

Umberto Bočoni
Dinamizam bicikliste, 1913.

Ulje na platnu
Kolekcija Pegi Gugenhajm (dugotrajna pozajmica kolekcije Điani Matioli)
Venecija, Italija

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 Arandelović /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 ELEKTRONSKE POŠTE/E-MAIL

tmglasnik@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 - Каталогизacija 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>Ljubica Gavrilović, Slađana Dronjak, Vesna Stojilković</i> DELOVANJE SVAKODNEVNOG INTENZIVNOG VEŽBANJA NA ASIMETRIJU SIMPATO- ADRENOMEDULARNE AKTIVNOSTI	53
<i>Katarina D. Jeremić, Nemanja B. Todorović, Svetlana S. Goločorbin-Kon, Nebojša M. Pavlović, Nataša P. Milošević, Neda S. Gavarić, Mladena N. Lalić-Popović</i> POTROŠNJA I FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKE FORMULACIJE BILJNIH LEKOVA U SRBIJI	56

PREGLEDNI ČLANAK

<i>Zoran Joksimović, Dušan Bastać</i> UTICAJ ALKOHOLA NA SRCE	63
--	----

PRIKAZ SLUČAJA

<i>Tanja Rožek Mitrović, Vesna Petrović, Danilo Višnjevac</i> ERITEMA NODOZUM U PEDIJATRIJI-PRIKAZ SLUČAJA	70
<i>Marijana C. Jandrić-Kočič</i> DIJAGNOSTIČKE GREŠKE U PORODIČNOJ MEDICINI	76
<i>Danijela Ćirić, Tamara Stanulović, Dragana Mitrović, Milan Stojanović, Tanja Mladenović</i> KARCINOM PANKREASA KOD PACIJENTA SA HRONIČNIM B HEPATITISOM - PRIKAZ SLUČAJA	81

UPUTSTVO SARADNICIMA.....	86
---------------------------	----

RECENZENTI.....	89
-----------------	----

CONTENTS

ORIGINAL PAPERS

- Ljubica Gavrilović, Slađana Dronjak, Vesna Stojiljković*
EFFECT OF DAILY INTENSE EXERCISE ON ASYMMETRY IN SYMPATHOADRENOMEDULLARY ACTIVITY..... 53
- Katarina D. Jeremić, Nemanja B. Todorović, Svetlana S. Goločorbin-Kon, Nebojša M. Pavlović, Nataša P. Milošević, Neda S. Gavarić, Mladena N. Lalić-Popović*
CONSUMPTION AND PHARMACEUTICAL-TECHNOLOGICAL FORMULATIONS OF HERBAL MEDICINES IN SERBIA 56

REVIEW ARTICLE

- Zoran Joksimović, Dušan Bastać*
EFFECTS OF ALCOHOL ON THE HEART 63

CASE REPORT

- Tanja Rožek Mitrović, Vesna Petrović, Danilo Višnjevac*
ERYTHEMA NODOSUM IN PEDIATRICS-CASE REPORT 70
- Marijana C. Jandrić-Kočič*
DIAGNOSTIC ERROR IN FAMILY MEDICINE 76
- Danijela Ćirić, Tamara Stanulović, Dragana Mitrović, Milan Stojanović, Tanja Mladenović*
PANCREATIC CARCINOMA IN A PATIENT WITH CHRONIC B HEPATITIS - CASE REPORT 81

INSTRUCTION FOR CONTRIBUTORS 86

REVIEWERS 89

UDK 612.452
COBISS.SR-ID 278632972

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 2 (2019), str. 53-55.

EFFECT OF DAILY INTENSE EXERCISE ON ASYMMETRY IN SYMPATHOADRENOMEDULLARY ACTIVITY**DELOVANJE SVAKODNEVNOG INTENZIVNOG VEŽBANJA NA ASIMETRIJU SIMPATO-ADRENOMEDULARNE AKTIVNOSTI***Ljubica Gavrilović, Slađana Dronjak i Vesna Stojiljković*

INSTITUT ZA NUKLEARNE NAUKE "VINČA", LABORATORIJA ZA MOLEKULARNU BIOLOGIJU I ENDOKRINOLOGIJU, UNIVERZITET U BEOGRADU, BEOGRAD, SRBIJA

Summary: In this study we tested changes in quantity of phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT), a "rate limiting" enzyme in the synthesis of adrenaline (A), as an indicator of sympatho-adrenomedullary activity in the left and right adrenal medulla of control animals and animals exposed to intensive physical activity. We utilised the model of chronic forced running (CFR: 12 weeks of treadmill running), which according to intensity and duration falls under intensive physical activity. The tested parameters were quantified by using the Western blot. We discovered that CFR considerably increases the level of PNMT proteins in the right adrenal medulla, which suggests that, in the conditions of daily intensive exercise, the sympatho-medullary link greatly influences the right adrenal medulla. The considerable increase of PNMT proteins in the right adrenal medulla confirms that the left hemisphere of the brain is much more sensitive to intensive physical activity.

Key words: adrenal medulla, asymmetry, adrenaline, PNMT, daily intense exercise

Sažetak: U ovoj studiji ispitivali smo promene količine feniletanolamin N-metiltransferaze (PNMT), "rate limiting" enzima u sintezi adrenalina (A), kao pokazatelja simpato-adrenomedularne aktivnosti u levoj i desnoj srži nadbubrežne žlezde, kod kontrolnih i životinja izlaganih intenzivnoj fizičkoj aktivnosti. Primenili smo model hroničnog forsiranog trčanja (CFR: 12 nedelja trčanja po pokretnoj traci), koji po intenzitetu i trajanju spada u intenzivnu fizičku aktivnost. Ispitivane parametre kvantifikovali smo korišćenjem Western blot analize. Pronašli smo da CFR značajno povećava nivo PNMT proteina u desnoj srži nadbubrežne žlezde, što sugeriše da u uslovima svakodnevnog intenzivnog vežbanja postoji veliki uticaj simpatomedularne veze sa desnom srži. Značajno povećanje nivoa PNMT proteina u desnoj srži nadbubrežne žlezde može da potvrdi da je leva hemisfera mozga mnogo osetljivija na intenzivnu fizičku aktivnost.

Ključne reči: srž nadbubrežne žlezde, asimetrija, adrenalin, PNMT, svakodnevno intenzivno vežbanje

1. INTRODUCTION

The literature data indicate that exercise improves physical and psychological quality of life. It is known that exercise training reduces the risk of developing diseases related to chronic stress. For example, in humans, regular exercise has a beneficial impact on depression [1]. Our previous data showed that exercise training acts as an important modulator of sympatho-adrenomedullary system [2]. Although a number of markers are frequently used to assess the involvement of the

sympatho-adrenal response (plasma and tissue noradrenaline-NA and adrenaline-A levels), it is important to examine more specific variables such as gene expression of key enzymes involved in catecholamine biosynthesis. Phenyl ethanolamine N-methyltransferase (PNMT) is considered as the "rate limiting" enzyme for the synthesis of A [3]. Our earlier studies showed that long-term treadmill running (12 weeks) of adult rat males produced an increased of PNMT protein level in the adrenal medulla [2] and increased concentrations of A in the plasma [4]. The literature data confirm that most internal

Adresa autora: Ljubica Gavrilović, Institut za nuklearne nauke "Vinča", Laboratorija za molekularnu biologiju i endokrinologiju, Univerzitet u Beogradu, Beograd, Srbija

E-mail: gljubica@vin.bg.ac.rs

Rad primljen: 24.06.2019. Elektronska verzija objavljena: 21.08.2019.

www.tmg.org.rs

organs are asymmetric in respect to the left and right sides [5]. In our previous study we found hippocampal asymmetry in expression of catecholamine synthesizing enzyme in socially isolated rats [6]. However, asymmetry in gene expression of A biosynthetic enzymes in right and left adrenal medulla in the conditions of daily intense exercise is still unknown. This prompted us to investigate whether daily intense exercise affects adrenal asymmetry regarding the expression of A synthesizing enzyme. In this study we examined how chronic forced running (CFR) affects protein levels of PNMT as an index for sympatho-adrenomedullary activity in right and left adrenal medulla.

2. MATERIALS AND METHODS

2.1. Animals

Wistar male rats (11-week-old) were under standard laboratory conditions with water and food ad libitum and kept three to four per cage [7]. The care was taken to minimize the pain and discomfort of the animals according to the recommendations of the Ethical Committee of the Vinča Institute of Nuclear Sciences, Belgrade, Serbia, which follows the guidelines of the registered "Serbian Society for the Use of Animals in Research and Education". Animals were divided into two groups: CONTROL group (n=10) was not exposed to any treatment and CFR group (n=10) consisted of animals exposed to chronic forced running for a period of 12 weeks. Chronic forced running is achieved by the rats' daily running on the treadmill for a period of 12 weeks. The treadmill running intensity is gradually increased from week to week, from the initial 10 minutes-10m/min up to 20 minutes-20m/min at 00 incline, [8,9,10]. Animals are being exposed to treadmill training 5 days a week for 12 weeks [8]. After 12 weeks, the animals were decapitated, the adrenals excised, right and left adrenal medulla dissected, frozen separately in liquid nitrogen and stored at -70 °C until analyzed [11].

2.2. Western blot analysis

Adrenal medulla were homogenized in 0.05 M sodium phosphate buffer (pH 6.65). Antibodies used for quantification of specific proteins were as follows: for PNMT the polyclonal anti-PNMT primary antibody, rabbit (dilution 1:1000, Protos Biotech Corporation, USA) and for β -actin the rabbit polyclonal anti- β -actin (ab8227, dilution 1:5000, Abcam, USA). After washing, the membranes were incubated in the secondary anti-rabbit (dilution 1:5000,

Amersham ECLTM Western Blotting Analysis System, UK) antibody conjugated to horseradish peroxidase. Secondary antibody were then visualized by the Western blotting enhanced chemiluminescent detection system (ECL, Amersham Biosciences, UK). Membranes were exposed to ECL film (Amersham Biosciences, UK). Densitometry of protein bands on ECL film (Amersham Biosciences, UK) was performed by Image J analysis PC software. The result was expressed in arbitrary units normalized in relation to β actin, which is in accordance with protocol of Gavrilović et al. [12].

2.3. Data analysis

The data are presented as means \pm S.E.M. Differences of PNMT levels between control and CFR animals in the right and left adrenal medulla were analyzed by t-test. Statistical significance was accepted at $p < 0.05$. Correlations of PNMT levels in the right and left adrenal medulla and A levels in the plasma were analyzed by the Pearson test, using the Sigma Plot v10.0 (with SigmaStat integration).

3. RESULTS

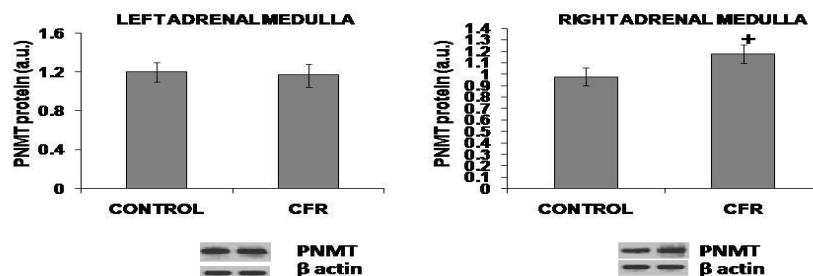
The animals exposed to CFR showed an increase of PNMT protein by 20% ($p < 0.05$, t-test, Figure 1) in the right adrenal medulla, compared with the control animals. However, we did not find changes in protein levels of PNMT in the left adrenal medulla in animals exposed to CFR. The significant positive correlation was found between the levels of PNMT in the right adrenal medulla and plasma concentration of A (Pearson $R = 0.569$; $p < 0.05$) of animals exposed to CFR.

4. DISCUSSION

In the present study we have found that the CFR treatment has increased PNMT protein levels in the right adrenal medulla. In addition, very important result in this study is a significant positive correlation between the levels of PNMT protein in the right adrenal medulla and A in the plasma of the animals exposed to CFR. Our results indicate that CFR treatment may lead to continuous accumulation of PNMT protein in the right adrenal medulla as an adaptation on applied intense physical activity. This adaptive response is necessary to maintain the A biosynthetic capacity in the adrenal medulla during periods of sustained A secretion. Our results confirm that during daily intense exercise the increased synthesis of PNMT protein only in the right adrenal medulla affects the sustained increase of A secretion.

Figure 1. Effects of chronic forced running (CFR) on phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT) protein levels in the left and right adrenal medulla

Slika 1. Efekti hroničnog prinudnog trčanja (CFR) na nivo proteina feniletanolamin-N-metiltransferaze (PNMT) u levoj i desnoj adrenalnoj meduli.



The values are means \pm S.E.M. of 10 rats. Statistical significance: $+p < 0.05$ animals exposed to chronic forced running vs. control animals (t-test). The result was expressed in arbitrary units normalized in relation to β actin.

The asymmetric increase in the protein levels of PNMT in the adrenal medulla suggests a higher impact of sympathoadrenomedullary input in the right than in the left medulla in the condition of daily intense exercise. Toth et al. [13] reported that the regulation of adrenomedullary function such as catecholamine release is under complex and multifactorial control, including both hormonal and neural regulatory processes. A significant increase in protein levels of PNMT in right adrenal medulla may confirm that the left brain hemisphere is more susceptible to intense exercise. Based on our results, it may be concluded that sympathoadrenomedullary

activity is asymmetric in the conditions of daily intense exercise. The results presented here confirm that the CFR in rats is forced exercise and it shows adaptations that are indicative of chronic stress.

Acknowledgments

This work was supported by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia, Contract No. III 41027, OI 173041 and III41022.

Conflict of interest

The authors report no conflict of interest.

REFERENCES:

- Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG and Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. *Am J Prev Med.* 2005; 28: 1-8.
- Gavrilović L, Stojiljković V, Kasapović J, Pejić S, Todorović A, Pajović SB et al. Chronic physical stress changes gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes in the adrenal medulla of adult rats. *Acta Veterinaria.* 2012; 62(2-3): 151-69.
- Kvetnansky R, Micutkova L, Rychkova N, Kubovcakova L, Mravec B, et al. quantitative evaluation of catecholamine enzymes gene expression in adrenal medulla and sympathetic ganglia of stressed rats. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1018: 356-69.
- Gavrilovic L, Mandusic V, Stojiljkovic V, Kasapovic J, Stojiljkovic S, Pajovic SB, et al. Effect of chronic forced running on gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes in stellate ganglia of rats. *Journal of Biol Regul Homeost Agents.* 2012; 26(3): 367-77.
- Wolpert L. Development of the asymmetric human. *Europ Rev.* 2005; 13: 97-103
- Spasojevic N, Stanisavljevic D, Gavrilovic L, Jovanovic P, Cucakovic A, Dronjak S. Hippocampal asymmetry in expression of catecholamine synthesizing enzyme and transporters in socially isolated rats. *Neuro Endocrinol Lett.* 2012; 33(6): 631-5.
- Gavrilovic L, Spasojevic N, Dronjak S. Subsequent stress increases gene expression of catecholamine synthetic enzymes in cardiac ventricles of chronic-stressed rats. *Endocrine.* 2010; 37: 425-9.
- Gavrilovic L, Spasojevic N, Dronjak S. Modulation of catecholamine-synthesizing enzymes in adrenal medulla and stellate ganglia by treadmill exercise of stressed rats. *Eur J Appl Physiol.* 2012; 112: 1177-82
- Tümer N, Demirel HA, Serova L, Sabban EL, Broxson CS, Powers SK: Gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes following exercise: modulation by age. *Neuroscience.* 2001; 103:703-11
- Erdem SR, Demirel HA, Broxson CS, Nankova BB, Sabban EL, Tümer N: Effect of exercise on mRNA expression of select adrenal medullary catecholamine biosynthetic enzymes. *J Appl Physiol.* 2002; 93: 463-8
- Gavrilovic L, Spasojevic N, Tanic N, Dronjak S. Chronic isolation of adult rats decreased gene expression of catecholamine biosynthetic enzymes in adrenal medulla. *Neuroendocrinol Lett.* 2008; 29: 1015-20.
- Gavrilović L, Stojiljković V, Kasapović J, Popović N, Pajović SB, Dronjak S. Treadmill exercise does not change gene expression of adrenal catecholamine biosynthetic enzymes in chronically stressed rats. *An Acad Bras Cienc.* 2013; 85(3): 999-1012
- Toth IE, Wiesel O, Toth DE, Boldogkoi Z, Halasz B, Gerendai I. Transneuronal retrograde viral labeling in the brain stem and hypothalamus is more intense from the left than from the right adrenal gland. *Microsc Res Tech.* 2008;71: 503-9.

UDK 615.2(497.11)"2016"
COBISS.SR-ID 278644492

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 2 (2019), str. 56-62.

CONSUMPTION AND PHARMACEUTICAL-TECHNOLOGICAL FORMULATIONS OF HERBAL MEDICINES IN SERBIA

POTROŠNJA I FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKE FORMULACIJE BILJNIH LEKOVA U SRBIJI

Katarina D. Jeremić, Nemanja B. Todorović, Svetlana S. Goločorbin-Kon, Nebojša M. Pavlović, Nataša P. Milošević, Neda S. Gavarić, Mladena N. Lalić-Popović

UNIVERSITY OF NOVI SAD, FACULTY OF MEDICINE NOVI SAD, DEPARTMENT OF PHARMACY, NOVI SAD, REPUBLIC OF SERBIA

Summary: Medicinal plants have an immense therapeutic potential that is not fully utilised. The poor results of clinical studies are often a consequence of bad biopharmaceutical characteristics (solubility and permeability) of herbal medicine. By developing new systems of administering medicine, it is possible to improve all three standards important for every medicine: efficiency, safety and quality. Data of consumption and characteristics of herbal medicine used in Serbia were taken from the official site of the Agency for Medicine and Remedies of Serbia. The absolute consumption of herbal medicine (given in euros) in 2016 in relation to 2006 has been increased by 1466.63%, while the relative consumption (in relation to absolute consumption of all medicine) has been increased by 811.11% in the same period. This substantial increase of the usage of herbal medicine was not followed by an increase in the presence of modern pharmaceutical dosage forms, since the observed period contained no registered herbal (or traditional) medicine formulated by the new medicine delivery system. Developing a new system for the delivery of herbal medicine, whose active ingredients has shown in vitro efficiency, could provide this efficiency when applied to humans. Registering these medications on the Serbian market would enable better quality use of such medicine in the healthcare system.

