

UDK 618.14-005-08  
618.3  
COBISS.SR-ID 170737161

ISSN 2466-2992 (Online) (2025) br. 1, p. 15-29

## SAVREMENI PRISTUP POSTPARTALNOJ HEMORAGIJI

### CONTEMPORARY APROACH TO POSTPARTUM HAEMORRHAGE

Nataša Janković<sup>1</sup>, Sanja Dimitrijević<sup>2</sup>, Jovana Serafimović<sup>3</sup>, Miloš Janković<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dom zdravlja Pirot, Služba za zdravstvenu zaštitu žena,

<sup>2</sup>Vojnomedicinska akademija Beograd, Centar za ginekologiju i humanu reprodukciju,

<sup>3</sup>Dom zdravlja Zvezdara, Beograd, Služba za zdravstvenu zaštitu žena, <sup>4</sup>Odeljenje interne medicine,  
Opšta bolnica Pirot.

**Sažetak:** UVOD. Krvarenje nakon porođaja (postpartalna hemoragija, PPH) je značajan uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta širom sveta. Procenjuje se da u svetu godišnje od PPH i njenih posledica umre 125 000 žena. Postpartalna hemoragija se definiše kao gubitak krvi u prva 24 časa po porođaju zapremine veće od 500ml tokom vaginalnog porođaja, odnosno više od 1000ml tokom carskog reza. U cilju prevencije i tretmana PPH, kliničari moraju znati i razumeti fiziološke mehanizme koji dovode do prestanka protoka krvi kroz placentarno ležište a koje prati separaciju placente. CILJ. Ovaj rad se bavi pregledom etiologije PPH, riziko faktora, prevencije (aktivnog tretiranja trećeg porođajnog doba i prohemostatskim lekovima), medikamentoznom terapijom, nehirurškim konzervativnim i hirurškim tretmanom. METODE. Pretražene su vodeće smernice u prevenciji i tretmanu PPH - WHO 2012, FIGO2022, ACOG 2017, RCOD 2017. ZAKLJUČAK. Iako je smrtnost značajno smanjena, beleži se i značajan porast kako primarne, tako i sekundarne postpartalne hemoragije. U tom smislu trebalo bi sve postupke u porođaju koje remete prirodni tok svesti na najmanju moguću meru. Takođe je od značaja i adekvatna opremljenost intenzivne nege i obučenost ginekologa - akušera da adekvatno i pravovremeno donosi ispravne odluke kako bi se broj komplikacija i peripartalnih histerektomija sveo na najmanju moguću meru.

**Ključne reči:** postpartalna hemoragija (PPH), prevencija PPH, nehirurški konzervativni pristup u PPH, hirurške metode lečenja PPH

## UVOD

Krvarenje nakon porođaja (postpartalna hemoragija, PPH) je značajan uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta. Rizik od PPH je skoro 1 na 1000 porođaja i obuhvata skoro jednu četrttinu svih maternalnih smrти širom sveta [1]. U SAD incidenca PPH je porasla na 26% od 1994. godine do danas, prvenstveno na račun povećanog broja postpartalnih atonija, ali se takođe beleži i značajan pad u stopi mortaliteta koja je smanjena od kasnih osamdesetih na 10% danas. U Ujedinjenom kraljevstvu rizik od maternalne smrти kao posledice PPH je 1:100000 [1,2]. Procenjuje se da u svetu godišnje od PPH i njenih posledica umre 125 000 žena. Iako je smrtnost značajno smanjena, beleži se i značajan porast kako primarne, tako i sekundarne postpartalne hemoragije (24h od porođaja). Primarna PPH se javlja sa

incidencom 5%, a sekundarna 1-2%. Postpartalna hemoragija (PPH) se definiše kao gubitak krvi u prva 24 časa po porođaju zapremine veće od 500ml tokom vaginalnog porođaja, odnosno više od 1000ml tokom carskog reza (Primarna PPH). Obzirom da se gubitak krvi često subjektivno procenjuje, ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) upotpunio je definiciju postpartalne hemoragije, definišući je kao gubitak krvi jednak ili veći od 1000ml, ili gubitak krvi praćen simptomima i znacima hipovolemije unutar 24 časa od porođaja [3,4], kao i postojanje sekundarnih sekvela koje nastaju kao posledica hemoragije a uključuju respiratori distres sindrom, diseminovanu intravaskularnu koagulaciju, šok, akutnu bubrežnu slabost, sterilitet i nekrozu hipofize (Sheehan syndroma) [4]. U tabeli broj 1. dat je spisak relevantnih vodiča i njihove definicije PPH.

Vodič	Definicija
American College of Obstetricians and Gynecologists (2017) Dutch Society of Obstetrics and Gynecology (2012)	>1000 ml bez obzira na način porođaja. Bilo koji gubitak krvi koji dovodi do hemodinamske nestabilnosti
Federation of Obstetric and Gynaecological Societies of India (2015) French College of Gynaecologists and Obstetricians/French Society of Anesthesiology and Intensive Care (2016) The Royal Australian and New Zealand College of Obstetricians and Gynaecologists (2017) World Health Organization (2012)	>500 ml bez obzira na način porođaja, ozbiljna PPH >1000 ml
International Federation of Gynecology and Obstetrics (2012) Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (2018)	Vaginalni porođaj >500 ml, porođaj carskim rezom >1000 ml. Bilo koji gubitak krvi koji dovodi do hemodinamske nestabilnosti
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2016)	>500 ml bez obzira na način porođaja PPH blaga: 500– 1000 ml, srednje teška: 1000– 2000 ml, teška: >2000 ml
German Society of Gynecology and Obstetrics/Austrian Society of Obstetrics and Gynecology/Swiss Society of Gynaecology and Obstetrics (2018)	Vaginalni porođaj ≥500 ml carski rez ≥1000 ml

