članka. Uredništvo šalje sve radove na stručnu recenziju (izuzimajući zbornike).

U radovima gde može doći do prepoznavanja opisanog bolesnika, treba pažljivo izbeći sve detalje koji ga mogu identifikovati, ili pribaviti pismenu saglasnost za objavljivanje od samog bolesnika, ili najbliže rodbine. Kada postoji pristanak, treba ga navesti u članku.

### TEHNIČKI ZAHTEVI

Rukopisi se prilažu isključivo u elektronskoj formi. Rukopise u elektronskoj verziji slati na e-mail adresu: [tmgglasnik@gmail.com](mailto:tmgglasnik@gmail.com)

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzionom .doc, ili .docx) i treba da sadrži završnu verziju rukopisa. Celokupni tekst, reference, tabele i naslovi tabela i slike i legende slika treba da budu u jednom dokumentu.

Najbolje je ime fajla formirati prema prezimenu prvog autora, jednoj ključnoj reči i tipu rada (na primer: paunkovic\_tiroidea\_originalni.doc).

Koristite font Times New Roman, veličine 12 p. Paragraf pišite tako da se ravna samo leva ivica (Alignment left). Ne delite reči na slogove na kraju reda. Ubacite samo jedno prazno mesto posle znaka interpunkcije. Ostavite da naslovi i podnaslovi budu poravnati uz levu ivicu. Koristite podebljana (bold) slova, kurziv (italic), sub i superscript i podvučena slova samo gde je to neophodno. Tabele, slike i grafikone možete umetnuti u tekst na mestu gde treba da se pojave u radu. Prihvatlji formati za tabele, grafikone, ilustracije i fotografije su doc, xls, jpeg, gif i npg.

### OBIM RUKOPISA

Originalni rad je sistematski obavljeno istraživanje nekog problema prema naučnim kriterijumima i jasnim ciljem istraživanja. Dužina teksta je ograničena na 3500 reči, maksimalno 5 tabela, grafikona, ili slika (do 12 stranica teksta).

Pregledni članak obuhvata sistematski obrađen određeni medicinski problem, u kome je autor ostvario određeni doprinos, vidljiv na osnovu autocitata. Pregledni članak se obično naručuje od strane uredništva, ali se razmatraju i nenaručeni rukopisi. Kontaktirajte uredništvo pre pisanja preglednog članka. Dužina teksta može biti do 5000 reči (18 stranica).

Prikaz bolesnika rasvetjava pojedinačne slučajeve iz medicinske prakse. Obično opisuje jednog do tri bolesnika, ili jednu porodicu. Tekst se ograničava na 2500 reči, najviše 3 tabele, ili slike i do 25 referenci (ukupno do 5 stranica teksta).

Člancima iz istorije medicine i zdravstvene culture rasvetjavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljaju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitim medicinskim sastanakima, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu, prikazi knjiga i prikazi članaka iz stranih časopisa (do 1000 reči, 1–2 tabele ili slike, do 5 referenci (do 3 stranice teksta).

Pisma redakciji imaju do 400 reči, ili 250 reči ukoliko sadrže komentare objavljenih članaka.

Po narudžbini redakcije, ili u dogovoru sa redakcijom objavljaju se i radovi didaktičkog karaktera.

#### PRIPREMA RUKOPISA

Tekst rada sadrži u prvom redu naslov rada na srpskom jeziku, u drugom redu naslov rada na engleskom jeziku, u narednim redovima: puna imena i prezimena autora i svih koautora; naziv, mesto i adresu institucija iz kojih je autor i koautori (brojevima u zagradi povezati imena autora); eventualnu zahvalnost za pomoć u izradi rada; predlog kategorije rukopisa (originalni rad, pregledni članak, prikaz bolesnika i dr); ime i prezime, godinu rođenja autora i svih koautora; punu adresu, broj telefona i faksa, kao i e-mail autora za korespondenciju. Sledi sažetak na srpskom jeziku (najbolje do 300 reči). Sažetak ne može imati fusnote, tabele, slike, niti reference. Sažetak treba da sadrži cilj istraživanja, materijal i metode, rezultate i zaključke rada i treba da bude napisan u jednom paragrafu, bez podnaslova. U njemu ne smeju biti tvrdnje kojih nema u tekstu članka. Mora biti napisan tako da i obrazovani nestručnjak može iz njega razumeti sadržaj članka. Posle sažetka napisati 3 do 8 ključnih reči na srpskom jeziku. Nakon sažetka na srpskom jeziku, napisati sažetak na engleskom jeziku (Summary) kao doslovan prevod sažetka na srpskom i 3 do 8 ključnih reči na engleskom jeziku (key words). Sledi uvod (sa istoimenim podnaslovom) koji mora biti kratak, sa kratkim pregledom literature o datom problemu i sa jasno izloženim ciljem članka u posebnom paragrafu na kraju uvoda. Poglavlje o materijalu i metodama (sa istoimenim podnaslovom) mora sadržati dovoljno podataka da bi drugi istraživači mogli ponoviti slično istraživanje bez dodatnih informacija. Imena bolesnika i brojeve istorija bolesti ne treba koristiti, kao ni druge detalje koje bi pomogli identifikaciji bolesnika. Treba navesti imena aparata, softvera i statističkih metoda koje su korišćene. Rezultate (sa istoimenim podnaslovom) prikažite jasno i sažeto. Ne treba iste podatke prikazivati i u tabelama i na grafikonima. U diskusiji (sa istoimenim podnaslovom) treba raspravljati o tumačenju rezultata, njihovom značenju u poređenju sa drugim, sličnim istraživanjima i u skladu sa

postavljenim hipotezama istraživanja. Ne treba ponavljati već napisane rezultate. Zaključke (sa istoimenim podnaslovom) treba dati na kraju diskusije, ili u posebnom poglavlju.