Keywords: medicinal herbs, herbal extracts, herbal medicine formulations, phytotherapy, consumption of herbal medicine

Sažetak: Lekovite biljke imaju veliki terapijski potencijal koji nije u potpunosti iskorišćen. Loši rezultati kliničkih studija često su posledica loših biofarmaceutskih karakteristika (rastvorljivosti i propusnosti) biljnih lekova. Razvijanjem novih sistema za davanje lekova moguće je poboljšati sva tri standarda važna za svaki lek: efikasnost, bezbednost i kvalitet. Podaci o potrošnji i karakteristikama biljnih lekova koji se koriste u Srbiji preuzeti su sa zvaničnog sajta Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije. Apsolutna potrošnja biljnih lekova (izražena u eurima) u 2016. godini u odnosu na 2006. godinu povećana je za 1466,63%, dok je relativna potrošnja (u odnosu na ukupnu potrošnju svih lekova) u istom periodu povećana za 811,11%. Ovo značajno povećanje upotrebe biljnih lekova nije praćeno povećanjem prisustva savremenih farmaceutskih doznih oblika, jer u posmatranom periodu nije bilo registrovanih biljnih (ili tradicionalnih) lekova formulisanih novim sistemom za dostavu lekova. Razvoj novog sistema za isporuku lekova za biljne lekove čiji aktivni sastojci imaju dokazanu in vitro efikasnost može obezbediti ovu efikasnost kada se primenjuje na ljude. Registracija ovih lekova na srpskom tržištu omogućila bi kvalitetnije korišćenje ovih lekova u zdravstvenom sistemu.

Ključne reči: lekovito bilje, biljni ekstrakti, formulacija fitopreparata, fitoterapija, konzumacija biljnih lekova

INTRODUCTION

Medicinal plants can be used in a raw state, but there are a lot of products made by their processing and they are named phytopreparations. All of them can be divided

in a few categories: cosmetics, dietary supplements (food), medical devices and medicines. According to the Serbian Drugs Law, the herbal medicine means a product which as an active ingredient contains one or more plants (in total or in parts) in a dry or

Adresa autora: Katarina D. Jeremić, Department of Pharmacy, Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad
E-mail: katarina.jeremic@mf.uns.ac.rs

Rad primljen: 12.02.2019. Elektronska verzija objavljena: 21.08.2019.

www.tmg.org.rs

fresh form or their untreated exudates; or which contains herbal preparations (got by pharmaceutical-technological treatment of herbal material) or a combination of these two categories. Except herbal medicines, in the group of medicines that contain the herbal material as active ingredient we can find traditional herbal medicines and homeopathic medicines. Magistral and galenic medicines are specific groups of medicines which can contain the herbal material as active ingredient too [1]. It is important to note that medicines which contain isolated phytomolecules do not belong to the group of herbal medicines.

Due to their complex content, the formulation of herbal medicines is very demanding from pharmaceutical-technological and posological standpoint. They often have several constituents responsible for the pharmacological effect, which, sometimes, are not fully recognized [2,3]. However, only herbal remedies prepared in accordance with the principles of rational phytotherapy have acceptable quality, which then guarantees their safety and efficiency [4]. This implies the formulation of the dosage form with precisely defined active principles and their standardization [5]. Phytopreparations that are registered as herbal medicines should meet these requirements to the fullest extent.

Common problem with preparations that as active principle contain plants or their products is a lack of evidences of efficiency. The possible reason for this is opportunity registration as non-medicines, and this only requires a safety certificate in most countries. However, there are studies that unambiguously confirm the efficacy for precisely defined indications of these group medicines. This creates the opportunity for bigger use of these drugs, and prescribing effective therapy with a reasonable level of side effects, of which patients would have the most of benefit [6,7].

In general, clinical efficacy of these medicines is less than evidenced efficacy in in-vitro conditions often due to the undesirable biopharmaceutical profile of active constituents. Poor lipid solubility and improper molecular size influence the final bioavailability, and consequently lead to reduced pharmacological efficacy. Great therapeutic potential of plants can be utilized by applying a novel drug delivery system during formulation of herbal medicines. The novel formulations have a significant advantage compared to the conventional formulations. Beside to efficacy, these systems

improve other two standards important for each medicine: safety and quality. They are good enhancers of biopharmaceuticals properties (solubility and permeability) and efficacy. They also facilitate delivering active constituents to the pharmacological target. Additionally, the novel drug delivery systems decrease toxicity, thus increasing the safety of herbal medicines. They protect from physical and chemical degradation and enhance stability [8]. Some of existing novel drug delivery systems which can be used for formulation of herbal medicines are:

Liposomes

Liposomes are created from one, several or multiple concentric bilayer membranes and hydrophilic core. They belong to the group of colloid, bearing in mind that sizes of their particles are between 0.05 and 5 μm in diameter. The main advantage of liposomes is the ability to deliver almost all groups of molecules: hydrophilic, lipophilic, macromolecules and small molecules. This can be especially important for herbal extracts containing a complex mixture of compounds [8-10].

Phytosomes

Phytosomes involve the formation of a chemical bond between the bilayer membrane component and the plant extract component. This leads to a significant increase in absorption. The difference in relation to liposomes is that the active principle here is an integral part of the membrane [11,12].

Ethosomes/Transfersomes

Ethosomes are built from phospholipids and high concentrations of ethanol (20-45 %). Beside to ethanol, transfersomes are composed of surfactants that facilitate delivery of medicines. These systems are excellent carriers in transdermal drug delivery systems (TDDS) because successfully broke barrier function of skin [8-10].

Microemulsions

Emulsions are biphasic systems in which one phase is dispersed in other phase. One phase must be water (or aqueous phase), while other one must be oily liquid (non-aqueous). Generally, we can divide emulsions by size of dispersed phase at: ordinary emulsions (0.1-100 μm), micro-emulsions or nano-emulsions (10-100 nm), and sub-micro-emulsion or lipid emulsions (100-600 nm). Micro-emulsions are thermodynamically stable and they are suitable carriers for lipophilic medicines [8-9].

Nanocapsules and Nanospheres

These novel drug delivery systems belong to a group of polymeric nanoparticles (PNPs) and they are made by biocompatible and biodegradable polymers. The nanospheres have a matrix form in which the active principle is located, and the nanocapsules are made of two separate parts: membranes and core in which the active principle is. This type of novel system is excellent in overcoming the lack of conventional dosage forms. They significantly increase the efficacy and reduce a required dose [12-14].

The aim of the study was to determine the specificity of herbal medicines present on the market of Serbia in the period from 2006 to 2016.

METHOD

Data which were used in the study were taken from the official website of Agency for Medicines and Medical Devices of Serbia. Annual reports on the Turnover and Consumption of Medicines Intended for Human Use (Chapter 7b: Natural and financial overview of the achieved turnover of herbal medicines in the Republic of Serbia, according to the Anatomical and Chemical Classification of Herbal Medicines (HATC) and the

International Unprotected Drug Name (INN)) were observed for the period from 2006 to 2016 (these reports have been available online so far) [15-25]. Data about consumption were delivered to the agency by drug manufacturers or their representatives. Marketing Authorization Holder gives data about prices of medicines whose regime for issuing is without physician's prescription.

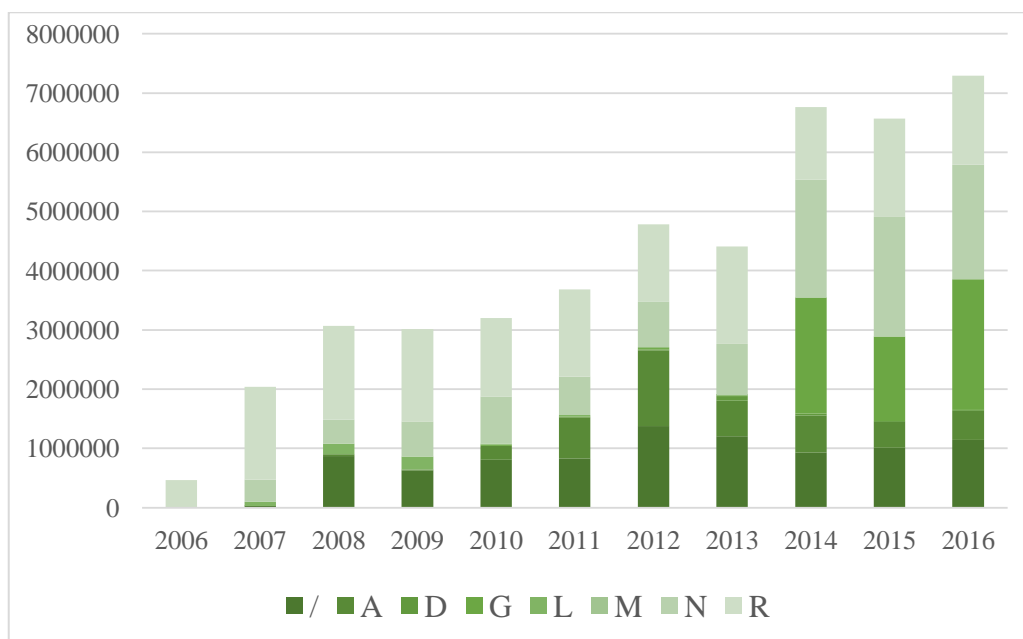
The conversion of consumption (expressed in Serbian dinars) in euros was made in accordance with the middle yearly exchange rate available on the website of the National Bank of Serbia [26].

Data analysis and graph drawing were done using the Microsoft Excel programme.

RESULTS AND DISCUSSION

Turnover of herbal and traditional medicines in 2016 compared to 2006 was increased by 15.67 times or by 1466.33 %. Medicines from HATC groups R, N, G (registered from 2014) and A were had the highest turnover. Graph 1 shows turnover of herbal and traditional medicines in the observed period.

Graph 1. Turnover expressed in euros, divided by HATC groups
Grafikon 1. Promet izražen u eurima, podeljen po HATC grupama



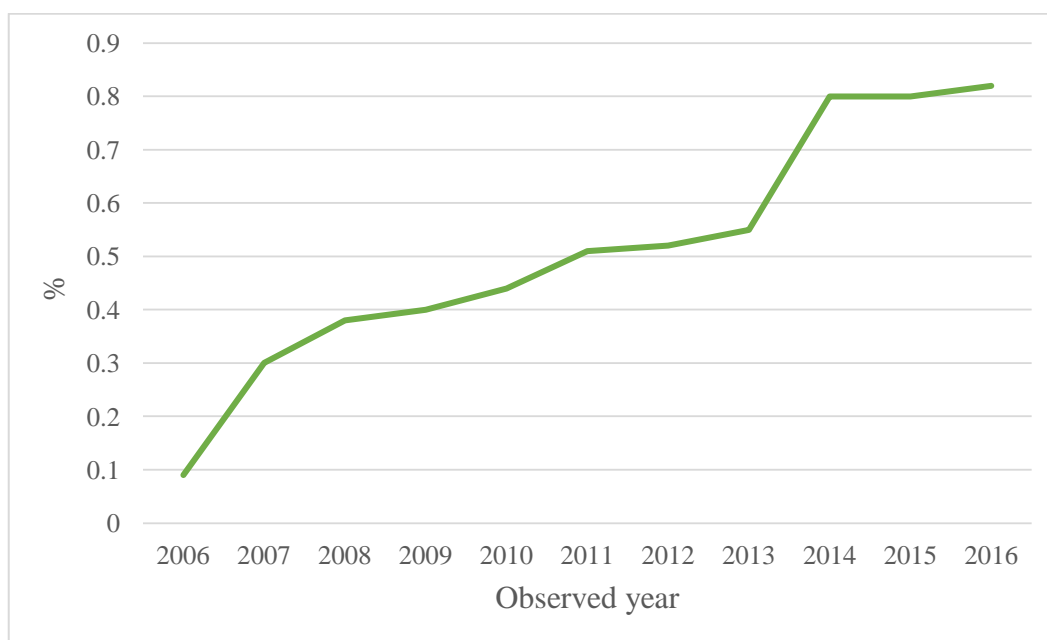
A significant percentage of medicines are not classified according to the HATC system, which points to the need for additional efficacy

studies that would facilitate the classification of this group of drugs.

Another key point is that herbal and traditional herbal medicines turnover were increased consumption share in total medicines turnover (Graph 2). The share of herbal and traditional drugs in the

consumption of all medicines increased from 0.09% (2006) to 0.82% (2016), i.e. the increase of share is by 9.11 times or by 811.11%

Graph 2. Share of herbal and traditional medicines in total consumption of medicines
Grafik 2. Udeo biljnih i tradicionalnih lekova u ukupnoj potrošnji lekova



An increased rate of use of plants for the treatment of various diseases exists in the world too. Global botanical and plant-derived drugs' market have increasing trend and it was: \$23.2 billion in 2013, \$24.4 billion in 2014 and \$25.6 billion in 2015. It is expected that it will be \$35.4 billion in 2020 and will have a compound annual growth rate of 6.6% from 2015 to 2020 [27]. It is known that about 80% of people in developing countries use plants for treatment, but there is a significant rate of use of these drugs in developed countries. Research says that more than 50% of the population of developed countries (Europe, North America) use herbal medicine at least once in their lifetime [28]. In Germany and Canada, this percentage is between 70% and 90% [29]. Such a trend does not surprise because, apart from the low rate of side effects (in short-term use), good efficacy, low cost and good compliance, herbal medicines could potentially be used for the formulation of preparations for the treatment of very serious diseases such as asthma [30], HIV infection [31] or cancer [32].

It is suggested that the reasons for the increasing trend in the use of herbal remedies may be: consumer preferences for natural and alternative therapies, dissatisfaction with conventional therapy, affinity for self-medication, low cost, belief that these drugs are more effective and less dangerous, but also the modernization of pharmaceutical forms [33]. In addition, because these drugs belong to the group of OTC products for which advertising is permitted, an increasing number and quality of advertisements lead to increased use [34].

At the same time, the increase in the use of herbal medicines in Serbia is characterized by a poor knowledge about this group of medicinal products [35]. Analyzed data of used pharmaceutical forms in the observed period are shown in graph 3. As can be seen, there is downward trend in turnover of liquid pharmaceutical dosage forms, and upward trend turnover of solid forms. Generally, liquid forms are less stable than solid and additionally solid forms are more acceptable for use in most people. Soft

capsules had the highest consumption (especially in the last observed year), and topical preparations had very low turnover. When we talk about oromucosal preparations, compressed lozenges had higher turnover, but with downward trend, the opposite of pastilles.

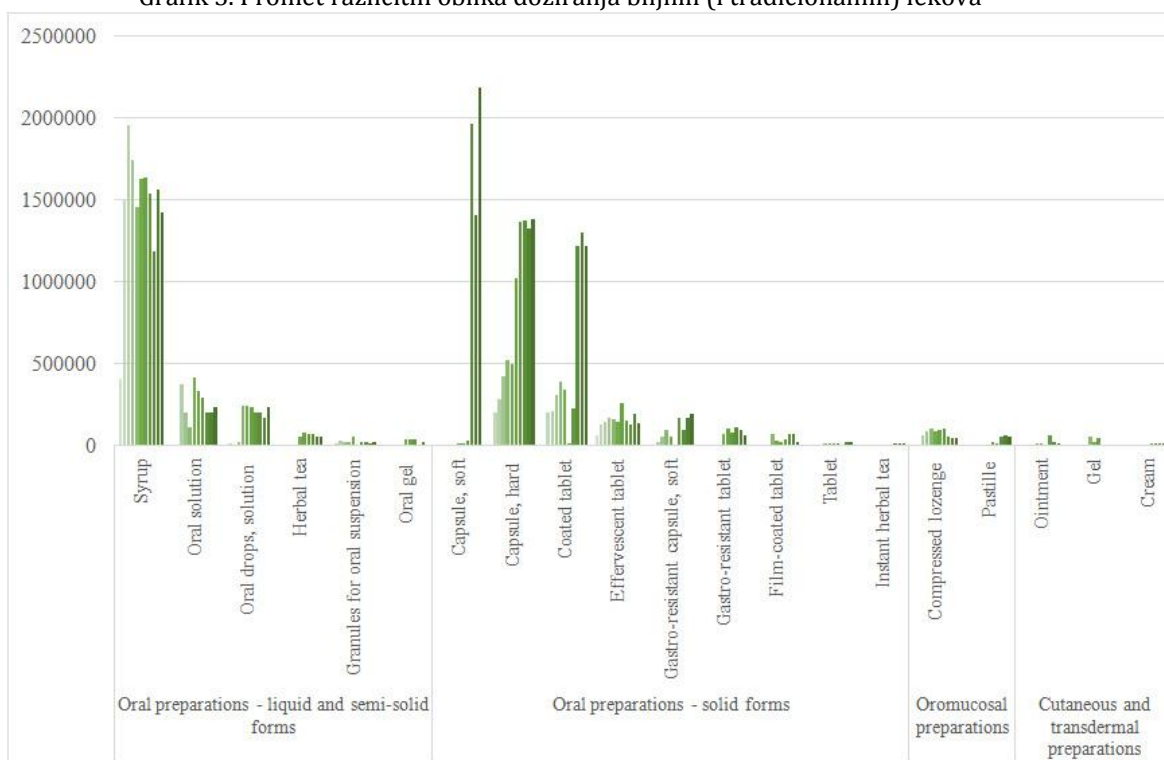
This significant increase in the use of herbal medicines was not followed by an increase in the presence of contemporary pharmaceutical dosage forms, since in the

observed period there were no registered herbal (or traditional) medicines formulated by novel drug delivery system. Definitely, we can say that modern forms of herbal medicines are not the cause of increasing their use. In other countries herbal products formulated with the help of novel drug delivery systems are not just part of the scientific researches, but they also exist in the market. Some of them are shown in Table 1.

Table 1. Existing modern forms of herbal preparations in other countries
Tabela 1. Postojeći moderni oblici biljnih preparata u drugim zemljama

NOVEL DRUG DELIVERY SYSTEM (NDDS)	ACTIVE INGREDIENT/ ACTIVE CONSTITUENT (S)	ADVANTAGE OF NDDS	REFERENCE
Nanoparticles	Ginkgo biloba extract	Improving the cerebral blood flow and metabolism	36
	Ziziphus mauritiana extract	Enhanced immunomodulatory activity of extract	37
Microspheres	Cynara scolymusextract	Controlled release	38
Liposomes	Camellia sinensis extract (As White and Green tea)	Increase the bioavailability	39
	Hibiscus sabdariffa extract		
	Aloe barbadensis extract		
	Paullinia cupana extract		
Phytosomes	Sylibum marianum extract	Improving absorption	40
	Vitis vinifera extract		
	Hawthorn extract (Crataegus spp.)		