Tabela 1. Skup definicija PPH različitih referentnih vodiča u svetu / Summary of PPH definitions from high - quality guidelines around the world

## ETIOLOGIJA PPH

Protok krvi kroz placentno ležište varira sa gestacionom starošću i iznosi skoro 750 ml/min u terminu. U cilju prevencije i tretmana PPH, kliničari moraju znati i razumeti fiziološke mehanizme koji dovode do prestanka protoka krvi kroz placentarno ležište, a koje prati separaciju placente. Princip fiziološkog mehanizma i izbegavanja ekscesivnog gubitka krvi su specifična građa miometrijuma i snažne i prolongirane materične kontrakcije, te vazokonstrikcija krvnih sudova koji vaskularizuju placentarno ležište i dovode do separacije placente i ovoja u toku kontrakcije i retrakcije materice [5]. Biomehanički događaji koji dovode do rođenja placente i ovoja počinju još pre početka druge faze porođaja kada odvajanje membrana počinje od unutrašnjeg ušća i širi se naviše [6]. Kada se telo deteta rodi, mišići uterusa podležu snažnoj kontrakciji, mišićna vlakna se skraćuju, a uterus smanjuje volumen i veličinu. Ovi događaji olakšani su spiralnom gradom mišićnih vlakana miometrijuma, gde smanjenje

u volumenu uterusa odvodi do smanjenja površine placentnog ležišta. Kako je placenta relativno rigidna i neelastična struktura, površina njenog spoja sa uterusom se smanjuje kada je ona čvrsto komprimovana. Prema Brandt-u kompresija uterusa tera krv iz placente nazad u sinuse decidue bazalis. Ovi sinusi se opiru dejstvu snažnih materičnih kontrakcija, a komprimovana placenta pokušava da natera krv nazad u sistem visokog otpora. Na kraju sinusi postaju toliko komprimovani da pucaju. Krv iz sinusa dezintegriše fine pregrade u sunđerastom sloju decidue basalis i na kraju placenta biva odlubljena [7,8]. Kao i svaka mišićna aktivnost, kontraktilnost materice zavisi i od električnih i od hormonskih stimulusa. Dve klase hormona učestvuju u kontraktilnosti materice u trećem stadijumu - oksitocin i prostaglandini, kao i neurohumoralni faktori. Dalji proces hemostaze obezbeđen je agregacijom trombocita i formiranjem tromba [9-11]. Klasifikacija uzročnika PPH data je u tabeli 2.

Abnormalne materične kontrakcije - Tonus	Trauma
Prekomerna distenzija uterusa - Multiparitet Makrozomija, Multipla trudnoća, Polihidramnion	Ruptura materice Unutrašnja laceracija miometrijuma Mehaničke ležije cerviksa Mehaničke ležije vagine Mehaničke ležije perineuma Vaginalni i paravaginalni hematomi Proširenje reza na uglu uterinih arterija u toku carskog reza Inverzija uterusa
Intraamnijska infekcija - prolongiran PROM, Chorioamnionitis, Funkcionalne/ anatomske promene na materici - brz porođaj, Prolongiran porođaji, prolongirana II faza porođaja. Indukcija porođaja, Prekomerna upotreba Oxytocina	<b>Retencija placentnog tkiva</b> Zadržan kotiledon, Sukcenturijska placenta Zadržani krvni koagulumi Placenta previa Placenta akreta spektar
Uterini relaksanti - MgSO4, nifedipine Distenzija mokraćne bešike	<b>Poremećaji sistema koagulacije</b> Pregegzistentni - von Willebrandova bolest, hemofilija i idiopatska trombocitopenična purpura, bolesti jetre
Instrumentalno dovršavanje porođaja Inverzija uterusa Preeklampsija Abrupcija placente Sepsa Horioamnionitis Embolija plodovom vodom Trombocitopenija - urođena i stečena	Stečena u toku trudnoće - gestacionalna trombocitopenija, PET, HELLP DIK: Infekcija, abrupcije placente, embolije plodovom vodom, teška PET/PIH Antikoagulantni lekovi - DVT/PE tretman

Tabela 2. Klasifikacija uzročnika PPH. Classification of etiology PPH.[12]

Iako postoje riziko faktori za nastanak PPH, u većini slučajeva PPH nastaje iznenada [4,13]. Najlakši način da se upamte najčešći etiološki uzročnici su 4T. Tone (tonus materice -atonija - u 70% slučajeva PPH u pitanju je atonija), Trauma, Tissue - zadržani produkti koncepcije, Thrombin - koagulopatija [13,14].