Svaka tabela, grafikon, ili ilustracija mora biti razumljiva sama po sebi, tj. i bez čitanja teksta u rukopisu. Iznad tabele, grafikona, ili slike treba da stoji redni broj i naslov. Legendu staviti u fusnotu ispod tabele, grafikona, ili slike i tu objasniti sve nestandardne skraćenice. Ilustracije (slike) moraju biti oštire i kontrastne, ne veće od 1024x768 piksela. Broj slika treba ograničiti na najnužnije (u principu ne više od 4–5). Ukoliko se slika, tabela, ili grafikon preuzima sa interneta, ili nekog drugog izvora, potrebno je navesti izvor. Naslove i tekst u tabelama, grafikonima i tekstu i slike dati na srpskom i na engleskom jeziku.

#### NAVOĐENJE LITERATURE

Na kraju rada napisati spisak citirane literature, koja treba da bude što aktuelnija i većina referenci ne treba da bude starija od 5 godina. Reference se numerišu redosledom pojave u tekstu. Reference u tekstu obeležiti arapskim brojem u uglastoj zagradi [ ... ]. U literaturi se nabrala prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al“. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicus. Skraćenica časopisa se može naći preko web sajta: <http://www.nlm.nih.gov/>. Ako se ne zna skraćenica, ime časopisa navesti u celini. Literatura se navodi na sledeći način:

#### **Članci u časopisu**

Standardni članak u časopisu:

Gao SR, McGarry M, Ferrier TL, Pallante B, Gasparrini B, Fletcher JR, et al. Effect of cell confluence on production of cloned mice using an inbred embryonic stem cell line. Biol Reprod. 2003; 68 (2): 595–603.

Organizacija kao autor:

WHO collaborative study team on the role of breastfeeding on the prevention of infant mortality. Efect of breastfeeding on infant and child mortality due to infectious diseases in less developed countries: a pooled analysis. Lancet. 2000; 355: 451–5.

Nisu navedeni autori:

Coffe drinking and cancer of the pancreas [editorial]. BMJ. 1981; 283: 628.

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun.* 1988; 20 Suppl 5: 75–8.

#### ***Knjige i druge monografije***

Autor je osoba(e):

Carlson BM. Human embryology and developmental biology. 3rd ed. St. Louis: Mosby; 2004.

Urednik(ci) kao autori:

Brown AM, Stubbs DW, editors. Medical physiology. New York: Wiley; 1983.

Poglavlje u knjizi:

Blaxter PS, Farnsworth TP. Social health and class inequalities. In: Carter C, Peel JR, editors. Equalities and inequalities in health. 2nd ed. London: Academic Press; 1976. p. 165–78.

Saopštenja sa sastanaka:

Harris AH, editor. Economics and health: 1997: Proceedings of the 19th Australian Conference of Health Economists; 1997 Sep 13-14; Sydney, Australia. Kensington, N.S.W.: School of Health Services Management, University of New South Wales; 1998.

Članci sa konferencija:

Anderson JC. Current status of chorion villus biopsy. In: Tudenhope D, Chenoweth J, editors. Proceedings of the 4th Congress of the Australian Perinatal Society; 1986: Brisbane, Queensland: Australian Perinatal Society; 1987. p. 190-6.

Disertacija:

Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxygen. Dissertation. Berkley, California: University of California, 1965.

#### ***Elektronski materijal***

Članak u časopisu na internetu:

Abood S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts in an advisory role. *Am J Nurs.* 2002;102(6). Available from: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Wawatch.htm>

Članak objavljen elektronski pre štampane verzije:

Yu WM, Hawley TS, Hawley RG, Qu CK. Immortalization of yolk sac-derived precursor cells. *Blood.* 2002 Nov 15; 100 (10): 3828-31. Epub 2002 Jul 5.

CD-ROM:

Anderson SC, Poulsen KB. Anderson's electronic atlas of hematology [CD-ROM]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.

Monografija na internetu:

Foley KM, Gelband H, editors. Improving palliative care for cancer [monograph on the Internet]. Washington: National Academy Press; 2001 [cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.nap.edu/books/0309074029/html/>.

Web lokacija:

Cancer-Pain.org [homepage on the Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01 [updated 2002 May 16; cited 2002 Jul 9]. Available from: <http://www.cancer-pain.org/>.