Graph 3. Turnover of different dosage forms of herbal (and traditional) medicines
Grafik 3. Promet različitih oblika doziranja biljnih (i tradicionalnih) lekova



CONCLUSION

Improving the quality of health care implies the application of guidelines for rational pharmacotherapy and phytotherapy. This implies giving the right medication, in the right dose for the right patient, right time and right route. Following the trends of developed countries (primarily Germany), the use of herbal drugs could be even greater. If herbal medicines on the Serbian market should be formulated according to the latest scientific

REFERENCES:

- Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima. Službeni glasnik RS, 2010, br. 30 [in Serbian]. Available at: www.lat.rfzo.rs/download/zakon_lekovi-lat.pdf.
- Schulz V, Hansel R, Tyler VE. Rational phytotherapy. A physician's guide to herbal medicine. 4th edn. Springer-Verlag, Berlin. 2001.
- Kunle, Folashade O, Egharevba, Omoregie H, Ahamadu, Ochogu P. Standardization of herbal medicines-A Review. *Int J Biodiver Conser*. 2012;4(3):101-12.
- Colalto C. What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytother Res*. 2018 Mar;32(3):413-25.
- Djordjevic SM. From Medicinal Plant Raw Material to Herbal Remedies. In: *Aromatic and Medicinal Plants-Back to Nature 2017*. InTech.
- Ernst E. The efficacy of herbal medicine—an overview. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005 Aug;19(4):405-9.
- Maiti B, Nagori BP, Singh R. Recent trends in herbal drugs: a review. *Int J of Drug Res and Technol*. 2017 Apr 25;1(1).
- Saraf S. Applications of novel drug delivery system for herbal formulations. *Fitoterapia*. 2010;81(7):680-9.
- Chaturvedi M, Kumar M, Sinhal A, Saifi A. Recent development in novel drug delivery systems of herbal drugs. *Int J Green Pharm*. 2011;5(2).
- Ambwani S, Tandon R, Ambwani TK, Malik YS. Current knowledge on nanodelivery systems and their beneficial applications in enhancing the efficacy of herbal drugs. *J Exp Biol Agric Sci*. 2018 Feb 1;6(1):87-107.
- Singh B, Awasthi R, Ahmad A, Saifi A. Phytosome: most significant tool for drug delivery to enhance the therapeutic benefits of phytoconstituents. *J Drug Deliv Therap*. 2018 Jan 15;8(1):98-102.
- Patil RY, Patil SA, Chivate ND, Patil YN. Herbal Drug Nanoparticles: Advancements in Herbal Treatment. *Res J Pharm Technol*. 2018;11(1):421-6.
- Khalil NM. Phytosomes: A Novel Approach for Delivery of Herbal Constituents. 2018.
- Ramos MA, Da Silva PB, Spósito L, De Toledo LG, Bonifácio BV, Rodero CF, Dos Santos KC, Chorilli M, Bauab TM. Nanotechnology-based drug delivery systems for control of microbial biofilms: a review. *Int J Nanomedicine*. 2018;13:1179.
- *Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2006. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2007.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2007. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2008.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2008. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2009.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2009. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2010.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2010. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2011.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2011. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2012.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2012. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2013.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2013. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2014.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2014. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2015.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2015. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2016.
- Radonjić V. Promet i potrošnja gotovih lekova za humanu upotrebu u 2016. godini. Beograd: Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. 2017.
- National Bank of Serbia [Internet]. Exchange Rate Lists For a Specific Period. [cited 2018 Nov 11]. Available at: http://www.nbs.rs/export/sites/default/internet/english/scripts/kl_period.html.
- BCC Research report. Botanical and Plant-derived Drugs: Global Markets. Report Buyer. (Accessed Aug 2015). 2015. Available at: <https://www.reportbuyer.com>.
- **Gunjan M, Naing TW, Saini RS, Ahmad A, Naidu JR, Kumar I. Marketing trends & future prospects of herbal medicine in the treatment of various disease. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 2015;4(9):132-55.
- Khan MS, Ahmad I. Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects. In *New Look to Phytomedicine 2019 Jan 1* (pp. 3-13). Academic Press.
- Huntley A, Ernst E. Herbal medicines for asthma: a systematic review. *Thorax*. 2000 Nov 1;55(11):925-9.
- Bekut M, Brkić S, Kladar N, Dragović G, Gavarić N, Božin B. Potential of selected Lamiaceae plants in anti (retro) viral therapy. *Pharmacological research*. 2017 Dec 16.
- Roy A, Attre T, Bharadvaja N. Anticancer agent from medicinal plants: a review. 2017.
- Bandaranayake WM. Quality control, screening, toxicity, and regulation of herbal drugs. *Modern phytomedicine: turning medicinal plants into drugs*. 2006. pp. 25-57.

research, the effectiveness of these drugs would be even greater.

ACKNOWLEDGEMENT

This study was supported by the Grants of the Ministry of Education, Science and Technological Development of the Republic of Serbia, projects No 172058 and No 41012.

CONFLICT OF INTEREST

There is no conflict of interest.

34. Parle M, Bansal N. Herbal medicines: are they safe? 2006.
35. Samojlik I, Mijatović V, Gavarić N, Krstin S, Božin B. Consumers' attitude towards the use and safety of herbal medicines and herbal dietary supplements in Serbia. *International journal of clinical pharmacy*. 2013 Oct 1;35(5):835-40.
36. Shimada S. Composition comprising nanoparticle Ginkgo biloba extract with the effect of brain function activation IPC8 Class-AA61K914FI, USPC Class-424489; 2008.
37. Bhatia A, Shard P, and Chopra D, Mishra T: Chitosan nanoparticles as carrier of immunorestoratory plant extract: synthesis, characterization and immunorestoratory efficacy. *International journal of drug delivery* 2011; 3:381-5.
38. Gavini E, Alamanni MC, Cossu M, Giunchedi P. *J Microencapsul* 2005;22(5):487-99.
39. Liposome Herbasec® [Internet]. Liposomal encapsulated, standardized botanicals in powder form.[Cited 2018 Nov 16] Available at: https://www.in-cosmetics.com/_novadocuments/2319
40. Integrative Therapeutics [Internet]. Super milk thistle ® X. [cited 2018 Nov 16]. Available at: <https://www.integrativepro.com/Products/Gastrointestinal/Super-Milk-Thistle>

UDK 616.12-036.886:613.81
COBISS.SR-ID 278633484

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 2 (2019), str. 63-69.

UTICAJ ALKOHOLA NA SRCE

EFFECTS OF ALCOHOL ON THE HEART

Joksimović Zoran (1), Bastać Dušan (2)

(1) INTERNISTIČKA ORDINACIJA „JOKSIMOVIĆ“ BOR, (2) INTERNISTIČKA ORDINACIJA “DR.BASTAĆ” ZAJEČAR

Sažetak: Uživanje alkohola je popularan stil ponašanja u zapadnoj kulturi, dodatno podržan percepcijom da skroman unos alkohola ima kardioprotektivan učinak, odnosno da male količine konzumiranog alkohola smanjuju rizik od bolesti koronarnih arterija, dok su veće količine povezane sa češćom bolešću koronarnih arterija i većim mortalitetom. Međutim, iako se umerena količina alkohola smatra kardioprotektivnom, ovaj efekat se ne odnosi i na atrijalnu fibrilaciju (AF). Zloupotreba alkohola na kraju nedelje ili tokom praznika dovodi do tzv. „postprazničnog sindroma srca“ koji se karakteriše poremećajima srčanog ritma, posebno atrijalnom fibrilacijom i poremećajima provođenja. Alkohol je važan faktor rizika za nastanak i održavanje AF zato što direktno utiče na strukturu miokarda, doprinosi hipertenziji, gojaznosti i poremećaju disanja u snu. Uobičajeno pijenje alkohola, čak i umerenog nivoa, predisponira AF, sa povećanjem recidiva AF kod onih koji nastavljaju da piju. Dugotrajna zloupotreba alkohola je vodeći uzrok neishemijske dilatativne kardiomiopatije. Alkoholna kardiomiopatija je specifična bolest srčanog mišića poznatog uzroka koja zbog dugotrajne zloupotrebe alkohola napreduje od asimptomatskih do simptomatskih stanja sa znacima i simptomima srčane insuficijencije. Karakteriše je povećanje mase miokarda i ventrikularna dilatacija. Nivo srčane disfunkcije zavisi od stepena kardiomiopatije: kod asimptomatske alkoholne kardiomiopatije primećena je dijasolna disfunkcija, a sistolna disfunkcija je povezana sa simptomatskom kardiomiopatijom. Da bi se poboljšala funkcija srca i preživljavanje ovih pacijenata, neohodan je prekid unosa alkohola i farmakološki tretman srčane insuficijencije.

Summary: Alcohol consumption is a popular style of behaviour in Western culture, additionally supported by the perception that modest alcohol intake has cardio-protective effects, that is. small amounts of alcohol consumed lower the risk of coronary artery disease, while larger amounts are associated with more common coronary artery disease and higher mortality. However, while moderate alcohol intake is considered to be cardio-protective, this effect does not relate to atrial fibrillation (AF). Abuse of alcohol during weekends or holidays leads to the so-called “Holiday Heart Syndrome” characterised by heart rhythm disorders, especially atrial fibrillation and conduction disorders. Alcohol is an important risk factor for the development and maintenance of AF by directly influencing myocardial structure, attributing to hypertension, obesity and sleep disorders. Common drinking, even in moderate amounts, predisposes AF, with an increase of AF recurrence in those who continue to drink. Long-term alcohol abuse is the leading cause of non-ischemic dilated cardiomyopathy. Alcohol cardiomyopathy is a specific heart disease of a known cause, which, due to long-term alcohol abuse, progresses from asymptomatic to symptomatic conditions with the signs and symptoms of cardiac insufficiency. It is characterised by increase in myocardial mass and ventricular dilation. The level of cardiac dysfunction depends on the degree of cardiomyopathy: asymptomatic alcoholic cardiomyopathy exhibits the symptoms of diastolic dysfunction, while systolic dysfunction is associated with symptomatic cardiomyopathy. In order to improve cardiac function and survival rate of these patients, it is necessary to discontinue the intake of alcohol and undertake pharmacological treatment of cardiac insufficiency.

Adresa autora: Joksimović Zoran, INTERNISTIČKA ORDINACIJA „JOKSIMOVIĆ“ BOR, Srbija
E-mail: joksaza@ptt.rs
Rad primljen: 13.06.2019. Elektronska verzija objavljena: 21.08.2019.
www.tmg.org.rs

UVOD

Reč alkohol je arapskog porekla. Prema legendi, alkohol je otkrio arapski hemičar Al-Ja bir ibn Haijan (Jabir Ibn Hayyan), koji je živeo 700 godina p. n. e. U laboratoriji je napravio bezbojnu tečnost prijatnog mirisa koja je dala telu snagu i dovela ga do dobrog raspoloženja. Bio je ubeđen da je to supstancu koju dugo traži i koja donosi večnu mladost i zato joj je dao ime plemenita supstancu: alkuhl. Alkohol od davnina prati čovečanstvo. Najstarije alkoholno piće je vino koje je u svojoj dugoj istoriji korišćeno kao hrana, lek (anestetik, antidepresiv, ansiolitik) ili preventivno sredstvo (baktericid), ali prvenstveno kao poživljujuće ili omamljujuće piće [1]. U drugoj polovini 18. veka, je opisano da vino ili opijum mogu da ublaže tegobe angine pektoris. Krajem 19. veka (1873. godine) Valše (Walshe) je opisao dva pacijenta kod kojih je akutno popuštanje srca nestalo tek nakon prestanka pijenja alkohola [2]. Münzinger je 1877. opisao „Tübingensko vinsko srce“ - Tübinger Weinherz [3]. Bollinger, patolog u Minhenu, možda je prvi koji je posumnjao u moguću vezu između preterane konzumacije alkohola i iznenadne smrti kod mladih osoba, što je u to vreme alarmiralo javno mnjenje. On je 1884. godine opisao "minhensko pivsko srce" -Münchner Bierherz, tj. dilataciju i hipertrofiju komora kod uživalaca piva [4].

Prvi je alkoholnu kardiomiopatiju (AKMP) opisao Mackenzie 1902. godine nazvavši je „alkoholna bolest srca“. On je u svojim autopsijama opisao dilatirane šupljine srca i masnu degeneraciju zidova ventrikula [5]. Entitet alkoholna kardiomiopatija u medicinsku terminologiju uveo je 1964. godine britanski kardiolog Wallace Brigden [6]. U dvadesetom veku primećen je porast ateroskleroze kod povećanog unosa alkohola, što je kasnije potvrđeno brojnim retrospektivnim i prospektivnim studijama. Pored uticaja na koronarnu bolest i nastanak AKMP i sa njom povezane srčane insuficijencije, istraživanja su takođe pokazala i efekat alkohola na mnoge druge kardiovaskularne bolesti, npr. na arterijsku hipertenziju, iznenadnu smrt, moždani udar, demenciju i Raynaudov sindrom.

EPIDEMIOLOŠKA ISTRAŽIVANJA

Dosadašnja istraživanja su uočila različite veze između povećanog unosa

alkohola i koronarne bolesti srca (KBS): u vidu linearnog grafikona, grafikon u obliku slova J, ili slova U, ili veze između alkohola i KBS nisu ni primećene. Linearna veza je uočena tokom petogodišnje studije u Finskoj gde su muškarci koji nisu pili alkohol imali najnižu smrtnost zbog KBS, a porast unosa alkohola bio je povezan sa povećanjem smrtnosti zbog KBS [7]. Međutim, studija objavljena 1992. godine je pokazala smanjenje faktora rizika kod visokorizičnih pacijenata. Otkrili su da je umereno unošenje alkohola povezano sa nižim mortalitetom zbog KBS [8]. Zaključak ove studije je bio da kod muškaraca srednjih godina koji su laki do umereni uživaoci alkohola, postoji inverzna povezanost između konzumacije alkohola i smrti od koronarne bolesti srca. Ovo se može se u velikoj meri objasniti nivoom HDL holesterola, koji se povećava sa konzumiranjem alkohola. Međutim, konzumiranje alkohola se ne može preporučiti zbog poznatih štetnih efekata veće količine alkohola“.

Veza između potrošnje alkohola i preventivnog učinka na KBS u obliku slova J pokazana je američkom studijom prospektivnog istraživanja [9] i studijom praćenja lipidnog statusa ispitanika [10]. U ovom slučaju, sa niskim unosom alkohola, pronađeno je značajno početno smanjenje mortaliteta zbog KBS. Smrtnost je naglo porasla sa većim unosom alkohola. Kasnije studije su takođe pokazale krivulju odnosa između unosa alkohola i KBS u obliku slova J, tj. smanjenja mortaliteta od alkohola u proseku za 30-35% kada se konzumira jedna jedinica alkohola dnevno kod žena i jedna ili dve jedinice alkohola kod muškaraca. Uočen je porast mortaliteta od KBS sa većom konzumacijom alkohola [11-13].

Međutim, većina studija pokazuju veću učestalost KBS i iznenadne smrti i količine popijenog alkohola koja je veća od dve jedinice dnevno. Britanska Regionalna studija srca ukazuje na veću učestalost iznenadne smrti kod ispitanika koji su konzumirali više od šest jedinica alkohola dnevno [14]. Takođe, studija iz 1982. godine koja je rađena u Jugoslaviji pokazuje povezanost učestalosti iznenadne smrti sa povećanom količinom popijenog alkohola [15].

Studija iz 1977. godine pokazuje da osobe koje konzumiraju više od tri jedinice alkoholnih pića dnevno imaju veću smrtnost od KBS i 1,5 do 2 puta veću verovatnoću za razvoj arterijske hipertenzije [16].

U meta-analizi iz 2006. godine (34 studije sa više od milion ispitanika) istražena je veza između doze popijenog alkohola i ukupne smrtnosti muškaraca i žena. Di Castelnovo i kolege potvrdili su J-oblik krive odnosa tokom uzimanja alkohola i svih uzroka smrti. Najniži mortalitet, (koji je niži nego kod ljudi koji ne piju alkohol), bio je kada su ispitanici pili 6 g alkohola dnevno. Najveće smanjenje smrtnosti zbog niskog unosa alkohola bilo je u odnosu na zavisnost od alkohola za 17% za muškarce i 18% za žene. Među prihvatljivim objašnjenjima za kardiovaskularne efekte alkohola spadaju redukcija agregacije trombocita, povećanje HDL holesterola (za oko 8%) i antiinflamatorni efekti kao što su snižavanje nivoa C-reaktivnog proteina. Unošenje više od četiri jedinice alkohola dnevno kod muškaraca i više od dve kod žena je povezano sa povećanim mortalitetom koji se naglo povećava sa količinom konzumiranog alkohola [17].

Uzroci povećanja smrtnosti u slučaju ispijanja više od četiri jedinice alkohola su ciroza jetre, maligni gastrointestinalni tumori, rak dojke, alkoholna kardiomiopatija i moždani udar, kao i naprasna smrt [18]. Trećina alkoholičara, i muškaraca i žena, razvija AKMP koja spada u najčešće neishemijske dilatativne kardiomiopatije u zapadnom svetu. AKMP predstavlja najmanje jednu trećinu svih slučajeva dilatativne kardiomiopatije [19].

ETIOLOGIJA OŠTEĆENJA MIOKARDA

Oštećenje miokarda u zloupotrebi alkohola objašnjeno je sa tri mehanizma. To su direktna toksičnost alkohola, loša ishrana osoba koje prekomerno piju i dodaci alkoholnim pićima. Poznato je da i akutni i hronični unos alkohola deluje toksično na miokard. Akutna konzumacija dva žestoka alkoholna pića dovodi do smanjenja kontraktilnosti miokarda kod zdravih ispitanika. Akutna toksičnost alkohola bila je još izraženija kod alkoholičara sa AKMP [20].

Alkohol izaziva, kako akutno tako i hronično, smanjenje količine proteina u srčanom mišiću. Dovodi do patoloških promena u sintezi proteina time što remeti delovanje proteinaza i izaziva povećano stvaranja slobodnih radikala. Alkohol preko svojih metabolita, npr. acetaldehida, koji se proizvodi u jetri (razgradnjom alkohola) ima toksični i koćioni efekat na mitohondrijsku oksidativnu fosforilaciju. Takođe, oksidativna

fosforilacija je inhibirana stvaranjem etil estara masnih kiselina [21].

Što se tiče loše ishrane kao etiološkog faktora za AMKP, u početku je smatrano da je AKMP samo posledica oštećenja srca u sklopu bolesti beri - beri usled nedostatka tiamina, kako je to opisao Venckenbach 1929. godine. Danas se takvi oblici srčanih oboljenja sreću samo izuzetno i samo kod alkoholičara sa veoma lošom ishranom.

Aditivi koji se dodaju alkoholnim pićima, kao što je kobalt, mogu biti toksični za miokard. Kobalt sulfat, koji je ranije dodavan određenim vrstama piva sredinom šestdesetih godina prošlog veka, sada je zabranjen u proizvodnom procesu [18].