### PREVENCIJA PPH

Kada govorimo o prevenciji postpartalne hemoragije, moramo naglasiti da je predikcija postpartalne hemoragije teško moguća i da dve trećine pacijentkinja sa dijagnozom PPH nisu imale preegzistentne faktore rizika za nastanak PPH. Poslednjih decenija beleži se porast kako elektivnih tako i hitnih carskih rezova u svim zemljama sveta, povećan je i broj indukcija i stimulacija porođaja, pa se povećanje incidence PPH prevashodo dovodi u vezu sa primenom raznih postupaka u porođaju, primera radi carski rez povećava rizik od PPH za dva puta, a indukcija porođaja za 2,2 puta [15,16]. Profilaktičke mere koje se mogu sprovesti tiču se i samog vođenja trudnoće u vidu prevencije i lečenja anemija u trudnoći u cilju poboljšanja i omogućavanja gubitka određenog volumena krv u porođaju bez razvoja simptoma i znakova PPH [17]. Takođe postupke u vidu stimulacija porođaja, indukcije i dovršavanja trudnoće carskim rezom treba smanjiti na najmanju moguću meru. U svetu novih dostupnih dokaza date su i adekvatne preporuke za aktivno vođenje trećeg porođajnog doba u cilju prevencije PPH [13]. Smernice ukazuju da je neophodna upotreba uterotonika kao glavna intervencija u okviru aktivnog upravljanja trećim porođajnim dobom. S obzirom da su lekovi isti i u prevenciji i u terapijske svrhe ovde će biti detaljnije opisani. World Health Organization (WHO) je 2018. god. izdala preporuku za intramuskularnu ili intravensku administraciju 10 IU oksitocina [18]. Kod žena sa predhodno neidentifikovanim riziko faktorima za nastanak PPH, upotreba oxytocina smanjuje rizik za nastanak PPH za najmanje 50 %. Vreme davanja je takođe od značaja. Preporuke su da se da unutar jednog minuta od radjanja deteta jer tako ima veću efikasnost.

Deluje brzo, unutar jednog minuta kada se da venski, odnosno dva minuta kada se da intramuskularno. Postojeće studije ne pokazuju benefite ponavljanja bolusa oksitocina u prevenciji PPH kod vaginalnog porođaja [12]. Ergot alkaloidi i misoprostol se preporučuju kao alternative za prevenciju PPH u uslovima gde oksitocin nije dostupan [19]. Dostupni preparat kod nas je Ergometrin/Methylergometrin 200 µg IM/IV. Za razliku od oksitocina koji izaziva intermitentne materične kontrakcije, ergot alkaloidi izazivaju kontinuiranu i intenzivnu materičnu kontrakciju. Postoji preparat koji sadrži kombinaciju oxytocina i ergometrina - Syntometrin (5 i.j. oxitocina i 0.5 mg ergometrina) koji redukuje potrebu za dodatnim uterotonicima i druge PPH intervencije, ali se ne stiče utisak da redukuje rizik od ozbiljnih PPH ili potrebu za transfuzijom krvi u poređenju sa primenom samo oxytocina, a ima neželjenja dejstva u vidu izazivanja mučnine kod majke [20]. Misoprostol je korišćen u rutinskoj praksi vođenja trećeg porođajnog doba, ali kvalitativne studije u hospitalnim uslovima su pokazale manje efektivnost u odnosu na samu upotrebu oksitocina, a veću incidencu neželjenih efekata. Doza misoprosatola kada se uotrebljava oralno je 400-600µg. U slučaju postojanja kontraindikacija, poput hipertenzije, prema WHO preporukama, misoprostol je lek izbora. Misoprostol administriran rektalnim putem je bolje prihvatljiv, ima bolji efekat i minimalnu učestalost nuspojava [21]. Misoprostol nema efekta na visinu krvnog pritiska i disajne puteve, ali može izazvati hiperpireksiju. Karbetocin (100 µg IM/IV) dugodelujući oksitocin receptor agonist se pokazao kao efektivniji u odnosu na bolus oksitocina kao i da smanjuje potrebu za drugim uterotonicima [13,22]. Kombinacija ergometrina sa sintocinonom ili ergometrina sa misoprostolom je mnogo efikasnija terapijska opcija za prevenciju PPH  $\geq 500$  ml u poređenju sa standardnom upotrebotm oksitocina. Takođe imaju i nešto veću stopu neželjenih dejstava poput hipertenzije i povraćanja kod kombinacije oksitocina i ergometrina, i povišenja telesne temperature kod kombinacije sa misoprostolom [13]. Novije preporuke takođe uka-

zuju na važnost kontrolisane trakcije pupčane vrpce. Rano podvezivanje pupčanika nije preporučljivo, osim u slučaju kada stanje neonatusa to zahteva. Kontinuirana masaža uterusa se ne preporučuje za prevenciju PPH kod žena koje su primile oksitocin, jer izaziva nelagodu kod majke, zahteva još jednog zdravstvenog radnika, a nije ni dokazano da dovodi do smanjenja gubitka krvi [13]. Traneksamična kiselina (TXA) je sintetski analog aminokiseline lizin koja inhibira fibrinolizu redukovanjem vezivanja plazminogena i tkivnog aktivatora plazminogena (tPA) za fibrin [23]. Kod teških PPH dolazi do rane deplecije fibrinogena i fibrinolize. FIGO ne preporučuje profilaktičku primenu TXA, ali se ona može ordinirati u slučajevima kada se očekuju veći gubitak krvi, kao npr. u slučajevima poremećaja iz spektra placente akrete, placente previje ili ukoliko je prethodni porođaj bio komplikovan PPH. FIGO preporučuje terapijsku primenu odmah po uspostavljanju dijagnoze PPH, ukoliko nije prošlo više od tri sata od porođaja. Preporučena doza je 1g TXA ordinirane intravenski tokom 10 minuta, nevezano od uzročnika krvarenja. Ukoliko se krvarenje nastavi i nakon 30 minuta, ili se ponovi unutar 24 časa od prve doze, FIGO prepuruka je da se oridnira i druga doza TXA u istoj dozi [13,24]. Najčešća neželjena dejstva koja se javljaju nakon primene TXA su glavobolja, bol u stomaku, leđima i muskulo-skeletnom sistemu. FIGO i WHO su takođe izdali preporuke za smanjenje gubitka krvi tokom treće faze porođaja carskim rezom [13,18]. Oksitocin je preporučeni uterotonik za prevenciju PPH kod carskih rezova. Trakcija pupčane vrpce uz kontinuiranu infuziju oxytocinom se preporučuje u odnosu na ručno uklanjanje placente [18]. Nadzor tonusa materice se preporučuje kod svih porođenih žena putem palpacije abdomena radi rane identifikacije postporođajne atonije materice [13]. Pražnjenje mokraćne bešike je takođe od značaja u cilju održavanja kontrahovanog uterusa.