Deo web lokacije:

American Medical Association [homepage on the Internet]. Chicago: The Association; c1995-2002 [updated 2001 Aug 23; cited 2002 Aug 12]. AMA Office of Group Practice Liaison; [about 2 screens]. Available from: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/1736.html>

RECENZENTI TIMOČKOG MEDICINSKOG GLASNIKA 2006-2019

Bastać Dušan	Micić Dragan
Belesnin Branko	Milenković Branislava
Biočanin Vladimir	Mitrović Predrag
Bjelaković Goran	Mitrović Slobodan
Bogavac Mirjana	Mladenović Zorica
Bulat Petar	Nikolić Maja
Čovičković Šternić Nadežda	Panajotović Ljubomir
Ćuk Vladimir	Pejčić Tatjana
Cvejić Vesna	Pešić Srđan
Čvorović Vojkan	Radojčić Ljiljana
Dikić Đorđević Ana	Ranković Žarko
Dimitrijević Milovan	Romić Predrag
Đorđević Nataša	Runić Slobodan
Đorđević Vidojko	Saravolac Siniša
Golubović Zoran	Šijački Ana
Hrnjica Sulejman	Spalević Ljiljana
Ignjatović Mile	Srzentić Snežana
Ilić Vekoslav	Stančić Ivica
Jakovljević Vladimir	Suvajdžić Vuković Nada
Jelenković Bratimirka	Tirmenštajn-Janković Biserka
Joksimović Zoran	Todorović Jelisaveta
Kiralj Aleksandar	Trbojević Božo
Kitić Dušanka	Vasiljević Mladenko
Kocić Gordana	Veljković Radovan
Komazec Zoran	Vučetić Dušan
Kovačev Zavišić Branka	Žigić Dane
Krstić Zoran	Živić Saša
Legetić Branka	Živković Zorica
Manojlović Snežana	Živojinović Vesna
Martinović Žarko	



Piter Brojgel Stariji  
*Dečje igre*, 1560.

Ulje na dasci  
Muzej istorije umetnosti u Beču

Iako kada čujemo ime Piter Brojgel Stariji odmah pomislimo na fantastične žanr scene sa mnogo aktera ili pak predstave iz Biblije prošarane dubljom porukom, samo poreklo ovog flamanskog, odnosno holandskog slikara, i danas ostaje misterija. Njegova godina rođenja još uvek nam je nepoznata, kao i samo mesto rođenja i najranije detinjstvo. Ni o njegovom poreklu nemamo podataka. Istraživači i danas pokušavaju da dokuče da li potiče iz seoske porodice, slične onima koje je često predstavljaо u svojim radovima, ili je rastao u građanskom okruženju visoko obrazovanih ljudi koji su možda značajno uticali na pojavu intelektualnog sadržaja u njegovim delima. Ono što je neosporno jeste značaj njegovih impozantnih dela i činjenica da očaraju svakoga ko stane pred njih.

Brojgel se tokom svog rada najviše posvetio žanru slikarstvu. Vrlo često u njegovim delima glavni akteri su seljaci što je bilo retko u slikarstvu toga vremena. Prikazujući obične ljudi u pejzažu odnosno urbanom ili ruralnom okruženju zaokupljene svojim različitim aktivnostima kao što su lov, obedovanje, proslave ili igre, umetnik nam otvara prozor u običan život ljudi šesnaestovekovne Holandije, odnosno Belgije.

Jedna od posebno zanimljivih slika zove se *Dečje igre*. Na njoj je umetnik predstavio oko osamdeset različitih dečjih igara kojima je zaokupljeno više od dvesta dece. Slika je velikih dimenzija i enciklopedijske kompozicije što je čini vrlo upečatljivom. Scena je pažljivo organizovana. Veliki centralni trg kao i okolne ulice prepune su dece zaokupljene različitim igramama. Iako kompozicija slike diktira veće i vidljivije figure u prvom planu, na trgu, u odnosu na figure u ulici koja nestaje u perspektivi, celokupna predstava ne odaje nikakav narativ nametnut od strane autora. Sve igre su ravnopravne i motivi iz prvog plana ni po čemu ne odaju veći značaj ili smisao od onih koji se nalaze u drugom planu. Neke od ovih igara su prepoznatljive, pa čak i prisutne u drastanju mnoge dece –igranje lutkama, igračkama konja, klikerima. Predstave dece u ovakom velikom broju okupirane igrom nisu bile uobičajene za period u kome je nastalo ovo delo i ono intrigira istraživače i danas. Iako Dečje igre možemo posmatrati samo kao predstavu velikog broja dečjih igara i uživati u zanosnoj i očaravajućoj slici, potraga za skrivenom porukom nam se sama nameće. Ako malo bolje pogledamo, u dečjim igramama možemo videti metaforu za glupost i ludost odraslih i trivijalnost njihovih „značajnih“ poslova. S druge strane, veliki broj igara i njihova raznovrsnost mogu ukazivati na značaj igre u dečjem razvoju. Cela scena je očaravajuća i podstiče nas da je posmatramo kao celinu dok istovremeno svaka grupica dece nas poziva da uđemo u njihov mali svet i uključimo se u njihovu igru.

Ada Vlajić  
Istoričar umetnosti