ALKOHOLNA KARDIOMIOPATIJA

Početak alkoholne kardiomiopatije (AMKP) je usko povezan sa količinom konzumiranog alkohola i trajanjem konzumiranja alkohola. Međutim, količina konzumiranog alkohola i trajanje loše ishrane koje dovode do asimptomatskog AKMP-a (nema kliničkih znakova srčane insuficijencije i prisustva EKG i ehokardiografske promene) ili klinički izražene AKMP (koji pazuju srčanu okinsuficijenciju i poremećaje ritma ili provođenja impulsa) nisu jasno definisani. Kao i druge kardiomiopatije, tako se i AKMP karakteristiše sistolnom i dijasolnom disfunkcijom, što dovodi do srčane insuficijencije, poremećaja ritma, i poremećaja provođenja. Većina pacijenata kojima je dijagnostikovano AKMP je uživala jedan litar vina ili odgovarajuću količinu drugog alkohola dnevno najmanje 5 godina. Srčana insuficijencija se klinički ispolji obično posle više od 10 godina zloupotrebe alkohola. Najčešće se nalazi kod muškaraca u dobi od 30 do 55 godina [22].

Kod žena je primećena povećana osetljivost miokarda na toksično dejstvo alkohola, pošto su se kod njih AKMP razvile pri manjoj dozi konzumiranog alkohola [23]. Polovina pacijenata sa cirozom jetre razvija AKMP a ciroza jetre je prisutna kod 43% pacijenata sa AKMP. Veruje se da u razvoju AKMP učestvuju i neki genetski faktori, jer je genotip polimorfizma za deleciju/deleciju (DD) angiotenzin konvertujućeg enzima prisutan u 57% pacijenata sa AKMP i samo u 7% pacijenata bez AKMP [18].

PATOLOŠKE PROMENE

Makroskopska slika i patohistološki supstrat su generalno slične kod AKMP i idiopatske dilatativne kardiomiopatije (IDKMP). Karakteristično je proširenje leve, desne, ili obe komore. Ovde se prvenstveno misli na povećanje volumena komore iako istovremeno može postojati i zadebljanje zida. Mikroskopsku sliku AKMP karakterišu strukturne promene u mitohondrijskom retikulumu miokarda

KLINIČKA SLIKA

Dispneja, ortoponeja i paroksizmalna noćna dispneja javljaju se postepeno, a samo kod retkih pacijenata simptomi se javljaju akutno. Povremeno su prisutne palpitacije ili sinkopa. Anginozne tegobe se javljaju ukoliko postoji i koronarna bolest srca.

Pri objektivnom pregledu često registrujemo niži pulsni pritisak kao posledicu periferne vazokonstrikcije. Pulsacija vrha srca (ictus cordis) pomera se ulevo i nadole. Auskultatorno može se čuti ritam galopa. Šum mitralne insuficijencije je čest. Nivo insuficijencije desnog srca je različit, ali se mogu videti nabrekle vratne vene, periferni edemi i registrovati slobodna tečnost u trbušnoj duplji (ascites).

EKG PROMENE

Nema tipičnih EKG promena. Posle ekscitativnog opijanja na EKG-u se mogu videti produžen PR interval i poremećaji ritma i srčane frekvencije, najčešće ES i atrijalna fibrilacija [22]. Kod izražene AKMP česte su promene u talasu P zbog hipertrofije leve ili desne pretkomore. Opisane su i promene ST spojnice, promene R i S zubca, inverzija T talasa i EKG slika koja odgovara izgledu promena u hipertrofiji leve komore. Česti su i levi prednji fascikularni hemiblok i blok leve ili desne grane Hisovog snopa. [24]

EHOKARDIOGRAFIJA

Kod polovine asimptomatskih alkoholičara kod kojih je sistolna funkcija očuvana, uočena je asimetrična hipertrofija leve komore sa najvećim zadebljanjem međukomorskog septuma ili zadnjeg zida i povećanom masom leve komore [25, 26]. Kod alkoholičara su takođe, kao kao početnu promenu uočili poremećenu dijastolnu

funkciju i dilataciju leve komore pre nego što se pojavi smanjena ejekciona frakcija. Trajanje i količina uživanog alkohola je u obrnutoj srazmeri sa nivoom ejekcione frakcije [23].

POSTAVLJANJE DIJAGNOZE

Dijagnoza AKMP se zasniva na anamnestičkom podatku o dugotrajnom redovnom prekomernom korišćenju alkohola, kliničkom nalazu srčane insuficijencije, elektrokardiogramu, radiografiji pluća i srca i ehokardiografiji. Za endomiokardijalnu biopsiju se odlučujemo samo izuzetno kada pokušamo etiološki odrediti uzrok početno neotkrivene dilatativne kardiomiopatije. Dijagnoza je potvrđena i laboratorijskim pokazateljima zloupotrebe alkohola, kao što su povećan MCV, bicitopenija, povišena gama-GT i inverzija albumina/globulina. Enzimi srčane ili hepatalne insuficijencije kod AKMP nisu obavezno povišeni.

POREMEĆAJI SRČANOG RITMA I PROVOĐENJA I POSTPRAZNIČNI SINDROM SRCA

Godine 1978. Philip Ettinger i koautori su skovali termin koji se može prevesti kao pospraznični sindrom srca (eng. Holiday Heart Syndrome-HHS). Početno prepoznavanje ovog sindroma rezultat je njihove studije koja je analizirala 32 odvojene disritmičke epizode kod 24 hospitalizovana pacijenta. Ovi pacijenti su redovno mnogo konzumirali alkohol, a osim toga provodili su vikend ili odmor ekscitativno pijući neposredno pre hospitalizacije. U njihovoj seriji, najčešći poremećaji srčanog ritma su supraventrikularne tahiaritmije, supraventrikularne i ventrikularne ekstrasistole i atrijalna fibrilacija. Obično je brzo došlo do spontanog oporavka tokom kasnije apstinencije od alkohola. [27] Ređe su opisivani poremećaji sprovođenja impulsa u vidu srčanih blokova mada su opisani i slučajevi kompletnog atrioventrikularnog bloka koji su bili uzrokovani teškom alkoholisanošću a koji su se povukli posle perioda apstinencije. [28]

Aritmije su češće u osoba koje piju veće količine alkoholnih pića u kratkom vremenu, npr. vikendom, tokom praznika ili tokom raspusta, (otuda i termin HHS). Sindrom je definisan kao akutni poremećaj ritma ili poremećaj sprovođenja kod pacijenata bez AKMP, koji se izgube bez posledica samo prekidanjem unošenja alkohola. Najverovatnije, pojava poremećaja ritma ili

provođenja u postprazničnom sindromu je posledica akutne toksičnosti alkohola, koja se često spaja sa predkliničkom srčanom disfunkcijom u zloupotrebi alkohola. U jednoj od analiza, novoformirane atrijalne fibrilacije, alkohol je bio uzrok atrijalne fibrilacije kod dve trećine od 40 pacijenata mlađih od 65 godina [29]. Nakon zloupotrebe alkohola, poremećaji ritma i poremećaji u provođenju su češći kod pacijenata sa AKMP nego kod pacijenata koji nemaju izražene morfološke promene u infarktu miokarda. Alkohol dovodi do disregulacije vegetativnog nervnog sistema povećavajući aktivnost simpatičkog nervnog sistema (SNS), sa efektima koji uključuju povećano oslobađanje kalcijuma u miocitima iz sarkoplazmatskog retikuluma. Rizik od atrijalne fibrilacije ostaje i u periodu "mamurluka" i/ili fazi povlačenja, što odgovara povećanom simpatičkom tonusu [30]. Osim toga aktivira se i parasimpatički nervni sistem (PNS), sa povećanim intermitentnim tonusom vagusa, za koji se pokazalo da skraćuje refraktorni period pretkomora i precipitira atrijalne fibrilacije. Hipomagnezija i hipokalemija, koje su često prisutne u hroničnih alkoholičara, mogu biti važan faktor okidanja u nastanku aritmija. Nekoliko studija potvrdilo je veću učestalost iznenadne smrti kod pacijenata posle zloupotrebe alkohola najverovatnije usled tahikardije koja prelazi u ventrikularnu fibrilaciju [18]. Čak i skromni unos alkohola može se identifikovati kao okidač kod nekih pacijenata sa paroksizmom atrijalnom fibrilacijom [31, 32]. Iako je manje proučeno, ipak treba napomenuti da druge supstance povezane sa konzumiranjem alkohola svakako mogu doprineti nastanku poremećajima srčanog ritma. Pojedini izveštaji ukazuju da rekreativna upotreba marihuane može imati dodatne štetne efekte na srčani ritam [33].

LEČENJE I PROGNOZA

Prestanak uzimanja alkohola je osnova za lečenje AKMP-om, nakon čega sledi dodavanje terapije za srčanu insuficijenciju prema funkcionalnoj klasi srčane insuficijencije (prema NIHA) - ACE inhibitor, beta blokator, diuretik, antagonist aldosterona i ako je potrebno, digoksin [32]. Čak i samo smanjenje količine konzumiranog alkohola takođe daje predvidljivo povoljniji ishod. Kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom koja kraće traje, prognoza bolesti je povoljnija. Kod

polovine pacijenata sa AKMP je ehokardiografski pokazana normalizaciju ejeckione frakcije leve komore i smanjenje end-dijastolnog volumena komore već posle 6 meseci apstinencije od alkohola [34]. Sa druge strane, kod pacijenata kod kojih nije došlo do poboljšanja, zaključeno je da su promene u toku bolesti od određenog tačke dalje nepovratne zbog fibroze i strukturnih miokardijalnih promena [35]. Prognoza AKMP kod pacijenata koji nisu pili alkohol bila je bolja nego kod pacijenata sa idiopatskom dilatativnom kardiomiopatijom (IDKMP) (godišnje preživljavanje je bilo 100% u odnosu na 89%, petogodišnje 81% naspram 48% i desetogodišnje 81% prema 30%). Međutim, prognoza AKMP je bila znatno slabija u odnosu na IDKMP kod pacijenata koji su nastavili da konzumiraju alkohol. Preživljavanje od sedam godina u AKMP od 27% u poređenju sa 53% u IDKMP [36].

Tiamin se u tretmanu AKMP koristi pre svega kod pacijenata sa cirozom i kod potranjenih osoba.

Za hroničnu antikoagulantnu terapiju se retko odlučujemo, uglavnom kod sigurnih apstinenata. Kod ostalih smo sa antikoagulantnom terapijom oprezniji zbog slabog učešća pacijenata i povećanja verovatnoće krvarenja i povreda.

Postpraznični sindrom srca i simptomi akutne toksičnosti alkoholisanosti generalno se spontano rešavaju, a vođenje je uglavnom podržavajuće (tj. intravenska hidratacija i korekcija poremećaja elektrolita). Praćenje aritmije i EKG monitoring su dovoljni kod mnogih pacijenata. Kod pacijenata sa atrijalnim tahiaritmijama i brzom ventrikularnom reakcijom (npr. atrijalna fibrilacija ili flater), važna je kontrola ventrikularne frekvencije. U tom smislu je primena beta-blokatora ili nondihidropiridinskih blokatora kalcijumskih kanala odgovarajuća terapija. Digoksin je opcija treće linije; hronična terapija ovim lekom je retko potrebna. Bolesnike koji su hemodinamski nestabilni treba lečiti kardioverzijom. Iako većina (> 90%) slučajeva alkoholne atrijalne fibrilacije nestane sama po sebi posle apstinencije, oko 20% - 30% će se vratiti u roku od 12 meseci [37]. Pokazalo se da je umerena do teška konzumacija alkohola najjači faktor rizika za progresiju od paroksizmalne atrijalne fibrilacije do perzistentne fibrilacije atrijuma [38]. Iako je dugoročna antikoagulacija indikovana za

pacijente sa paroksizmalnom, perzistentnom ili trajnom atrijskom fibrilacijom, treba biti oprezan sa antikoagulantnom terapijom kod pacijenata kod kojih možemo očekivati ponovljene abuzuse alkohola, posebno ako postoje podaci o mogućim traumama.

MOŽEMO LI GOVORITI O BEZBEDNOM UŽIVANJU ALKOHOLA?

Prema navedenim istraživanjima najniža smrtnost je kada se konzumira 6 g alkohola dnevno, tj. jedna jedinica alkohola svaki drugi dan (jedna jedinica alkohola je oko 10 do 15 grama etanola, koji se nalazi u čaši vina ili 3 dcl piva ili jednom žestokom alkoholnom piću). Više istraživanja je pokazalo veću toleranciju na alkohol kod muškaraca nego kod žena, tako da je najmanja smrtnost kod žena koje piju 4 g alkohola dnevno, a kod muškaraca sa 6 do 7 g alkohola dnevno [17]. Razliku između polova takođe uzimaju u obzir preporuke o bezbednom konzumiranju alkohola - što se nikako ne može izjednačiti sa "idealnim" uživanjem alkohola. Ove preporuke savetuju da se ne pije više od dve jedinice alkohola dnevno za muškarce, i ne više od jedne jedinice alkohola dnevno za žene [19]. Za neke grupe ljudi ne možemo govoriti čak ni o bezbednoj količini konzumiranog alkohola, jer alkohol pored somatskih bolesti

ili stanja koje već imaju uzrokuje i zavisnost sa svim psihosocijalnim posledicama. Iz tog razloga, ne preporučuje se uživanje alkohola trudnicama, bivšim alkoholičarima ili osobama sa porodičnom sklonošću ka alkoholizmu, pacijentima koji su imali hemoragijski moždani udar i pacijentima sa oboljenjem jetre ili pankreasa. Bez obzira na podatke o smanjenju smrtnosti usled kardiovaskularnih bolesti, kada se konzumira mala količina alkohola, uživanje alkohola se ne može preporučiti kao deo prevencije ili lečenja pacijenta. Konzumiranje alkohola može biti samo deo razgovora o riziku za nastanak kardiovaskularnih bolesti između pacijenta i lekara. A konačni savet pacijentima bi bio: ako ne pijete, nemojte ni počinjati iz zdravstvenih razloga, a ako već pijete činite to umereno.

ZAKLJUČAK

Osnova za lečenje svih kardiovaskularnih posledica alkoholizma je uzdržavanje od alkohola. Apstinencija poboljšava prognozu poremećaja ritma srca i provođenja impulsa kao i AKMP-a, kako u vezi srčane insuficijencije tako i iznenadne smrti. Dodatni terapijski tretman, zavisno od nastalih promena i kliničkog stanja pacijenti treba da dobiju prema aktuelnim preporukama.

LITERATURA:

- Zvonka Zupanič - Slavec Alkoholizem kot družbeni in zdravstveni problem od starih civilizacij do danes MED RAZGL 2010; 49: 325-332.
- Walshe, W. H. (1873). Diseases of the Heart and Great Vessels, fourth edition. London: Smith, Elder and Co.
- Münzinger Das Tübinger Herz. Ein Beitrag zur Lehre von der Überanstrengung des Herzens. Dtsch Arch f klin Med 1877;19:449.
- Bollinger O. Über die häufigkeit und ursachen der idiopathischen herzhyertrophie in munchen. Deutsch Med Wchnschr. 1884:180e1.
- Mackenzie W. The study of the pulse, arterial, venous, and hepatic, and of the movements of the heart.1902;XXXIX(11):648-649.
- Brigden W, Robinson J. Alcoholic heart disease. Brit Med J. 1964;2:1283-1289.
- Suhonen O, Aromaa A, Reunanen A, et al. Alcohol consumption and sudden coronary death in middle-aged Finnish men. Acta Med Scan 1987;221:335-41.
- Suh I, Shaten BJ, Culter JA, et al. For the Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Alcohol use and mortality from coronary heart disease: the role of high-density lipoprotein cholesterol. Ann Intern Med 1992; 116:881-887.
- Boffetta P, Garfinkel L. Alcohol drinking and mortality among men enrolled in a American Cancer Society Prospective Study. Epidemiology 1990;1: 342-8.
- Criqui MH, Cowan LD, Tyroler HA, et al. Lipoproteins as mediators for the effects of alcohol consumption and cigarette smoking on cardiovascular mortality: results from the lipid research Clinics Follow-up Study. Am J Epidemiol 1987; 126: 629-37.
- Camargo CA, Stampfer MJ, Glynn RJ, et al. Moderate alcohol consumption and risk for angina pectoris or myocardial infarction in U. S. male physician. Ann Intern Med 1997;126: 372-5.
- Wells S, Broad J, Jackson R. Alcohol consumption and its contribution to the burden of coronary heart disease in middle-aged and older New Zealanders: a population-based case-control study. N Z Med J 2004;117:U793.
- Mukamal KJ, Girota S, Mittleman MA. Alcohol consumption, atherosclerotic progression and prognosis among patients with coronary artery bypass grafts. Am Heart J 2006;151:368-72.
- Wannamethee G, Shaper AG. Alcohol and sudden cardiac death. Br Heart J 1992;68:443-8.
- Kozarevic D, Demirovic J, Gordon T, Kaelber CT, McGee D, Zukel WJ. Drinking habits and coronary heart disease: the Yugoslavia cardiovascular disease study. Am J Epidemiol. 1982;116(5):748-58.
- Klatsky AL, Friedman GD, Siegelaub AB, et al. Alcohol consumption and blood pressure. Kaiser-Permanente Multiphasic Health Examination data. N Engl J Med. 1977;296(21):1194-200.
- Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bergnardi V, et al. Alcohol dosing and total mortality in men and women. Arch Intern Med 2006; 166: 2437-45.

18. Letonja M. Alkohol in obolenja srca Medicinski razgledi 2008; 47: 239-244
19. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandes-sola J, et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. JAMA 1995; 274:149-54.
20. Delgado CE, Fortuin NJ, Ross RS. Acute effects of low doses of alcohol on left ventricular function by echocardiography. Circulation 1975; 51:535-40.
21. Preedy VR, Atkinson LM, Richardson PJ, et al. Mechanisms of ethanol-induced cardiac damage. Br Heart J 1993;69: 197-200.
22. Piano MR. Alcoholic cardiomyopathy: incidence, clinical characteristic, and pathophysiology. Chest 2002; 121:1638-50.
23. Urbano-Marquez A, Estruch R, Fernandes-sola J, et al. The greater risk of alcoholic cardiomyopathy and myopathy in women compared with men. JAMA 1995; 274: 149-54.
24. Bashour TT, Fahdul H, Cheng OT. Electrocardiographic abnormalities in alcoholic cardiomyopathy. Chest 1975;68: 24-7.
25. Mathews E, Gardin JM, Henry WL. Echocardiographic abnormalities in chronic alcoholics with and without overt congestive heart failure. Am J Cardiol 1981;47: 570-8.
26. Lazarević AM, Nakatani S, Nešković AN, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1599-1606.
27. Ettinger PO, Wu CF, De La Cruz C Jr, Weisse AB, Ahmed SS, Regan TJ. Arrhythmias and the "holiday heart": alcohol-associated cardiac rhythm disorders. Am Heart J. 1978;95(5):555-62.
28. Letonja M, Petrović D. Complete atrioventricular block induced by alcohol abuse. PACE 2003; 26: 2192-3.
29. Lowenstein SR, Gabow PA, Cramer J et. al. The role of alcohol in new-onset atrial fibrillation. Arch Intern Med 1983; 143: 1882-5
30. Laposata EA, Lange LG. Presence of nonoxidative ethanol metabolism in human organs commonly damaged by ethanol abuse. Science. 1986;231 :497-9.
31. Voskoboinik A, Prabhu S, Ling LH, Kalman JM, Kistler PM. Alcohol and atrial fibrillation: a sobering review. J Am Coll Cardiol. 2016;68 (23):2567-76.
32. Katalin G; Vegard M; Lars E et al. Does Moderate Drinking Increase the Risk of Atrial Fibrillation? The Norwegian HUNT (Nord-Trøndelag Health) Study Journal of the American Heart Association 2017;6:e007094. DOI: 10.1161/JAHA.117.007094.)
33. Kosior DA, Filipiak KJ, Stolarz P, Opolski G. Paroxysmal atrial fibrillation following marijuana intoxication: a two-case report of possible association. Int J Cardiol. 2001;78(2):183-4.
34. Masani F, Kato H, Sasagava Y. An Echocardiographic study of alcoholic cardiomyopathy after total abstinence. J Cardiol 1990; 20: 627.
35. Teragaki M, Takeuchi K, Takeda T. Clinical and history features of alcohol drinkers with congestive heart failure. Am Heart J 1993; 125: 808-17.
36. Fauchier L, Babuty D, Poret P, et al. Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy. Eur Heart J 2000; 21: 306-14.
37. Krishnamoorthy S, Lip GY, Lane DA. Alcohol and illicit drug use as precipitants of atrial fibrillation in young adults: a case series and literature review. Am J Med. 2009;122 (9):851-6.
38. Overvad TF, Rasmussen LH, Skjoth F, et al. Alcohol intake and prognosis of atrial fibrillation. Heart. 2013;99(15):1093-9.