## TERAPIJSKI PRISTUP PPH

Tretman podrazumeva identifikaciju uzročnika krvarenja, primenu medikamenta, nehirurških i hirurških procedura u cilju zaustavljanja krvarenja, kao i nadoknadu cirkulatornog volumena. Za inicijalnu procenu gubitka krvi možemo koristiti šokni indeks koji se definiše kao odnos između srčane frekvence i sistolnog krvnog pritiska. Vrednost šoknog indeksa kod obstetričkih pacijenata kreće se od 0,7-0,9% u poređenju sa opštom populacijom, (zbog fiziološki povećanog volumena krvi u trudnoći), pa hipovolemija kao takva može biti neprepoznata [25]. Inicijalno zbrinjavanje treba da obuhvati plasiranje dve venske linije, kiseoničnu potporu, kontinuirani monitoring porodilje, ordiniranje kristaloidnih rastvora (agresivni ili permisivni hipotenzivni pristup)[26], nadoknadu krvi, sveže smrznute plazme i trombocita u jednakim proporcijama kao i preduzimanje svih drugih mera u cilju prevencije hipotermije, hipoksije, acidoze, koagulopatije i pronalaženja uzročnika krvarenja [27]. Dalje, tretman zavisi od identifikovanog uzročnika krvarenja i kreće se od manje invazivnog pristupa, ka kompleksnijem i radikalnijem. Prva linija je naravno medikamentozna terapija, a ukoliko izostane njen efekat, pribegava se različitim nehirurškim i hirurškim postupcima. FIGO vodič je 2022 godine izdao "bundle care" odn. minimum postupaka kod svake pacijentkinje sa dijagnozom PPH [13].

## MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA

Sto se tiče medikamentozne terapije, daju se isti lekovi kao i kod prevencije – administracija različitih uterotonika, ali u nešto drugačijim dozama. Uporedni prikaz aktuelnih vodiča dobre kliničke prakse sa linijama uterotonika i njihovih preporučenih doza dat je u tabeli br 3.

Farmakološki tretman	WHO 2012 [18]	ACOG 2017 [4]	FIGO 2022 [13]	RCOG 2016 [13]
<b>Prva linija uterotonika</b>				
<b>Oxytocin</b>	Nije precizirano	10–40 IU po 500–1000 ml kao kontinuirana infuzija (IV) ili 10 IU IM	10 IU IM ili 20–40 IU na 1 L fiziološkog rastvora 60 kapi u minuti. Kontinuirana infuzija oxytocina (20 IU na 1 L IV tečnosti u dozi od 40 kap./min) dok ne stane krvarenje	Oxytocin 5 IU, spora IV injekcija I (može se ponoviti doza); oxytocinska infuzija (40 IU u 500 ml izotoničkog kristaloida 125 ml/h) sve dok je dozvoljen količinski kristaloid
<b>Ergot alkaloidi</b>	Ergometrine or oxytocin-ergometrine ako IV oxytocin nije uspešan ili je nedostupan. Doze nisu precizirane.	Methylergonovine 0.2 mg IM, svakih 2–4 h. Kontraindikacija je hipertenzija	Ergometrine or methylergometrine (ako je priema oksitocina neuspešna, ili je nedostupan): 0.2 mg IM ili može biti dat polako IV, ponavljanje svakih 2–4 h (maximum 5 doza)	Ergometrine 0.5 mg, polako IV or IM (kontraindikacija je hipertenzija)
<b>Misoprostol</b>	800 µg sublingvalno, ako IV primena oxytocina nije uspešna ili je nedostupna.	600–100 µg, oralno, sublingvalno ili rektalno	ako IV primena oxytocina nije uspešna ili je nedostupna. Single doza 800 µg sublingvalno (4×200 µg tableta)	800 µg sublingvalno
<b>Injektabilni prostanglandini</b>	Carboprost 0.25 mg IM, svakih 15–90 min, 8 doza maximalno (može biti upotrebljen intramiometrijalno). Kontraindikovan kod astme	Carboprost 0.25 mg IM, svakih 15–90 min, 8 doza maximalno (može biti upotrebljen intramiometrijalno) Kontraindikovan kod astme	Carboprost (može biti treća linija lekova): 0.25 mg IM Q15 min (maximum 2 mg)	Carboprost 0.25 mg IM, u ponovljenim intervalima 15 min do maksimalnih 8 doza (oprezno kod žena sa bronhijalnom astmom)
<b>TXA</b>	Koristiti u svim slučajevima PPH bez obzira na uzrok. Upotrebiti što je pre moguće. Doze: 1 g IV, u toku 10 min, unutar 3 h od porođaja sa sekundarnom dozom od 1gr IV ako se kravrenje nastavlja nakon 30 min, ili ponoviti 24h od prve doze	Može se razmotriti kada efekat prve linije lekova izostane.		Razmotriti TXA 1 g IV
<b>Carbetocin</b>			Karbetocin je preporučen kao druga linija medikamentoznog tretmana : 100 µg IM ili IV u toku 1 min	

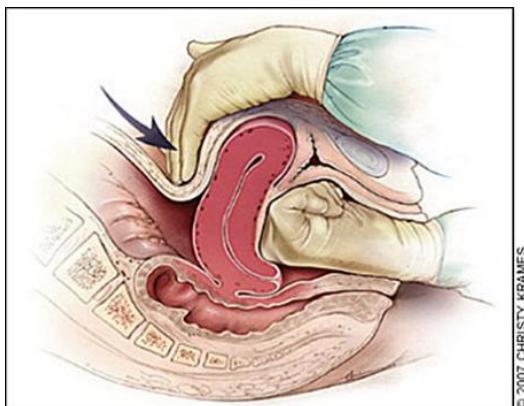
Tabela 3. Medikamentozni tretman PPH- Uporedni prikaz različitih relevantnih vodiča. Pharmacological treatment of PPH – Sistematic review of different relevant guidelines [13]

## NEHIRURŠKI KONZERVATIVNI POSTUPCI

Nehirurški konzervativni postupci mogu biti privremena mera pre definitivnog tretmana gde spadaju: bimanuelna uterusna komresija, nepneumatsko antišok odelo (NASG), uterusne balon tamponade i definitivni tretman gde spada uterusna balon tamponada. Izbor metode zavisi od etiologije i ozbiljnosti hemoragije, stanja pacijentkinje, raspoloživosti osoblja i njihove edukacije.

### Bimanuelna uterusna kompresija

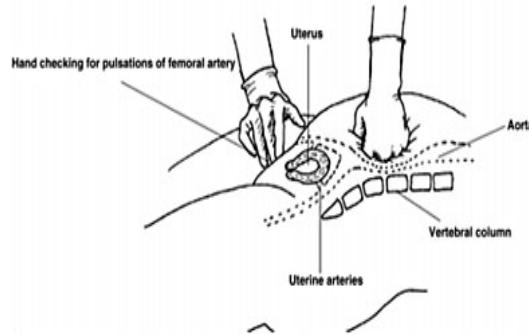
Bimanuelna uterusna kompresija vrši se u sterilnim uslovima i podrazumeva plasiranje pesnice unutar vagine koja pritiskuje naviše uterus, dok druga ruka pritiska uterus preko stomaka, tako se vrši pritisak na uterus i odozgo naniže i obrnuto u cilju kompresije uterusa i zaustavljanja krvarenja [28] (Slika 1).



Slika 1.Bimanuelna uterusna kompresija [28]

### Aortna kompresija

Aortna kompresija mora biti izvođena od strane iskusnih obstetričara. Suština aortne kompresije je u zaustavljanju protoka krvi u gornjim delovima tela, dok se prevenira dotok krvi u donjim partijama, čime se održava perfuzija vitalnih organa. Lekar stoji sa desne strane pacijenta i pritiska levom pesnicom sa leve strane pupka, simultano prateći femoralni puls sa desne strane. Odsustvo femoralnog pulsa ujedno označava i adekvatnu kompresiju aorte. Slika 2. Obe procedure WHO 2012. godine opisuje kao metodu niskog dokaznog nivoa [29].



Slika 2. Aortna kompresija [29]

### Nepneumatsko antišok odelo

Nepneumatsko antišok odelo je nisko tehnološko, pristupačno i povoljno za upotrebu u tretmanu i stabilizaciji pacijentkinje sa hipovolemijskim šokom u toku postpartalne hemoragije i u tretmanu refraktorne PPH [30, 31]. Procenjeni cirkumferentni pritisak koji se postiže NASG je oko 20 -40 mmHg. Direktna abdominalna i pelvična kompresija smanjuje totalni vaskularni prostor i smanjuje pelvičnu perfuziju, slično direktnoj kompresiji aorte. NSAG nemaju neželjene efekte i ne postoje kontraindikacije za njihovu upotrebu [28,30].(Slika 3).



Slika 3. Nepneumatsko antišok odelo [31]

### Balon tamponada uterusa

Predstavlja i privremeni i definitivni terapijski postupak. Ako krvarenje ne staje nakon njegove insercije treba reevaluirati uzrok krvarenja, ili proveriti način njegovog plasiranja. Pre upotrebe treba isključiti druge razloge krvarenja poput rascepa i zaostalog tkiva placente. Dostupni balon kateteri (UBT devices) možemo podeliti u dve grupe:

1. Sa fiksnim volumenom
2. Uređaji sa slobodnim protokom (Tabela 3). Mehanizam dejstva je višestruk. Dva pretpostavljena mehanizma delovanja uključuju stimulaciju receptora koji stimulišu materične kontrakcije i drugi u vidu direktnе aplikacije hidrostatskog pritiska, nasuprot pritiska u sinusima koji krvare. Kada se jednom izjednači pritisak u intrauterinim

balonu sa sistolnim arterijskim pritiskom krvarenje staje [29,32]. Potreba za drenažnim portom kod UBT je diskutabilna ali neki od balona ga poseduju poput Bakri balona [13]. Dostupni UBT dati su u tabeli 4 [33]. Pri balon tamponadi neophodna je profilaktička upotreba antibiotika sve dok je balon u uterusu (do 48h, preporučeni su cefalosporini) [13].