UDK 616.511
COBISS.SR-ID 278636044

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 2 (2019), str. 70-75.

ERITEMA NODOZUM U PEDIJATRIJI - PRIKAZ SLUČAJA**ERYTHEMA NODOSUM IN PEDIATRICS - CASE REPORT***Tanja Rožek Mitrović, Vesna Petrović, Danilo Višnjevac*

DOM ZDRAVLJA "MILORAD MIKA PAVLOVIĆ", INĐIJA

Sažetak: Uvod: Eritema nodosum je upala potkožnog tkiva i javlja se kao reakcija preosetljivosti na neke infekcije, inflamatorne bolesti, malignitet, lekove ili može biti idiopatska bolest, a praćena pretibijalnim bolnim eritematiznim nodusima. Značaj eritema nodosuma je diferenciranje etiološkog faktora i pravovremena etiološka terapija. Prikaz slučaja: prikazan je slučaj devojke uzrasta 17 godina, koja se razbolela sa znacima akutne respiratorne infekcije (Ebstein Barr virus), mesec i po dana pre pojave prvih znakova eritema nodozuma. U toku akutne infekcije imala je i digestivne tegobe u vidu prolivastih stolica, a u laboratorijskim analizama nađene su povišene vrednosti reaktanata akutne faze i transaminaza uz pad vrednosti trombocita koji su se vratili na normalne vrednosti u roku od 4 dana. Na primenjenu antibiotsku i probiotsku terapiju dolazi do regresije svih simptoma. Dve nedelje posle nastaje eritemomakulozni osip u predelu podkolenica koji se ne povlači na primenu peroralnih antihistaminika i lokalnih kortikosteroida već progredira u nodularne lezije. Pojavile su se tipične eritematozno nodularne promene na podkolenicama i eritematozne promene na gornjim ekstremitetima. Zbog značaja trigger faktora upućena je na viši zdravstveni nivo. Daljom dijagnostičkom obradom isključena je tuberkuloza, malignitet, inflamatorne bolesti creva te se donosi zaključak da je najverovatniji trigger factor akutna infekcija Epstein Barr virus koja je predhodila. Zaključak: dijagnostička obrada kod eritema nodosuma treba da bude sveobuhvatna zbog mogućnosti dijagnostikovanja maligniteta, tuberkuloze, sarkoidoze, inflamatorne bolesti creva koji zahtevaju odgovarajući terapijski pristup.

Cljučne reči: eritema nodosum, Epstein Bar virus, prikaz slučaja u pedijatriji

Summary: Introduction: Erythema nodosum is an inflammatory condition of the subcutaneous tissue, manifesting as a reaction to infection hypersensitivity, other inflammatory conditions, malignancy, medication, or as an idiopathic disease, followed by pretibial, painful erythematous nodules. The importance of erythema nodosum lies in differentiating its etiological factor and administering timely etiological therapy. Case report: we present the case of a 17-year-old girl, with signs of an acute respiratory infection (the Epstein-Barr virus), a month and a half before the first symptoms of erythema nodosum. During this acute infection she exhibited digestion issues through diarrhea, while laboratory analysis found increased values of acute phase reactants and transaminases, with decreased thrombocyte levels which were restored to normal values within 4 days. Antibiotic and probiotic therapy then caused a regression of all symptoms. Two weeks later an erythematous rash on the shins appeared, which did not regress at the use of oral antihistamines and local corticosteroids, but instead progressed into painful nodular lesions. Typical erythematous nodular changes appeared on the shins, along with erythematous changes on the upper extremities. Due to the importance of trigger factors, she was directed to a higher level of healthcare. Through further diagnostic treatment tuberculosis, malignancy, inflammatory bowel diseases were excluded, drawing the conclusion that the most likely trigger factor would be the EBV infection. Conclusion: diagnostic treatment of erythema nodosum should be comprehensive, due to the possibility of diagnosing malignancy, tuberculosis, sarcoidosis, inflammatory bowel diseases which require appropriate therapy.

Key words: erythema nodosum, Epstein Bar virus, case report in pediatrics

UVOD

Eritema nodozum je najčešći klinički oblik panikulitisa, upala potkožnog masnog

tkiva, koji se pojavljuje kao eritematozno bolno zaobljeni duboki nodus, obično 1-6 cm u prečniku, uglavnom lokalizovanim na ekstenzornim stranama donjih ekstremiteta. Predstavlja reakciju preosetljivosti na neke

Adresa autora: Tanja Rožek Mitrović, Dom zdravlja "Milorad Mika Pavlović", ul. Srpskokrkvana 5, Indija
E-mail: rozekt@gmail.com

Rad primljen: 18.06.2019. Elektronska verzija objavljena: 21.08.2019.
www.tmg.org.rs

infekcije, inflamatorne bolesti, lekove ili može biti idiopatska bolest. Eritema nodozum se gotovo uvek nalazi simetrično na prednjoj površini donjih ekstremiteta, ali se može proširiti i na trup, ruke i vrat. Ove lezije nemaju tendenciju nekroze i spontano nestaju u roku od 2 do 8 nedelja bez ožiljaka. Može biti praćeno sistemskim simptomima kao što su groznica, slabost i artralgijska. [1-4].

Eritema nodozum može biti idiopatska bolest, bez očigledne etiologije do 55% slučajeva, ali može biti povezana i sa brojnim drugim bolestima. Najčešći uzročnik EN su bakterijske infekcije kao npr. streptokokni faringitis, posebno kod dece (do 48%) [5]. Ostali bakterijski uzroci su tuberkuloza, Yersinija enterocolitika, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Campylobacter, bolest mačjeg ocreba, Brucellosis i dr. Od virusnih uzročnika to su: HIV, Epstein Barr virus, herpes simplex virus, hepatitis B i C, gljivični uzročnici: Coccidioidomycosis, Histoplasmosis; neke parazitske infekcije [6]. Eritema nodozum je nekad prva manifestacija inflamatorne bolesti creva, sarkoidoze (11-25%), ili spondiloartropatije. Najčešći je dermatološki simptom kod pacijenata sa upalnom bolesti digestivnog trakta koja se javlja u 4-15% slučajeva Crohnove bolesti i kod 3-10% slučajeva Ulceroznog kolitisa. [7, 8]. Može biti povezan sa limfomima, leukemijom, drugim malignim bolestima ili čak i sa trudnoćom [9, 10]. Visoka incidenca eritema nodozuma kod žena ukazuje na to da je ona povezana sa polnim hormonima, što je potvrđeno češćom pojavom tokom trudnoće (4-5%) i upotrebom oralnih kontraceptivnih pilula [1]. Lekovi, uključujući i neke antibiotike (sulfonamidi, amoksicilin), mogu biti povezani sa eritema nodozumom (3-15%). Postoje zapisi da eritema nodozum, posebno rekurentni oblik sa povišenim markerima upale, može biti jedina manifestacija vaskulitisa. Na primer, učestalost lezije kože karakterističnih za eritema nodozum, kod Behçet bolesti je oko 50%, dok je kod Takayasu arteritisa 6-19% [1, 11-13].

Može se pojaviti u svim starosnim grupama, ali se obično javlja između 25 i 40 godine života. Smatra se da je povećana učestalost u prvoj polovini kalendarske godine povezana sa češćom etiologijom streptokokne infekcije za ovo doba godine. [14]

Učestalost eritema nodozuma je 1-5/100 000 osoba, a skoro polovina slučajeva navodi se da je idiopatska, što ukazuje da je moguće da je u dva slučaja sekundarna

posledica sistemskog stanja ili lekova. [15] Prevalenca eritema nodozuma u Engleskoj je 2,4/10000 godišnje, sa polnom razlikom, 3-5 puta češće kod žena. [4] U pedijatrijskoj populaciji nema polne predominacije.

Eritema nodozum nastaje kao rezultat nespecifične kožne reakcije na različite antigene, imunološki posredovan. Postoje dokazi da se radi o IV tipu reakcije preosetljivosti na antigene, gde dolazi do taloženja imunog kompleksa u venulama potkožnog masnog tkiva, proizvodnje slobodnih kiseoničkih radikala, formiranja TNF-alfa i granuloma. [6]

Klinička slika eritema nodozuma je karakteristična, bez obzira na uzrok. Počinje prodromalnom fazom od 3 do 6 dana, sa simptomima groznice, slabosti, malaksalosti, a može se javiti i artralgijska i/ili abdominalni bol. U roku od dan-dva dolazi sledeća faza sa pojavom eritematoznih makula i nodula od 2 do 6 cm. Tokom prve nedelje lezije postaju napete, tvrde i bolne. Pojedinačne lezije traju otprilike 2 nedelje, uz pojavu novih lezija narednih 3-6 nedelja (favorizovano ako pacijent ne miruje). Bilateralna hilarna limfadenopatija povezana je sa sarkoidozom, dok se unilateralne promene mogu pojaviti kod infekcija i malignosti. Artralgijska se javlja kod više od 50% pacijenata. Regresivna faza nastaje nakon nekoliko nedelja i ozdravljenje je spontano, može se ubrzati mirovanjem ili simptomatskom terapijom.

Diferencijalnu dijagnozu čini: akutna urtikarija, erisipel, eritem induratum (nodularni vaskulitis), celulitis, ujed insekata, sarkoidoza, periarteritis nodosa, tromboflebitis, gljivične infekcije kože. Eritema nodosum se lako prepoznaje klinički, mada druge subkutane lezije, posebno nodularni vaskulitis i Schönlein-Henoch purpura, moraju biti isključene patohistološkom obradom, posebno u slučajevima atipične prezentacije ili dugotrajnosti. [16]

Laboratorijske obradu čini: sedimentacija eritrocita, CRP, fibrinogen, KKS, ASTO. Mikrobiološki nalazi, bris grla, deo je početne obrade kako bi se isključila beta-hemolitičku streptokoknu infekciju grupe A. Dalja dijagnostika uključuje: koprokultura, OKS, fekalni kalprotektin (IBC), hemokultura prema preliminarnim indikacijama i nalazima, serologija na viruse, PPD. RTG grudnog koša kao deo početne obrade kako bi se isključila sarkoidoza i tuberkuloza i našla hilarna adenopatija, kao i UZ abdomena. Biopsija kože se radi u atipičnim slučajevima.

Kod većine pacijenata, eritema nodozum je samoograničavajuća bolest i zahteva samo simptomatsko lečenje. Etiološki tretman je od suštinske važnosti u nekim slučajevima. Preporučuju se NSAIL (npr. ibuprofen, naproksen, indometacin, acetil salicilna kiselina). Kortikosteroidi su efikasni, ali retko potrebni u samoograničavajućim tipu. Ponavljanje eritema nodozuma nakon prekida terapije je uobičajeno. Kalijum jodid može da ublaži osetljivost, artralgiiju i temperaturu. [21] Kolhicin (1 to 2 mg/day) je korišćen u nekoliko refraktornih slučajeva sa dobrim rezultatima. Akcenat je da neki od lekova koji se koriste za lečenje eritema nodozuma mogu biti i retki uzroci eriteme nodozuma kod osoba sa preosetljivošću na lekove. [17,18]

Kod pacijenata sa nodozom eritemom, prognoza je odlična. Kod većine pacijenata nodozni eritem nestaje bez neželjenih reakcija ili ožiljaka.

CILJ RADA: prikazati pacijenta sa retkim tipom eritema nodozuma, ukazati na značaj diferencijalne dijagnoze i raznolikost etiologije i mogućnosti okidača drugih težih bolesti.

METOD RADA: analizirani su podaci iz medicinske dokumentacije.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo devojkicu uzrasta 17 godina, koja se razbolela tokom zime. Dolazi sa anamneznim podacima: slabost, malaksalost, čeona glavobolja, zapuštenost nosa, gušobolja, bol u trbuhu, jedna prolivasta stolica. Kliničkim pregledom utvđuje se da je pacijentkinja bleđa, adinamična, urednih vitalnih parametara, hiperemija tonsila, postoperativni ožiljak u

predelu desnog ingvinuma (imala je operaciju apendiksa 5 meseci pre pregleda), ostali pedijatrijski nalaz neupadljiv. Rađena je laboratorijska analiza: CRP 24 mg/l, Le 19,4 G/l (neut 55,8%, ly 31,1%, mon 8,1%, eoz 0,2%, baz 1,2%) (aps.br.neut 10,8 G/l, aps.br.ly 6,0), Er 5,09 T/l, Hgb 131 g/l, Hct 0,41, Tr 306 G/l; biohemijski nalaz krvi: šuk 5,68 mmol/l, ALT 81 U/l (r.v. ≤45), AST 75 U/l (r.v. ≤35), ser Fe 2,6 μmol/l; biohemijski nalaz urina uredan. Sutradan se pojavljuje povišena temperatura 38,8C, pogoršanja kliničkih simptoma: gušobolja, glavobolja, bol u trbuhu, 4-5 prolivastih stolica dnevno i uz patološke nalaze laboratorije u terapiju se uključuje peroralni antibiotik cefiksime, probiotski preparat, lozenge. Zbog povišenih vrednosti transaminaza rađen je UZ abdomena koji je bio uredan. Na kontrolnom pregledu za 6 dana pacijentkinja afebrilna, i dalje gušobolja, pojava afti u usnoj duplji, prolivaste stolice i dalje. U terapiju se uključuje diosmektit, traži se analiza koprokultura, kontrolna KKS i biohemijski nalaz krvi. Devetog dana bolesti a sedmog dana pod antibiotskom terapijom nalazi laboratorije: CRP <6mg/l, Le 8,7 G/l (neut 34,7%, ly 52,9%), nalazi crvene loze bo, Tr 75 G/l; ALT 44 U/l, AST 32 U/l. Zbog niskih vrednosti trombocita laboratorijske analize se ponovljaju sutradan i ponovo za tri dana: Tr 101 G/l i potom opet za tri dana: Tr 214 G/l. Mikrobiološki nalaz stolice: negativan nalaz. Postepeno dolazi do poboljšanja opšteg stanja pacijentkinje.

Nakon dve nedelje od ozdravljenja dolazi do pojave sitne makulopapulozne ospe u predelu prednje strane podkolenica i podlaktica koje svrbe. Slike 1, 2

Slika 1.



Slika 2.



Promene su tretirane kortikosteroidom lokalno i antihistaminikom peroralno nekoliko dana. Na primenjenu terapiju promene se ne povlače i u daljem toku se menjaju u modro lividne čvorove bolne na palpaciju dimenzija

oko 3 cm u promeru u predelu prednje strane podkolenica sa ekskoriacijama, uz pojavu mnoštva afti u usnoj duplji, te je pacijentkinja upućena u dečiju bolnicu sa sumnjom na nodularni eritem na dalja ispitivanja. Slika 3, 4

Slika 3.



Slika 4.



Podaci od značaja iz lične anamneze: BCG dat po rođenju, ožiljak se ne prikazuje, redovno je vakcinisana po kalendaru vakcinacije, bez alergijskih reakcija na hranu i lekove. Negira kontak sa obolelima od tuberkuloze.

Po prijemu u bolnicu urađena detaljna laboratorijska analiza: CRP, SE, fibrinogen blago povišeni, KKS sa diferencijalnom formulom, glikemija, elektroliti seruma, ukupni protein, neorganski fosfat, urea, kreatinin, mokraćna kiselina, bilirubini, AST, ALT, GGT, CK, ALP, LDH, amilaza, lipaza, PT(s), INR, aPTT u referentnim vrednostima. IgA, IgG, IgM, ukupni IgE, C3 u granicama referentnih vrednosti. C4 0,45 g/l (r.v. 0,10-0,40). ASTO negativan, Waller Rose test, Latex RF negativan, Enzimski skrining test, indirektni i direktni Coombs-ov test negativni. CIC 0,1000 (r.v. <0,04). Virusološke analize iz krvi: IgG na Coxackie B, Cytomegalovirus, Chlamydia pneumonia negativni, Adeno IgG 1,95 (pozitivan >1,1), IgM negativan, E.Barr IgG 4,86 (pozitivan >1,1), IgM 1,01 (graničan 0,8-1,1), Mycoplasma pneumonia IgG 0,95 (graničan 0,8-1,1), IgM negativan, Anti-HAV IgG i IgM, Anti-HCV, HBsAg: negativni. Agna H.pylori u

stolici negativan. ANA, ACA, aCLA, beta 2 GPI negativni. CIC Combs ponovljen nalaz uredan. Biohemijski nalaz urina: uredan nalaz. Bris grla i nosa: uredan nalaz. Mikroskopskim pregledom stolice nisu nađene ciste patogenih crevnih protozoa, stolica i perianalni bris na jaja crevnih parazita (3X): negativan nalaz, koprokultura stolice na Yersiniu, Campilobacter negativna, stolica na gljivice negativan nalaz. Okultna krv u stolici pozitivna 3X, 4X negativna. PPD3 proba: negativna. RTG pluća i srca: uredan nalaz. UZ abdomena sa debljinom crevnog zida: uredan nalaz. Kardiološki pregled, EKG i echokardiografija uredni.