Dostupni balon kateteri	Bakri balon	BT catch	EBB	Foley	Rauch	Sangestaken Blakemoore sonda	Kondom + uretralni kateteri
<b>Materijal</b>	Silikon	silikon	poliuretan	Latex + silicone	Latex + silicone	guma	Latex + silicone
<b>Uobičajna primena</b>	Uterusna balon tamponada	Gastrični i ezofagusni balon	Uterusni i vaginalni balon	Uretralni	Uretralni kateter	Gastrični balon	Kontraceptivni uređaj
<b>Preporučeno maximalno punjenje od strane proizvođača</b>	500ml	250 ml 150 ml	750ml uterusni 300 ml - vaginalni	35ml	30 -100ml	250ml	Podatak nedostupan
<b>Volumen pri kome dolazi do pucanja balona</b>	2870	>5000ml	>5000ml	120ml	Ne postoji podatak	3350ml	4750ml
<b>Pritisak pri kome dolazi do pucanja balona</b>	64mmHg	17mmHg	9mmHg	377mmHg	Ne postoji podatak	61mmHg	3mmHg
<b>Drenaža materične šupljine</b>	da	da	da	ne	ne	ne	ne
<b>Broj balona koji se plasiraju</b>	1	1	2	Više njih	1	Više njih	Više njih

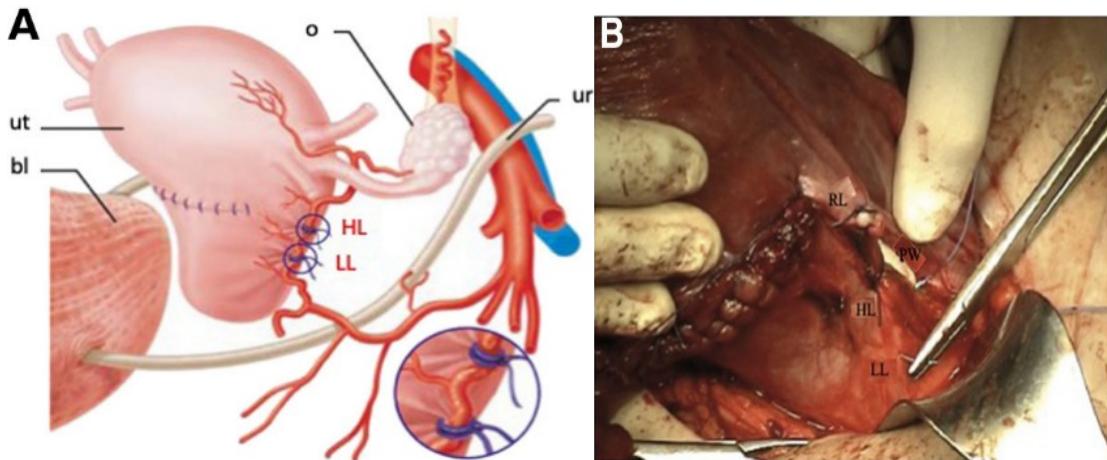
Tabela 4. Dostupni balon kateteri i njihove karakteristike. Available balloon cateters and their characteristics [33]

#### HIRURŠKI TRETMAN

##### Ligiranje arterije uterine

Jedna od najlakših za izvođenje, a, tehnika koja omogućava prezervaciju uterusa jeste ligiranje arterije uterine [34]. Procenat uspešnosti u zaustavljanju hemoragije se kreće između 43 i 82%. Sama uspešnost procedure

zavisi od vremena koje je proteklo od početka krvarenja, razvoja koagulopatije i same obuke ginekologa [13,30]. Poslednja Kohranova meta analiza koja se bavi mehaničkim i hirurškim hemostatskim tehnikama nije pronašla randomizovanu kliničku studiju koja se je bavila efektima podvezivanja arterije uterine [35,36].



Slika 4. Bilateralna ligacija arterije uterine [36].

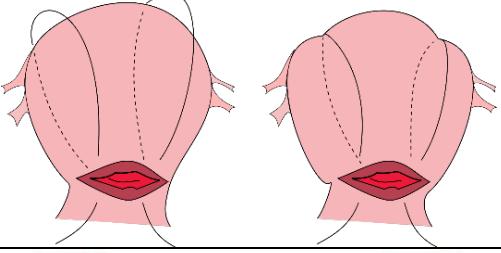
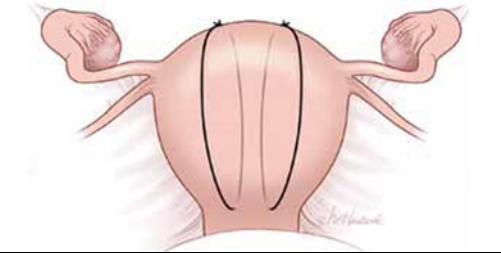
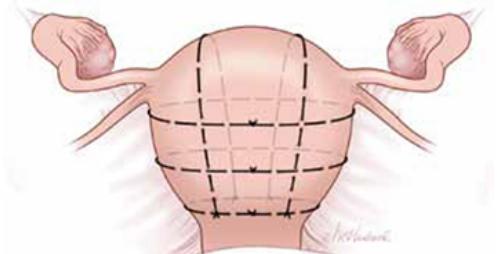
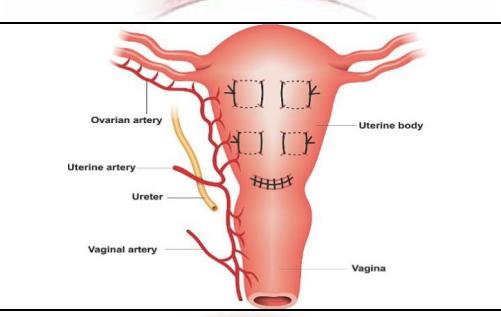
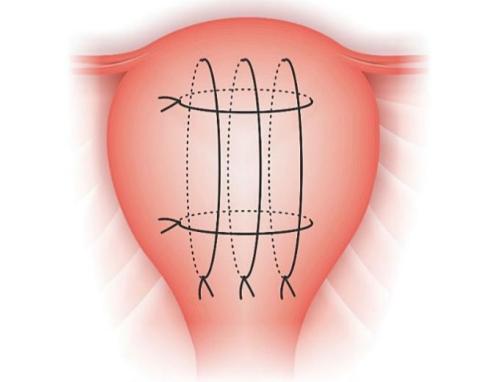
#### *Embolizacija arterije uterine*

Odluka da se pacijentkinja podvrgne embolizaciji arteije uterine treba i mora biti donešena u saradnji sa interventnim radiologom. Embolizacija arterije uterine može biti korisna metoda kod različitih uzročnika PPH uključujući i placentu akretu. I embolizacija i podvezivanje arterije uterine imaju visoku stopu uspešnosti skoro 90% sa malim procentom komplikacija. Ukoliko su dostupne obe metode, embolizaciji treba pristupiti po laparatomiji kao metodi prvog izbora. Ukoliko je ona neuspešna treba uraditi podvezivanje arterije uterine. Ukoliko je podvezivanje neuspešno a njoj se pristupilo prvo, embolizacija je gotovo nemoguća, a histerektomija ostaje jedini mogući postupak [37,38].

#### *Uterusne kompresivne suture*

Kompresivne uterusne suture plasiraju se po mogućству nakon potpune eksteriorizacije uterusa. Nakon eksteriorizacije, uterus se blago angulira u stranu kako bi došlo do vazokonstrikcije [39]. Takođe može se dati vazopresin u dozi od 4U u 20 ml fiziološkog rastvora

na mestu placentnog ležišta, što redukuje gubitak krvi [40]. Prvu kompresivnu suturu pezentovao je Christofer B Lynch 1997 godine, u toku carskog reza, potom su se pojavile različite modifikacije sa sličnim ishodom a to je zaustavljanje PPH uz prezervaciju uterusa sa visokom stopom uspešnosti i jednostavnosti izvođenja [41]. Neke od opisa plasiranja kompresivnih sutura opisane su u tabeli br 5. Treba napomenuti da je broj ovih sutura veliki i da je ovo opis onih najčešćih koje se mogu naći u literaturi. Ono što je zajedničko kompresivnim suturama je njihova efikasnost koja se kreće i do 91.7%, mada treba naglasiti da ovi podaci nisu dobijeni iz dvostrukog slepih kontrolisanih randomiziranih studija, već isključivo na osnovu studija slučaja ili observacionih studija. Ove metode imaju i svoje nedostatke. Naime plasiranje ovakvih šavova dovodi se u vezu sa stvaranjem uterinskih sinehija, endometritisa i piometre, nekroze uterusa, i većim procentom invanzivne placentacije u narednoj trudnoći [46]. Takođe, u tretmanu PPH moguća je i kombinacija balon tamponade i kompresivnih sutura - sendvič uterus.

Kompresivna sutura	Opis	Slika
<b>Christofer B Lynch [41]</b>	Longitudinalna sutura koja penetrira u uterus i zahteva inciziju na materici.	
<b>Haymann [42]</b>	Ne zahteva inciziju na uterusu i podrazumeva plasiranje longitudinalnih sutura koje prolaze kroz uterus, direktno od prednjeg ka zadnjem zidu uterusa i svaka se veže na fundusu.	
<b>Pereira [43]</b>	Podrazumeva cirkularne suture koje se pružaju submukozno bez prodiranja u kavum uterusa. Longitudinalne se vežu na početku i na kraju za najnižu distalnu tačku	
<b>Cho [44]</b>	Transfiksacione kompresivne suture. Eliminiše proctor u šupljini materice vezujući prednji za zadnji zid materice. Pogodan za krvarenja iz tela i donjeg segmenta uterusa.	
<b>Matsubara-Yano compressive suture [44]</b>	M-Y sutura vezuje donji uterini segment od napred ka pozadi a potom fundamentalni region od pozadi ka napred sa vezivanjem longitudinalnih sutura. Histerektomija nije neophodna	