Uključena je peroralni antihistaminik desloratidin i nesteroidni antiinflamatorna terapija ibuprofen uz zaštitu želudacne sluznice inhibitorom protonske pumpe pantoprazol. Sprovođen je lokalni tretman kožnih promena rivanolskim oblozima i kortikosteroidnom kremom fluocinolonacetomid. Spontano i uz primenjenu terapijske mere došlo je do postepene regresije makulopapulozne ospe na trupu i ekstremitetima kao i nodusa na podolenicama tokom 15 dana. Osmog dana hospitalizacije

žalila se na gušobolju uz pojavu sekreta u nosu. Izmerena je povišena telesna temperatura do 38C, a u laboratorijskim nalazima registrovan je porast parametara akutne faze zapaljenja. Na podkolenicama i dorzumu stopala primećeni su novi nodusi, te je uvedena parenteralna antibiotska terapija ceftazidimom 6 dana uz probiotski preparat. Svakodnevno je kontrolisan urin i stolica na okultno krvarenje, uredni nalazi. Kontrolni laboratorijski nalazi na otpustu: CRP 25,9 mg/l, KKS uredan nalaz. Na dan otpusta pacijentkinja je bila dobrog opšteg stanja sa eritematoznim nodusima u regresiji.

DISKUSIJA

Eritema nodozum se kod dece javlja mnogo ređe nego kod odraslih. Jedan članak navodi učestalost u uzrastu ≥ 14 godina $\sim 5/100.000$ u severozapadnoj Španiji, a u region Negev u Izraelu $2/100.000$. [19] Podaci incidence eritema nodosuma kod dece u Srbiji se ne mogu naći. Za razliku od odraslih eritema nodosum kod dece nema polnu predominaciju.

Kao što je već navedeno, etiologija eritema nodozuma uključuje nekoliko faktora. Kod naše pacijentkinje je najverovatniji trigger factor akutna respiratorna infekcija koja je predhodila mesec i po dana pre pojave tipičnim simptomima za eritema nodozum. Serološkim analizama dokazano je da se radilo o infekciji Ebstein Barr virusom. Jedna studija u Izraelu je obuhvatila period od 10 godina, nađeno je 24 dece sa eritema nodozumom; Streptokokna infekcija je bila najčešći uzrok (25%), zatim Epstein-Barr virusna infekcija (18%) i upalna bolest crijeva (13%) i u jednoj trećini slučajeva ne može se utvrditi specifičan uzrok. [20]

Tokom inicijalne faze infekcije EBV u laboratorijskim nalazima pojavljuju se leukocitoza sa povećanim brojem i limfocita i granulocita, povišene vrednosti transaminaza i CRP, a u daljem toku dolazi i do trombocitopenije (Tr 75 G/l). U literaturi se navodi da 25-30% osoba obolelih od EBV ima blaži stepen trombocitopenije a teži stepen je izuzetno redak. [21] Sve vreme akutnih simptoma EBV infekcije pacijentkinja je imala prolivaste stolice. Mikrobiološkim analizama je isključena bakterijska, mikološka, parazitološka i protozalna infekcija

digestivnog trakta. S obzirom na široku simptomatologiju infekcije EBV, može se zaključiti da su prolivaste stolice zbog istog virusa.

Pacijentkinja se na primenjenu terapiju u daljem toku oporavlja, dolazi do regresije kliničkih simptoma i normalizacije laboratorijskih vrednosti. Nakon dve nedelje pojavljuju se makulopapulozne promene na podkolenicama koje imponuju kao ujed insekta što se i navodi u stručnoj literaturi kao diferencijalna dijagnoza eritema nodozuma. [16] Navedene promene nisu reagovale na primenu peroralnog antihistaminika i lokalnog kortikosteroida već su nastajale nove makulopapulozne promene na gornjim ekstremitetima, što je klinički retko, a na podkolenicama su stare napredovale u nekoliko lividnih bolnih nodula veličine 3 cm. Ova klinička slika je bila jasna u pravcu eritema nodozuma.

Eritema nodozum je samoograničavajuća bolest kod koje se simptomi spontano povlače u roku od nekoliko nedelja. Srednja dužina trajanja kožnih manifestacija kod dece je 18 dana. Kod naše pacijentkinje kožne promenu su se povukle u roku od tri nedelje bez sekvela.

Značaj eritema nodozuma je u trigger faktoru, pogotovo u pedijatrijskom uzrastu. S obzirom da etiološki factor može biti tuberkuloza, sarkoidoza, inflamatorna bolest creva, malignitet, trudnoća veoma je važno diferencirati (i isključiti) ova stanja. Kod naše pacijentkinje su isključena svi ovi etiološki faktori.

ZAKLJUČAK

Eritema nodozum je retka bolest koja se najčešće javlja kod mlađih odraslih osoba ali postoji mogućnost da se javi i kod dece. Razni etiološki faktori uzrokuju eritema nodozum, kod dece su to najčešće infekcije streptokokom i Ebstein Barr virusom. Veoma je važno primeniti interdisciplinarni pristup i uraditi sveobuhvatnu dijagnostiku kako bi se isključili drugi ozbiljniji faktori kao što su malignitet, upalna bolest creva, tuberkuloza. Eritema nodozum je samoograničavajuća bolest koja nestaje za nekoliko nedelja bez posledica.

REFERENCE

1. Schwartz RA, Nervi SJ. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician*. 2007;75:695-700.
2. Blake T, Manahan M, Rodins K. Erythema nodosum – a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol Online J*. 2014;20:22376.
3. Cowan JT, Graham MG. Evaluating the clinical significance of erythema nodosum. *Patient Care*. 2005:56-58.
4. Acosta KA, Haver MC, Kelly B. Etiology and therapeutic management of erythema nodosum during pregnancy: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14:215-220.
5. Kakourou T, Drosatou P, Psychou F, Aroni K, Nicolaidou P. Erythema nodosum in children: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:17-21.
6. Wissem Hafsi; Talel Badri. Erythema Nodosum, StatPearls. 2019. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470369/>
7. Farhi D, Cosnes J, Zizi N, et al. Significance of erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel diseases: a cohort study of 2402 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2008; 87(5):281-93.
8. Richter L, Rappersberger K. [Cutaneous involvement in chronic inflammatory bowel disease: Crohn's disease and ulcerative colitis]. *Hautarzt*. 2016;67(12):940-7.
9. Patel RR , Kirkland EB, Nguyen DH, Cooper BW, Baron ED, Gilliam AC. Erythema nodosum in association with newly diagnosed hairy cell leukemia and group C streptococcus infection. *Am J Dermatopathol* 2008;30:160-2.
10. Luqmani RA, Dawes PT. Yersinia arthritis with erythema nodosum. *Postgr Med J* 1986;62:405.
11. Francès C, Boisnic S, Blétry O, et al. Cutaneous manifestations of Takayasu arteritis. A retrospective study of 80 cases. *Dermatologica*. 1990;181:266-72.
12. Pascual-López M, Hernández-Núñez A, Aragüés-Montañés M, et al. Takayasu's disease with cutaneous involvement. *Dermatology*. 2004;208:10-15.
13. Gupta M, Singh K, Lehl SS, Bhalla M. Recurrent erythema nodosum: a red flag sign of hidden systemic vasculitis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
14. Requena L, Sánchez YE. Erythema nodosum. *Semin Cutan Med Surg*. 2007;26:114-22.
15. Eleftherios Kritsotakis, Erythema nodosum as sign of primary tuberculosis, *Oxford Medical Case Reports*, 2017;8:41.
16. Labbé L1, Perel Y, Maleville J, Taïeb A. Erythema nodosum in children: a study of 27 patients. *Pediatr Dermatol*. 1996;13(6):447-50.
17. Sterling JB, Heymann WR. Potassium iodide in dermatology: a 19th century drug for the 21st century-uses, pharmacology, adverse effects, and contraindications. *J Am Acad Dermatol*. 2000; 43(4):691-7.
18. Gilchrist H, Patterson JW. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Dermatol Ther*. 2010;23(4):320-7.
19. A.Mert1 , H. Kumbasar1 , R. Ozaras1 , S. Erten2 , L. Tasli 3 , F. Tabak1 , R. Ozturk1, Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases, *Clinical and Experimental Rheumatology* 2007; 25: 563-570.
20. Garty BZ1, Poznanski O. Erythema nodosum in Israeli children. *Isr Med Assoc J*. 2000;2(2):145-6
21. William Tilden, Shahnawaz Valliani; Severe thrombocytopenia and recurrent epistaxis associated with primary Epstein-Barr virus infection; *BMJ Case Rep*. 2015 Apr 9;2015. pii: bcr2014208018. doi: 10.1136/bcr-2014-208018.

UDK 616-071
COBISS.SR-ID 278640140

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 2 (2019), str. 76-80.

DIJAGNOSTIČKE GREŠKE U PORODIČNOJ MEDICINI

DIAGNOSTIC ERROR IN FAMILY MEDICINE

Marijana C. Jandrić-Kočić

DOM ZDRAVLJA KRUPA NA UNI

Sažetak: Uvod: Postavljenje dijagnoze bolesti je značajan i nerijetko složen proces. U dijagnostičkom procesu ljekar je dužan da se pridržava pravila medicinske metodologije, odnosno da slijedi algoritam koji propisuju smjernice dobre kliničke prakse. Dijagnostičke greške podrazumjevaju propuštene, zakašnjele ili netačne dijagnoze koje nastaju kao posljedica nepoštovanja dijagnostičkog protokola ili neadekvatne interpretacije nalaza dobijenih u toku istog. Prikaz slučaja: U ambulantu porodične medicine dolazi pacijent rođen 1953. godine koji nije registrovan u Doma zdravlja Krupa na Uni. Sa sobom donosi kamen koji je izmokrio prije dva dana. Probleme sa kamenjem u buregu ima unazad šest godina. Godišnje ima jednu epizodu bubrežne kolike I tada mu se u terapiji propiše lijekovi iz grupe Fluorohinolona i analgetici, nakon čega on izmokri kamen i bude dobro. Navodi da je do sada uradio šest nalaza krvi i urina, dva ultrazvučna pregleda abdomena i jedan konsultativni pregled urologa. Brine ga što mu je sedimentacija u posljednje vrijeme stalno povećana i činjenica da mu je na posljednjem ultrazvučnom pregledu rečeno da jedan bubreg radi svega 20%. Ultrazvučni pregled u Domu zdravlja Krupa na Uni otkriva veliku tumoroznu leziju dijametra 8 cm u području sigmoidnog kolona koja naliježe na mokraćnu bešiku i metastatske promjene u II, V, VI i VII segmentu jetre. Patohistološki nalaz je opisao adenocarcinoma invasivum interstini crassi gradus II pT4N1cM1a. Nakon provedene hemoterapije po protokolu XELOX (osam terapijskih kura) došlo je do povlačenja metastatskih promjena. **Zaključak:** Poštovanje smjernica dobre kliničke prakse, pažljivo vođenje medicinske dokumentacije, kontinuirana medicinska edukacija i kvalitetna komunikacija sa pacijentom omogućavaju sigurno obavljanje ljekarske profesije uz minimalan rizik za nastanak dijagnostičke greške.

Ključne riječi: dijagnoza, greška, porodična, medicina

Summary: Introduction: The diagnosis of disease is an important and often complex process. In the diagnostic process the doctor is obliged to abide by the rules of the medical methodology, that is, to follow the algorithm that prescribes the guidelines of good clinical practice. Diagnostic errors include missed, delayed or incorrect diagnoses. They arise as a result of failure to comply with a diagnostic protocol or an inadequate interpretation of the findings obtained during the same. **Case Report:** A patient born in 1953 who is not registered with the Health Center Krupa na Uni comes from the ambulance family medicine. He brought with him a stone that erupted two days ago. Problems with stones in the barrel have been back for six years. Annually there is one episode of the kidney colic, which in the course of therapy is prescribed drugs from the group Fluoroquinolone and analgesics, he erodes the stone and it is good. He states that he has done six blood and urine tests, two ultrasound examinations of the abdomen and one consultation with a urologist. He is worried that his sedimentation has been constantly increased and the fact that at the last ultrasound examination he was told that one kidney was only doing 20%. Ultrasound examination at the Health Center Krupa na Uni reveals a large tumour lesion of 8 cm diameter in the area of the sigmoid colon that bends to the bladder and metastatic changes to the II, V, VI and VII liver segments. The pathohistological finding was described by adenocarcinoma invasivum interstini crassi gradus II pT4N1cM1a. After the XELOX protocol (eight therapeutic regimens) was performed, chemotherapy resulted in withdrawal of metastatic changes. **Conclusion:** Respecting good clinical practice guidelines, careful medical documentation, continuous medical education and quality communication with the patient make it possible to carry out the medical profession safely with minimum risk for the diagnosis of the diagnosis.

Keywords: diagnosis, error, family, medicine

UVOD

Postavljanje dijagnoze označava postupak utvrđivanja bolesti i njenih uzroka. U dijagnostičkom procesu lekar je dužan da se pridržava pravila medicinske metodologije, odnosno da slijedi algoritam koji propisuju smjernice dobre kliničke prakse. [1, 2] Dijagnostičke greške podrazumjevaju propuštene, zakašnjele ili netačne dijagnoze. Nastaju kao posljedica nepoštovanja dijagnostičkog protokola ili neadekvatne interpretacije nalaza dobijenih u toku istog. Iako je teško utvrditi njihovu učestalost, procjenjuje se da se ona kreće između 5-20%, u zavisnosti od oblasti medicine. U "perceptivnim" oblastima, kao što su radiologija i patologija, gdje se dijagnoza zasniva na percepciji slike, te greške su mnogo rjeđe, do 2%. Kliničke oblasti poput interne, urgentne i porodične medicine, imaju značajno veći procenat dijagnostičkih pogrešaka, do 15%. Porodična medicina, kao mjesto najvećeg broja kliničkih susreta, ima najveću učestalost istih. [1, 2] Pogrešna dijagnoza ne predstavlja sama po sebi unaprijed ljekarsku krivicu. Medicinska znanja nisu toliko savršena da bi savjesno provođenje dijagnostičkih procedura i pažljivo tumačenje nalaza moglo u potpunosti da isključi pogrešnu dijagnozu. Netačna dijagnoza bolesti povlači odgovornost ljekara samo kada je došlo do značajnog narušavanja zdravstvenog stanja ili smrti pacijenta usljed medicinski potpuno neosnovanog tumačenja slike bolesti, nepoštovanja dijagnostičkog protokola ili neproveravanja prve dijagnoze tokom liječenja. Sudska praksa se pokazala mnogo kritičnijom prema ljekarima koji nisu ispoštovali dijagnostički protokol, nego prema ljekarima koji su pogrešno protumačili nalaz dobijen u toku iste. Naime, dijagnostički algoritmi podliježu odgovarajućim standardima čije je poznavanje obaveza ljekara, dok je tumačenje nalaza odraz individualnog znanja i iskustva ljekara. [1, 2]

PRIKAZ SLUČAJA

Anamneza: U ambulantu porodične medicine dolazi pacijent rođen 1953. godine koji nije registrovan u Doma zdravlja Krupa na Uni. Sa sobom je donio kamen koji je izmokrio prije dva dana. Probleme sa kamenjem u buregu ima unazad šest godina. Godišnje ima jednu epizodu bubrežne kolike i tada se u terapiji propiše lijekovi iz grupe

Fluorohinolona i analgetici, nakon čega on izmokri kamen i bude dobro. Navodi da je do sada uradio šest nalaza krvi i urina, dva ultrazvučna pregleda abdomena i jednu konsultaciju urologa. Brine ga što mu je sedimentacija u posljednje vrijeme stalno povećana i činjenica da su mu je na posljednjem ultrazvučnom pregledu rečeno da jedan bubrežni radi svega 20%. Stolica i mokrenje su uredni, bolove negira. Appetit je dobar, nije primjetio da je smršao. Do sada je bio zdrav. Negira ranije bolesti i bolesti od značaja za hereditet. Živi sa suprugom u uslovnoj kući, bavi se poljoprivredom. Nepušač. Alergiju na lijekove negira.

Fizikalni pregled: Svjestan, orijentisan, afebrilan, eupnoičan, pokretan, komunikativan, jače osteomuskularne građe, koža i vidljive sluzokože normokoloritne, nema osipa, edema, periferne limfadenopatije. Glava uredne konfiguracije, kosmatost muškog tipa, bulbusi medioponirani, zjenice kružne, simetrične, urednih reakcija na svjetlost i akomodaciju. Nosnice prohodne, Valeove tačke neosjetljive na pritisak. Ždrijelo mirno, jezik vlažan, obložen. Vrat cilindričan pokretan, štitna žlijezda nije uvećana. Grudni koš sveden, simetrično respiratorno pokretan, disajni šum uredan. Srčana akcija ritmična, tonovi jasni, nema šuma, TA 130/70 mmHg, pO₂ 98%. Abdomen u ravni grudnog koša, mek, neosjetljiv na palpaciju, nema oragnomegalije, bubrežne lože neosjetljive na sukusiju. Ekstremiteti bez deformiteta, venskih varikoziteta. Nalaz na kranijalnim nervima uredan. Nema lateralizacije u antigravitacionom položaju ekstremiteta, u Rombergu stabilan. Meningealni znaci uredni.

Laboratorijski nalazi: KKS Er 2,73; Hgb 109; HCT 0,29; MCV 39,9; MCH 30,7; MCHC 307; Le 5,1; neut % 51,8; lymph % 36,3; mxđ % 11,9; SE 120; CRP 115; Kreatinin 114; Urin opalescira, u sedimentu dosta Er, Le, masa bakterija.

Ultrazvuk abdomena, Doma zdravlja Krupa na Uni: Jetra normalne veličine, grubljeznaste građe, sa hipohogeninijim, jasno ograničenim nodusima u projekciji II, V, VI i VII segmenta koji odgovaraju metastatskim promjenama. Žučna kesa normalne debljine zida, u lumenu bistra žuč. Nema dilatacije intra i ekstraheptičnih žučnih vodova. Pankreas normalne veličine bez fokalnih lezija. Veliki

krvni sudovi abdomena bez znakova tromboze i disekcije. Slezina normalne veličine bez fokalnih promjena. Oba bubrega normalnog oblika i položaja, lijevi bubreg normalne veličine, desni lagano uvećan, bilateralno simpleks ciste i mikrokalkulusi, lijevo hidronefroza gradus I, desno gradus II/III. Dilatacija desnog uretera tumoroznom

lezijom. U području sigmoidnog kolona velika tumorozna lezija dijametra 8 cm koja naliježe na mokraćnu bešiku. Mokraćna bešika normalne debljine zida, u lumenu bistar urin. Crijevne vijuge distendirane, žive peristaltike. Nema ascitesa, slobodne tečnosti u pleuri i perikardu.

Slika 1. Ultrazvučni nalaz pacijenta
Figure 1. Ultrasound finding of the patient



Ultrasonografski nalaz štitne žlijezde uredan.

Pacijent upućen u referentnu bolničku ustanovu a zatim i u privatnu zdravstvenu ustanovu gdje je i operisan. Patohistološki nalaz je opisao adenocarcinoma invasivum interstini crassi gradus II pT4N1cM1a. Nakon provedene hemoterapije po protokolu XELOX (osam terapijskih kura) došlo je do povlačenja metastatskih promjena.

DISKUSIJA

Kliničari u svom radu prave dvije vrste kognitivnih dijagnostičkih grešaka, slučajne i namjerne. Slučajne greške se pripisuju uslovima rada, sa naglaskom na nedostatak vremena, preopterećenost i umor. Namjerne greške nastaju kao posljedica nepostojanja dovoljnog znanja ili namjernog kršenja dijagnostičkog protokola. [3] Postoji nekoliko faktora povezanih sa bolešću koje doprinose nastanku dijagnostičke greške, kao što su: atipična prezentacija, nespecifična prezentacija, niska prevalencija, prisutni komorbiditeti i perceptivne smetnje. Atipična prezentacija podrazumjeva odsustvo simptoma bolesti, koji se obično sreću u svakodnevnoj praksi ili navode u medicinskoj literaturi. Nespecifična prezentacija obuhvata

prisustvo simptoma koji imaju slabu diferencijalno dijagnostičku vrijednost. Prevalencija bolesti ima značajnu ulogu u dijagnostičkoj evaluaciji, imajući u vidu značajno rjeđe razmatranje rjetkih bolesti. [3, 4]

Potrebno je mnogo znanja i iskustva da se u prisustvu komorbiditeta otkrije druga bolest. Mnogi autori sugerišu da vizuene karakteristike, koje se čine očiglednim nakon postavljanja dijagnoze, mogu smatrati normalnom varijacijom i proći nezapaženo. [3, 4]

I sami pacijenti mogu doprinijeti nastanku dijagnostičke greške. Svoje tegobe nerijetko ne smatraju ozbiljnim i odgađaju posjetu ambulanti porodične medicine. Ne daju adekvatne anamnestičke podatke ili se ne pridržavaju dogovorenog plana evaluacije. I suviše često zakazuju preglede i mnogobrojnim žalbama ometaju procjenu. Prisustvo psihopatoloških elemenata takođe doprinosi nastajanju dijagnostičke greške. [3, 4]

Neadekvatna komunikacija između primarne i sekundarne zdravstvene zaštite i poteškoće u dostupnosti dijagnostičkih metode mogu ugroziti dijagnostički proces. Specijalisti porodične medicine komunikaciju sa konsultantima na sekundarnom nivou

zdravstvene zaštite nerijetko opisuju kao iritantnu, neprofesionalnu i ponižavajuću. S druge strane, konsultanti upućivanje od strane ljekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti karakterišu kao nejasno i neprecizno. [5]

Promjene u sistemu zdravstvene zaštite mogle bi pozitivno uticati na smanjenje broja dijagnostičkih grešaka. U našoj zemlji postoje vodiči dobre kliničke prekse koji nemaju karakter pravnog akta, ali se preporučuju prilikom dijagnostičke evaluacije pacijenta. Standardizacija metodologije i usvajanje obavezujućih protokola za sve zdravstvene radnike značajno bi smanjila prisutne nejasnoće i olakšala rad ljekarima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. [6] Ljekari u porodičnoj medicini u najvećem broju slučajeva nisu u mogućnosti da se putem informacionog sistema upoznaju sa sadržajem konsultantskog nalaza ili nalaza ljekara u stanici hitne pomoći. Jedinstveni zdravstveni informacioni sistem i standardizovani komunikacioni obrasci pri pružanju konsultantskih usluga olakšali bi komunikaciju između različitih nivoa zdravstvene zaštite i pojednostavili dijagnostičku evaluaciju pacijenta.

Ograničenje broja pregleda u porodičnoj medicini mogao bi značajno redukovati dijagnostičke greške koja nastaje kao posljedica sveprisutnijeg preopterećenja ljekara u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. [5]

Jako mali broj pacijenata u ambulantu porodične medicine dolazi zbog preventabilnih pregleda. Zakonski obavezan skrining značajno bi smanjio broj zakašnjelih dijagnoza preventabilnih karcinoma. [3]

Poznavanje dijagnostičkih algoritama za stanja i bolesti sa kojima se susrećemo u svakodnevnoj praksi nameće se kao imperativ za uspješan menadžment tima porodične medicine. Smjernice vodiča dobre kliničke prakse predstavljaju najznačajniji putokaz u odluci kada je vrijeme da samostalno preuzmemo brigu o pacijentu. Prema istim, za potvrdu dijagnoze urolitijaze kao metoda prvog izbora koristi se niskodozna kompjutersko tomografska urografija (eng. Computer Tomography Urography, CTU) koja omogućava brzu i laku identifikaciju kalkulusa na svim lokacijama. Imajući u vidu da se radi o dijagnostičkoj metodi koju indikuje specijalista

urolog, prva i svaka naredna epizoda urolitijaze zahtijeva upućivanje konsultantu. Ukoliko isti odstupa od dijagnostičkog algoritma ljekar specijalista porodične medicine dužan je pacijenta poslati na ponovni pregled sa molbom da se završi dijagnostička obrada. Svaka druga odluka odvešće nas na pogrešan put sa potencijalno veoma opasnim posljedicama. [7, 8]

Iako ni jedno medicinsko udruženje ne preporučuje rutinski skrining maligniteta kod asimptomatske mikroskopske hematurije, danas su razvijene kliničke smjernice za dijagnostičku obradu pacijenata sa klinički detektovanim asimptomatskom mikroskopskom hematurijom. Smjernice Američke urološke asocijacije preporučuju CTU i cistoskopiju kod pacijenata starosti ≥ 35 godina ili mlađih pacijenata sa visokim rizikom za urinarne malignitete i pozitivnim nalazom citologije urina. [7, 8]

Hidronefroza sa pratećom kalkulozom nije neubočajena u kontekstu primarnog ili sekundarnog kolorektalnog karcinoma. Zastojne promjene nastaju kao posljedice primarnog ili metastatskog tumora, limfadenopatije ili direktne invazije tumora. Otkrivanje kolorektalnog karcinoma u odmakloj fazi znak je zakašnjele dijagnoze bolesti koja se mogla prevenirati. [9, 10]

Zbog čega je pacijent u toku šest godina imao samo jedan konsultativni pregled urologa, zašto se nije javljao na kontrolne preglede kod ljekara porodične medicine, kako se tumorska promjena nije vizualizovala ranijim ultrazvučnim nalazima i zašto se nije u etiologiji rekurentne urolitijaze nije razmotrio kolorektalni karcinom teško je reći.

Pacijent se nakon pregleda registrovao u Dom zdravlja Krupa na Uni. Ljekare uključene u dijagnostičku evaluaciju nije smatrao odgovornim za zakašnju dijagnozu.

ZAKLJUČAK

Poštovanje smjernica dobre kliničke prakse, pažljivo vođenje medicinske dokumentacije, kontinuirana medicinska edukacija i kvalitetna komunikacija sa pacijentom omogućavaju sigurno obavljanje ljekarske profesije uz minimalan rizik za nastanak dijagnostičke greške.

LITERATURA

1. Radišić J. Odgovornost zbog pogrešne lekarske dijagnoze i nepreduzimanja potrebnih dijagnostičkih mera. *Revija za pravo osiguranja*. 2011;1:55-65.
2. Mrčela M, Vuletić I. Granice nehajne odgovornosti za kazneno djelo nesavjesnog liječenja. *Zbornik radova Pravnog fakulteta u Splitu*. 2017; 54(3): 685-704.
3. Minue S, Bermudez-Tamayo K, Fernandez A, Martin-Martin JJ, Benitez V, Melguizo M, Caro A, Orgaz MJ, Pradoz MA, Diaz JE, Montoro R. Identification of factors associated with diagnostic error in primary care. *BioMed Central Family Practice*. 2014;15:92.
4. Kostopoulou O, Munro CW. Diagnostic difficulty and error in primary care – a systematic review. *Family Practice*. 2008; 25(6): 400-413.
5. Manca D, Varnhagen S, Brett-MacLean P, Allan GM, Szafran O. Respect from specialists: concerns of family physicians. *Can Fam Physician*. 2008;54(10):1434-35.
6. Mešić E. Ljekarska greška i krivica. *Anali Pravnog fakulteta*. 2018;22:151-79.
7. Royal Australian College of General Practitioners. Guidelines for preventive activities in general practice 9th edition, updated. East Melbourne, Victoria. RACGP. 2018; 9(2):105-109.
8. Davis R, Jones JS, Barocas DA, Castle EP, Lang EK, Leveillee RJ, Messing EM, Miller SD, Peterson AC, Turk TMT, Weitzel W. Evaluation of asymptomatic microscopic hematuria in adults: the American Urological Association Guideline. *The Journal of Urology*. 2012;188(6): 2473-81.
9. Issa IA, Nouredine m. Colorectal cancer screening: An updated review of the available options. *World Journal of Gastroenterology*. 2017;23(28): 5086-96.
10. Wahls TL, Peleg I. Patient-and system-related barriers for the earlier diagnosis for colorectal cancer. *BioMed Central Family Practice*. 2009;10:65.

UDK 616.36-002

616.37-006.6-073/-079

COBISS.SR-ID 278641932

ISSN 0350-2899. - Vol. 44, br. 2 (2019), str. 81-85.

KARCINOM PANKREASA KOD PACIJENTA SA HRONIČNIM B HEPATITISOM - PRIKAZ SLUČAJA**PANCREATIC CARCINOMA IN A PATIENT WITH CHRONIC B HEPATITIS - CASE REPORT**

Danijela Ćirić (1), Tamara Stanulović (2), Dragana Mitrović (3), Milan Stojanović (4), Tanja Mladenović (5)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, (2) DOM ZDRAVLJA PETROVAC NA MLAVI, (3) ZDRAVSTVENI CENTAR KNJAŽEVAC, (4) MAGNA PLUS REZONANCA, NIŠ (5) NIŠ

Sažetak: **Uvod:** Karcinom pankreasa je najčešće lokalizovan u glavi pankreasa. Ima visok mortalitet, najčešće zbog kasne kliničke manifestacije bolesti i odsustva ranih simptoma, kao i visokog procenta recidiva posle hiruške terapije i rezistencije na konvencionalnu onkološku terapiju. Faktori rizika za nastanak karcinoma pankreasa su pušenje, prekomerno unošenje masti i mesa, gojaznost, dijabetes mellitus, hronični pankreatitis. Neke studije ukazuju na povezanost hronične infekcije hepatitisom B sa pojavom karcinoma pankreasa. Cilj rada je ukazivanje na značaj primarne prevencije i izmene stila života s obzirom da ne postoji skrining program za rano otkrivanje bolesti. **Prikaz slučaja:** Pacijent muškog pola, star 51 godinu žali se na nelagodnost u epigastrijumu koja traje nekih desetak dana, ređe stolice, gubitak na telesnoj težini 10 kilograma za godinu dana i žutu prebojenost beonjača. Boluje od hroničnog hepatitisa B, šećerne bolesti i od hipertenzije. U porodičnoj anamnezi majka boluje od DM tip 2 i HTA, otac bolovao od sarkoma. Zaposlen, oženjen, troje dece; pušio je 20 godina po 10-15 cigareta, ne puši unazad 5 godina; Alkoholna pića konzumira povremeno u umerenim količinama. Negira alergije na hranu i lekove. Inspekcijom se uočava ikterična koža i sklere. Abdomen je u ravni grudnog koša, palpatorno mek, lako bolno osetljiv u epigastrijumu. Jetra se palpira 3 centimetra ispod desnog rebarnog luka. Ostali nalaz je uredan. Laboratorijske analize: povišene transaminaze, GGT, alkalna fosfataza. Vrednost tumorskog markera CA19.9 je 550. Na kompjuterizovanoj tomografiji (CT) abdomena je nadjeno uvećanje glave pankreasa sa tumorskom promenom 25mm. Pacijent je podvrgnut hirurškoj intervenciji u dva navrata, histopatološki nalaz (HP) je bio: adenocarcinoma ductale invasivum capitis pancreatis. Nakon toga je sprovedena hemioterapija po protokolu 5-FU/LV. Nakon IV ciklusa savetovana je hemioiradijacija. Nakon sprovedene terapije redovno se kontroliše skoro 3 godine i nema znakova recidiva bolesti. **Zaključak:** I pored primenjene terapije karcinom pankreasa i dalje ima visok mortalitet. Treba raditi na modifikaciji faktora rizika i izmeni stila života, kao i sprovođenje mera zaštite radi sprečavanja nastanka hepatitisa B uključujući i vakcinaciju protiv B hepatitisa kod osoba koje su u riziku.

Ključne reči: karcinom pankreasa, hepatitis B, prevencija

Summary: Introduction: Pancreatic cancer is usually occur in head of the pancreas. It has high percentage of mortality because of lack of symptoms and recidives after surgical resection and bad reaction on oncology treatment. The established risk factors for pancreatic cancer are cigarette smoking, food overuse, especially red meat, obesity, diabetes mellitus, and pancreatitis chronica. Hepatitis B infection is one of the important causative agents recognized. The aim of this work is to indicate significance of primary prevention and lifestyle changing because there is no screening strategy to detect early pancreatic cancer. **Case report:** 51 years old men came to GP and complained about abdominal discomfort, diarrhea, loss of weight almost 10 kg for one year and yellow color of skin and mucous membranes of eyeballs. He suffering from chronic hepatitis B infection, type 2 diabetes and hypertension. His mother has DM type 2 and hypertension, and father had sarcoma. He is employed, married, has 3 children. He has smoked 20 years 10-15 cigarette on day, but he had stopped

Adresa autora: Danijela Ćirić, Zdravstveni centar Zaječar; 19000 Zaječar, Srbija

E-mail: danijela1683@gmail.com

Rad primljen: 22.05.2019. Elektronska verzija objavljena: 21.08.2019.

www.tmg.org.rs

before 5 years. He use alcohol periodically in small doses. At examination we found jaundice of skin, sensitive stomach and enlargement of liver. Blood tests shows elevation of some analysis and cancer marker CA 19-9 was 550. Computed tomography-CT scan detected 25 mm large tumor. Patient go to surgery 2 times, histopathological analysis show that he had adenocarcinoma ductale invasivum capitis pancreatis, and after that he receive chemotherapy and chemoradiation treatment and after 3 years his disease is stable. Conclusion: Beside therapy pancreatic carcinoma has high mortality. We should work on lifestyle changes and modified risk factor and use protection and vaccination for hepatitis B infection at patient with high risk level.

Key words: pancreatic cancer, hepatitis B infection, prevention

UVOD

Pankreas je žlezda sa endokrinim i egzokrinim lučenjem. Smešten je retroperitonealno i dužine je 12-20 cm i mase između 70 i 100 g. Na pankreasu razlikujemo glavu, telo, rep i vrat. Glava pankreasa je smeštena u vijuzi duodenuma koja ima oblik slova C, a rep se pruža koso pozadi prema hilusu slezine [1,2,3]. Egzokrini deo predstavljaju acinusi i produkt sekrecije ovog dela žlezde je pankreasni sok koji se uliva u descendentni deo dudenuma, preko glavnog Wirsungovog i pomoćnog Santorinijevog kanala, koji se obično spajaju u visini istmusa, kroz ampulu Vateri [2,4]. Endokrini deo predstavlja skup Langerhansovih ostrvaca unutar kojih se nalaze 3 grupe ćelija, A ćelije koje sekretuju glukagon, B ćelije koje sekretuju insulin i D ćelije koje sekretuju somatostatin, gastrin i slične peptide [1].

Karcinom pankreasa predstavlja jednu od najčešćih neopastičnih bolesti sa visokim procentom mortaliteta, najčešće zbog kasne kliničke manifestacije bolesti i odsustva ranih simptoma, kao i visokog procenta recidiva posle hiruške terapije i rezistencije na konvencionalnu onkološku terapiju. Najčešće nastaje u glavi pankreasa, oko 60%, trupu 15, repu 5% i u 20% je zahvaćen ceo pankreas [3,5]. Klasifikacija i nomenklatura, bazira se na modifikovanoj klasifikaciji predloženoj od strane Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO). Tip ćelija tumora potseća na jedan od 3 glavna tipa epitelnih ćelija pankreasa: ćelije duktusa, ćelije acinusa i endokrine ćelije. Većina egzokrinih tumora pokazuje duktalno-ćelijski fenotip, te su stoga označeni kao duktalni adenokarcinomi. Kada se govori o raku ili karcinomu pankreasa, odnosno adenokarcinomu, zapravo se misli na ovaj tumor i njegove varijante (adenoskvamozni karcinom, nediferentovani karcinom i sl.) [6]. Duktalni adenokarcinom čini 95% malignih tumora pankreasa i spada u veoma agresivne karcinome. Incidenca je 11 na 100000

stanovnika za muškarce i 7,1 na 100000 za žene [3].

Broj novoobolelih slučajeva od karcinoma pankreasa kod muškaraca u 2015. godini za Zaječarski okrug iznosio je 11 i predstavljao je šesti karcinom po učestalosti iza karcinoma pluća, kolona, prostate, mokraćne bešike i karcinoma bubrega sa stopom incidence od raka na 100000 stanovnika od 19,9 i stopom mortaliteta od 14,5. Broj novoobolelih slučajeva karcinoma pankreasa kod žena u 2015. godini za Zaječarski okrug iznosio 16 i bio 6. po učestalosti nakon karcinoma dojke, cerviksa, kolona, pluća i jajnika sa stopom incidence od raka na 100000 stanovnika od 27,7 i stopom mortaliteta od raka na 100000 stanovnika od 19,0 [7].

Faktori rizika za nastanak karcinoma pankreasa su pušenje, prekomerno unošenje masti i mesa, gojaznost, dijabetes mellitus, hronični pankreatitis, operacija zbog želudačnog ulkusa, holecistektomija, produženo izlaganje hemikalijama [5,8,9]. Neke studije ukazuju na povezanost hronične infekcije hepatitisom B sa pojavom karcinoma pankreasa [10,11]. Najčešći simptomi jesu gubitak u telesnoj težini, abdominalni bol, žutica često udružena sa svrabom kože uz pogoršanje uveče i noću. Bolesnici imaju tamnu mokraću i svetlu stolicu. Od nespecifičnih simptoma ističu se anoreksija, nadutost i flatulencija, kao i moguće povraćanje. Migratorni tromboflebitis se može javiti u uznapredovalom stadijumu karcinoma tela i repa (Trousseauov znak) [3]. Rano metastaziraju u regionalne limfne noduse i peritoneum, a hematogeno u jetru, pluća i kosti. Zbog kasnog javljanja simptoma veći broj pacijenata se javi tek u kasnijem stadijumu bolesti, pa je prognoza veoma loša [3]. U postavljanju sumnje na dijagnozu tumora pankreasa imaju značaj anamneza, fizikalni nalaz i laboratorijske analize. U fizikalnom nalazu se zapažaju znaci naglog mršavljenja, palpatorna bolnost trbuha, hepatomegalija kod

metastaza u jetri, splenomegalija kod tromboze lijenalne vene i u 1/3 bolesnika bezbolna, distendirana žučna kesa (Courvoisierov znak). Laboratorijske analize mogu biti u početnom stadijumu normalne au kod opstrukcije hloedohusa pozitivni biohumoralni markeri holestaze. Korišćenje tumorskih markera u skriningu nema značaja, ali ide u prilog dijagnoze, povećanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) i markera CA19.9 uz pozitivne vizuelizacije (imidžing) metode. Dijagnoza tumora pankreasa se postavlja jednom od vizuelizacionih metoda: Ehotomografijom abdomena, Kompjuterizovanom tomografijom (CT) abdomena, Magnetnom rezonancom i endoskopskom retrogradnom holangiopankreatografijom. Definitivna dijagnoza histološkog tipa tumora postavlja se aspiracionom biopsijom finom iglom ili hirurškom biopsijom. Radiografija pluća je takođe neophodna za određivanje stadijuma. U terapiji najvažniju ulogu ima hirurgija, ali se koristi i polihemioterapija i zračna terapija, kao i kombinacija ovih metoda [5,12].

PRIKAZ SLUČAJA

Podaci su dobijeni iz zdravstvenog kartona i ostale dostupne medicinske dokumentacije. Pacijent muškog pola, star 51 godinu žali se na nelagodnost u epigastrijumu koja traje nekih desetak dana, praćena je redim stolicama 1-2 puta dnevno, bez prisustva krvi i sluzi. Nije bilo povišene telesne temperature. Pacijent je izgubio je na telesnoj težini 10 kilograma za godinu dana. 4-5 dana pre javljanja lekaru, primetio je žutu prebojenost beonjača. U ličnoj anamnezi pacijent boluje od hroničnog hepatitisa B. Lečen 10 godina kapsulama lamivudina do decembra 2015. god. kada je terapija prekinuta pri normalnim vrednostima serumskih aminotransferaza. Boluje od šećerne bolesti od 2014. godine, na peroralnoj terapiji metforminom i od hipertenzije. Iz porodične anamneze saznajemo da majka boluje od šećerne bolesti (DM) tip 2 i HTA, i da je otac bolovao od sarkoma. Iz socijalno epidemiološkog statusa saznajemo da je zaposlen, oženjen, ima troje dece; pušač 20 godina po 10-15 cigareta, ne puši unazad 5 godina. Alkoholna pića konzumira povremeno u umerenim količinama. Iz fizikalnog nalaza: afebrilan, eupnoičan, srednje osteomuskularne gradje i uhranjenosti (telesna visina (TV) 176 cm, telesna masa (TM) 66kg, BMI 21,31 kg/m²).

Koža i sklere ikterične. Pulmo et cor uredan nalaz. TA= 120/80 mmHg, EKG: sinusni ritam, levogram, srčana frekvenca 60/min, bez promena u razdražljivosti i sprovodljivosti, bez promena u ST segmentu i T talasu. Abdomen je u ravni grudnog koša, palpatorno mek, lako bolno osetljiv u epigastrijumu. Jetra se palpira 3 poprečna prsta ispod desnog rebarnog luka. Slezina se ne palpira. Renalna sukusija negativna. Ekstremiteti bez otoka, deformiteta i varikoziteta. U laboratorijskim analizama uočavaju se sledeće vrednosti: glikemija 12,1mmol/l, HbA1c 8,0%, bilirubin 171,7 umol/l, AST 176 U/l, ALT 154 U/l, GGT 1267 IU/l, AF 329 U/l, LDH 350 IU/l, CK 103IU/l, K 4,8mmol/l, Na 134mmol/l, holesterol 5,4mmol/l, trigliceridi 1,6mmol/l, albumini 46g/l, proteini 73g/l, Se 8, Le 5,8 x10⁹/l, Er 4,04 x10¹²/l, Hg 129 g/l, trombociti 285 x10⁹/l, CA 19.9 550, urin- b.o.

Na Kompjuterizovanoj tomografiji (MSCT) abdomena je viđena uvećana glava pankreasa sa tumorskom promenom oko 25mm i zbog sumnje na maligni tumor pankreasa pacijent biva upućen na Hiruršku kliniku u KCS. Pacijent je operisan zbog ikterusa i tumora glave pankreasa učinjena hloedoho-jejunalna anastomoza, holecistektomija i biopsija limfnih žlezdi duž gornje ivice pankresa, kao operacija prvog akta, nakon čega se postepeno obezbojio. Mesec dana nakon toga ponovo je operisan u cilju radikalnog hirurškog lečenja tumora glave pankreasa kada je izvedena pilorus prezervirajuća cefalična duodenopankreatektomija. Histopatološki nalaz (HP) je: adenocarcinoma ductale invasivum capitis pancreatis, stadijum T3 N1(4/26) Mx. Nakon hirurškog lečenja prikazan je onkološkom konzilijumu za gastrointestinalne tumore i savetovano sprovođenje hemioterapije 5-fluorouracilom (5-FU/LV). Nakon IV ciklusa savetovana je kombinovana terapija: hemioiradijacija. Primio je dozu zračenja 45Gy TD u 25 seansi. Nakon sprovedene terapije redovno se kontroliše oko 3 godine, sada je na intenziviranoj insulinskoj terapiji.

Nove Analize iz 2018.godine: CEA 2,28, CA 19.9 je odlično snižen od 550 na 6,1, Se 8, Le 5,2 x10⁹/l, Er 4,07 x10¹²/l, Hg 140g/l, AST 36 U/l, ALT 33 U/l. Na MSCT-u abdomena nema znakova recidiva ni sekundarnih depozita. Od starne infektologa urađen ELISA HBsAg test- pozitivan i PCR HBV DNK 10.2017. < 6IU/ml, bolest u inaktivnoj

fazi. Preporučene su dalje kontrole hirurga i javljanje na onkološki konzilijum po planu.

DISKUSIJA

Pravovremeno postavljanje dijagnoze povećava šansu za izlečenjem, ali veliki broj pacijenata se javlja kada je bolest već uznapredovala. Lečenje duktalnih adenokarcinoma pankreasa zavisi od nekoliko faktora koji uključuju: simptome, postojeći status pacijenta, histološku klasifikaciju kancera, stadijum bolesti i prisustvo komplikacija. Vrednosti tumorskih markera su značajni više za praćenje toka bolesti i nisu pouzdani za postavljanje dijagnoze. Nedostatak markera CA 19.9 je što se dijagnostička specifičnost povećava sa napredovanjem kancera, odnosno smanjuje kod malih tumora do 3 cm. Druga ograničenja dijagnostičke korisnosti uključuju njegove povišene vrednosti kod nepankreasnih gastrointestinalnih maligniteta kao i kod različitih benignih bolesti. Zbog toga je ograničena uloga u dijagnozi pankreasnog tumora i služi kao orijentaciona metoda, urama. Glikoprotein CEA je normalno prisutan kod odraslih u malim količinama u kolonu i u endodermalnom tkivu. Kod pušača vrednosti CEA mogu biti lažno povišene, kao i kod različitih benignih bolesti kao što su bolesti jetre, ekstrahepatična holestaza i infarkt miokarda. CEA je bio više od deset godina jedini serumski tumorski marker koji se klinički koristio u praćenju i prognozi karcinoma pankreasa [13].

Zadnjih 5 do 10 godina usvojeni su slikovni protokoli koji omogućuju objektivniju procenu kriterijuma resektabilnosti karcinoma. To je dovelo do definicije tzv.

„borderline” resektabilnog tumora pankreasa. Tumori tela i repa odstranjuju se distalnom pankreatektomijom, a tumori glave i ampularne regije operacijom po Whipple-u ili totalnom pankreatektomijom. Hirurgija može biti radikalna i palijativna. Radikalna podrazumeva odstranjenje dela ili celog pankreasa zajedno sa tumorom primenom neke od metoda: CDP (cefalična duodenopankreatektomija ili Whippleova operacija obuhvata resekciju glave pankreasa i duodenuma, resekciju želuca različite veličine, distalnog holedoha i prve vijuge jejunuma), PPPD (pilorus prezervirajuća pankreatoduodenektomija), DP (distalna ili leva pankreatektomija), TDP (totalna duodenopankreatektomija), SDP (proširena duodenopankreatektomija), ampulektomija [4,12]. Najčešće, većina karcinoma je već proširena izvan pankreasa u vreme operacije te se takvi karcinomi bolje tretiraju palijativnim zahvatima. Neoperabilni karcinomi mogu se tretirati zračenjem i u kombinaciji s hemioterapijom. Adjuvantna terapija uključuje 5FU (5fluorouracil) ili gemcitabin. Uz hemoterapiju može se dati i adjuvantna hemoradijacija koja je u nekim istraživanjima pokazala duže preživljenje bolesnika nakon hirurškog odstranjenja karcinoma gušterače. U poslednje vreme, lečenju uznapredovale bolesti pristupa se davanjem kombinacije hemioterapeutika. Razlozi za neoadjuvantnu terapiju su pokušaji ranog suzbijanja mikrometastaza i okultne bolesti. Kod bolesnika s lokalno uznapredovalom bolešću koji nisu kandidati za hiruršku resekciju, hemoradijacijska terapija ima važnu ulogu [14]. Preživljavanje zavisi od stadijuma bolesti (tabela 1), opšteg stanja bolesnika kao i primenjenih metoda lečenja.

Tabela 1. Preživljavanje pacijenata u odnosu na stadijum bolesti (ref. 5)
Table 1. Patient survival in relation to disease stage (ref. 5)

Stadijum	Primarni tumor	Limfni nodusi	Udaljene metastaze	Petogodišnje preživljavanje
Stadijum 0	Tis	N0	M0	-
Stadijum I	T1-2	No	M0	5-35%
Stadijum II	T3	No	M0	2-15%
Stadijum III	T1-3	N1	M0	2-15%
Stadijum IVA	T4	Svaki N	M0	1-5%
Stadijum IVB	Svaki T	Svaki N	M1	<1%

Više studija ukazuju na povezanost hronične infekcije hepatitisom B sa pojavom karcinoma pankreasa [10,11]. Neke studije

nisu našle značajnu povezanost karcinoma pankrea i virusa b i C hepatitisa [15], kao što je Abe SK i saradnici na 20360 bolesnika sa

kancerom pankreasa. Desai R i saradnici [11] u najvećoj velikoj populacijskoj studiji iz 2018. godine na 69210 bolesnika sa karcinomom pankreasa nalaze 175 (2,53%) bolesnika sa hepatitisom B. Komparacijom sa grupom bolesnika bez hepatitisa B multilogističkom regresionom analizom, hepatitis B grupa ima mlađe pacijente, muškarce, crne rase sa niskim primanjima. Bolesnici sa hepatitisom B imaju za 24% veći relativni rizik za razvoj karcinoma pankreasa.

ZAKLJUČAK

Prikazani bolesnik sa stadijumom **T3 N1M0** ima povoljan trogodišnji tok bez recidiva i metastaza, iako je procenjeno petogodišnje preživljavanje za Stadijum III oko

2-15%. Karcinom pankreasa predstavlja malignu bolest sa lošom prognozom i visokim procentom mortaliteta, kao i visokim procentom recidiva posle hiruške terapije. Ne postoji skrining program za rano otkrivanje karcinoma pankreasa, ali se mere prevencije u rizičnoj populaciji mogu usmeriti na modifikaciju faktora rizika i izmenu stila života što podrazumeva prestanak pušenja, prestanak konzumiranja alkohola, ishranu bogatu voćem i povrćem uz smanjen unos masti i crvenog mesa, fizičku aktivnost u cilju sprečavanja gojaznosti. Takodje je od opšteg značaja sprovođenje mera zaštite radi sprečavanja nastanka hepatitisa B uključujući i vakcinaciju protiv B hepatitisa kod osoba koje su u povećanom riziku od obolevanja.

REFERENCE:

1. Čukuranović Rade, Anatomija čoveka: abdomen, Gnjilane, 2002;2:175-184.
2. Thomas E. Andreoli, Charles C. J. Carpenter, Robert C. Griggs, Joseph Loscalzo; Cecil, Suštinsko u medicini, šesto izdanje (prevod dela), Evro-Giunti, Beograd: 2008; 379-387.
3. Antić S, Ilić S, Avramović M, Bjelaković G, Burazor M, Deljanin Ilić M (et al), Interna medicina, Prosveta, Niš: 2004;1:318-320.
4. Višnjić M, Jeremić M, Mitković M, Đorđević N, Stojanović M, Konstantinović S (et al), Hirurgija, Prosveta, Niš:2005;207-219.
5. Filipović Slađana, Stanojević Zorica, Vrbić Svetislav, Pejčić Ivica, Osnovi kliničke onkologije, Grafika Galeb, Niš: 2009;148-161.
6. Hruban RH, Boffetta P, Hiraoka N i sur. Tumours of the pancreas. WHO Classification of tumours of the digestive system. Lyon: IARC, 2010;217-250.
7. Registar za rak u centralnoj Srbiji. Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji 2015. Institut za javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut” , Beograd 2017.
8. Milena Ilić, Irena Ilić. Epidemiology of pancreatic cancer, World J Gastroenterol. 2016; 22(44): 9694-9705.
9. Gukovsky I, Li N, Todoric J i sur. Inflammation, Autophagy, and Obesity: Common Features in the Pathogenesis of Pancreatitis and Pancreatic Cancer. Gastroent 2013;144:1199-209.
10. Hassan MM, Donghui L, El-Deeb AS, Wolff RA, Bondy ML, Davila M et al. Association Between Hepatitis B Virus and Pancreatic cancer. Journal of Clinical Oncology 2008;26(28):4557-4562.
11. Desai R, Patel U, Sharma S, Singh S, Doshi S, Shaheen S et al. Association-Between-Hepatitis-B-Infection-and-Pancreatic-Cancer-A-Population-Based-Analysis-in-the-United-States. Pancreas. 2018;47(7):849-855.
12. Pavle Milošević, Matilda Đolaji, Đorđe Milošević, Nada Ikončić, Ana Popović, Radovan Veljković. Hiruške resekcija i adenokarcinom pankreasa. Med Pregl 2011; LXIV(9-10):448-452.
13. Marijana Dajak, Nada Majkić- Singh. Vodiči za primenu tumorskih markera kod duktalnog adenokarcinoma pankreasa, JMB 27: 2008;6:50-64.
14. Petra Radulović, Imunohistokemijska izraženost NEDD9, gamma-kenina i e-kadherina u adenokarcinomu gušterače, Zagreb 2015. Dostupno na: http://medlib.mef.hr/2595/1/Petra_Radulovic.pdf
15. Sarah Krull Abe ; Manami Inoue, Norie Sawada , Motoki Iwasaki , Taichi Shimazu , Taiki Yamaji et all for the JPHC Study Group. Hepatitis B and C Virus Infection and Risk of Pancreatic Cancer: A Population-Based Cohort Study (JPHC Study Cohort II). Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016;25(3):555-7.

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, kao i na: 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), 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: tmglasnik@gmail.com

Elektronski oblik rukopisa treba da bude u Microsoft Office Word programu (sa ekstenzijom .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. Prihvatljivi 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 rasvetljava 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 rasvetljavaju se određeni aspekti medicinske prakse u prošlosti. Dužina teksta može biti do 3500 reči (12 stranica).

Objavljuju se i kratki prilozi iz oblasti medicinske prakse (dijagnostika, terapija, primedbe, predlozi i mišljenja o metodološkom problem itd), kao i prikazi sa različitih medicinskih sastanaka, 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 objavljuju 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 oštre 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 nabroja prvih 6 autora citiranog članka, a potom se piše „et al”. Imena časopisa se mogu skraćivati samo kao u Index Medicusu. 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. Effect 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 spectroscopis 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	



Dinamizam bicikliste, 1913.

Ulje na platnu
Kolekcija Pegi Gugenhajm
(dugotrajna pozajmica kolekcije Điani Matioli)
Venecija, Italija

Futurizam je kao umetnički pokret zvanično nastao 1909. godine kada je italijanski umetnik i pisac Filippo Marinetti objavio svoj Manifest futurizma u francuskom časopisu Le Figaro. Osnovni principi ovog avangardnog pokreta bili su okrenuti ka budućnosti, pa u delima Futurista dominiraju brzina, tehnologija, industrijski grad. Značajan uticaj na Futurizam imao je Kubizam, posebno dekonstrukcija materijalne stvarnosti u geometrijske oblike. Uz Marinetija, ključne ličnosti bili su Umberto Bočoni, Karlo Kara, Đino Severini, Đakomo Bala i Luiđi Rusolo.

Umberto Bočoni u velikoj meri doprineo je razvoju slikarstva i skulpture futurističkog pokreta. Usvojio je Marinetijevu literarnu teoriju koje je prilagodio vizuelnim umetnostima i primenjivao ih u svojim slikarskim i skulpturalnim delima. Sa ostalim slikarima Futuristima objavio je Manifest futurističkih slikara 1910. godine u kome su bile predstavljene osnove ovog slikarskog pokreta.

Značajna prekretnica u Bočonijevom slikarstvu i veliki korak ka Futurizmu bila je slika ***Grad*** koji se uspinje iz 1910. godine. U jednom od svojih pisama i sam je istakao svoju želju da u ovom delu predstavi u potpunosti modernu epohu, prvenstveno kroz dinamizam, pokret i brzinu. Tokom 1912. godine ovo delo je bilo prikazivano širom Evrope na izložbama organizovanim radi predstavljanja novog pokreta u umetnosti, Futurizma.

Veliko interesovanje futurista za brzinu, moderna prevozna sredstva kao i predstavljanje tela u pokretu može se videti u Bočonijevom delu ***Dinamizam bicikliste***. U skicama, umetnik je predstavio biciklistu spuštene glave u punoj brzini koja je dočarana "linijama sile" tipičnim za futurizam kao i krivim linijama koje naglašavaju pokret. Bočoni nikada nije nameravao da predstavi biciklistu u pokretu onakako kako bismo ga videli da je usklikan fotoaparatom, tj. uhvaćen trenutak. Njegova želja je bila da prenese dinamičan osećaj pokreta i da nam dočara pokret bicikliste koji se kreće kroz vreme i prostor. Figura bicikliste, bicikl i pozadina kao da su stopljene u jednu formu. Samo delo izvedeno je u tehnici divizionizma karakterističnoj po nanošenju boje u tačkama ili malim segmentima, a koja se često može sresti u delima ovog umetnika.

Avangardna razmišljanja s početka 20. veka u velikoj meri su oblikovala tok umetnosti koji će uslediti. Pogled ka budućnosti, sadržan i u samom imenu Futurista svakako se može čitati u mnogim umetničkim delima ovog perioda, pa i u delima Umberta Bočonija. Njegova potraga za nečim novim dovela ga je do umetnosti koja na jedinstven način izražava brzinu i dinamičnost modernog života.

Ada Vlajić
Istoričar umetnosti