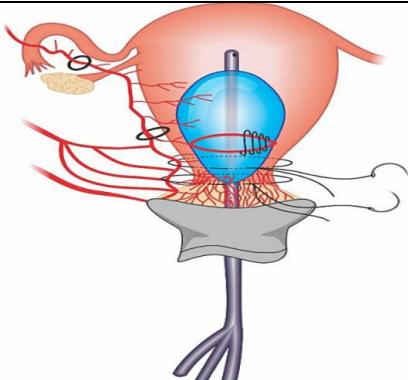
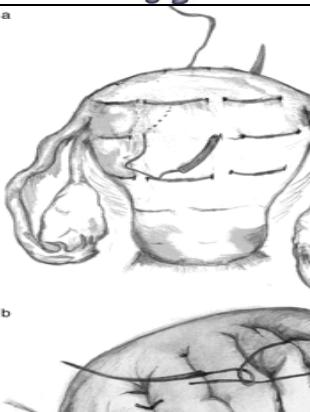
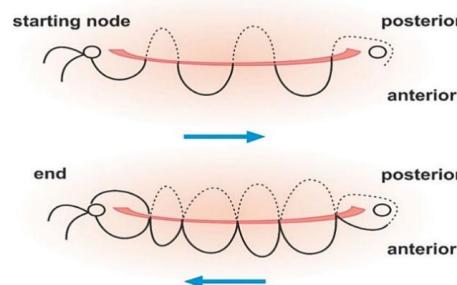
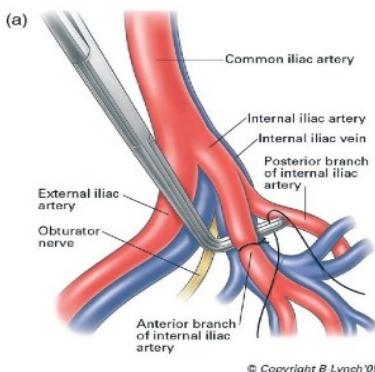
Dedes [44]	Kod krvarenja iz donjih segmenta, mogu se plasirati i transverzalne cervikoistmične suture	
Hackethal [45]	6-16 transfiksacionih poprečnih sutura, 2-4cm dugih - U sutura	
Multiple kompresivne suture [44]	Kompresivne suture za kontrolu hemoragije i prezervaciju fertiliteta kod pacijentkinja sa placentom akretom. Plasiraju se nakon bilateralne uterine ligature	

Tabela 5. Neke od najčešće korišćenih kompresivnih sutura. Some of the most used compressive sutures

#### Ligiranje arterije ilijake.

Prvi put je izvedena od strane Kelly - ja 1894. godine sa uspehom od 40-90% [47,48]. Redukuje protok krvi kroz malu karlicu za 50% i pulsni pritisak za 85%, stimlišući pride vensku, pre nego arterijsku cirkulaciju i hemostazu [49]. Iako je ova tehnika brza i predstavlja efektivan način za kontrolu krvarenja, retko je u upotrebi, prvenstveno zbog straha od ligiranja i povreda okolnih struktura [50]. Ligacija ilijačne arterije sa jedne strane može izbeći potrebu za histerektomijom kod atonije, dok sa druge strane kod rupture uterusa, laceracija i drugih ekstenzivnih

povreda može olakšati identifikaciju operativnog polja i histerektomiju. Tokom ove procedure najpre se identificuje zajednička ilijačna arterija, potom ureter koji je ukršta na njenoj bifurkaciji. Zajednička ilijačna arterija se grana na spoljašnju koja ide lateralno i naviše i unutrašnju ilijačnu arteriju (arteriju hipogastriku) koja ide medialno i naniže. Kada se isprepariše od vene koja je često adherentna za arteriju desnostrano angu-liranim rajterom, klemuje se i podveže [51].



Slika 5. Tehnika podvezivanja unutrašnje ilijske arterije [52].

#### *Peripartalna histerektomija*

Kada sve ostale konvencionalne metode bivaju iscrpljene pribegava se peripartalnoj histerektomiji [49]. Prevalenca kod nisko razvijenih i visoko razvijenih zemalja je 2,8 odnosno 0,7 na 1000 porođaja [47]. Učestalost peripartalne histerektomije je naravno usko povezana sa učestalošću carskih rezova. Najčešći razlozi za histerektomiju su placentna patologija poput abnormalne placentacije - placenta akreta spectrum, placenta previa i abrupcija placente, potom atonija uterusa i rupture uterusa [47]. Peripartalna histerektomija je udružena sa visokim procentom maternalnog morbiditeta u smislu potrebe za masivnim transfuzijama, diseminovane intravaskularne koagulacije, povrede urinarnog trakta, potrebe za ponovnom eksploracijom kod perzistentnih krvarenja i postoperativne hiperpireksije [49]. Nivo maternalnog mortaliteta kod izvođenja peripartalne histerektomije varira u zavisnosti od regionala od 0% u Turskoj, 6% u Velikoj Britaniji i Novom Zelandu, a najveći je u

Nigeriji 11.8% [13]. Prilikom subtotalne histerektomije kraće je vreme dužine trajanja operacije i brže se uspostavlja hemostaza. Maternalne komplikacije češće su kod dugotrajnih operacija (optimalno trajanje operacije je 90 min), ali ukoliko se budemo odlučili za histerekomiju moramo tačno identifikovati mesto krvarenja. Kada je krvarenje u donjem uterinom segmentu, cerviku ili vaginalnom forniksu subtotalna histerektomija neće biti dovoljan hirurški tretman jer sve dok cerviks ima veliki krvni protok hemoragija će perzistirati i u tom slučaju potrebno je uraditi totalnu histerektomiju [53].

#### ZAKLJUČAK

PPH je uprkos svim dostupnim preventivnim sredstvima i dalje vodeći uzrok maternalnog morbiditeta i mortaliteta. U tom smislu treba redukovati postupke i "mešanje" u prirodne tokove porođaja - indukcije porođaja, stimulacije porođaja kao i elektivne carske rezove treba svesti na minimum. Takođe od značaja je i obezbediti adekvatnu medikamentoznu terapiju, njihove alternative kao i savremena sredstva poput intrauterinih balona. Treba obezbediti i adekvatnu opremljenost intenzivnih nega i međusobnu saradnju između lekara anesteziologa i ginekologa. Svakako je najvažnija obučenost ginekologa - akušera u adekvatnom i pravovremenom donošenju ispravnih odluka, te svesti procenat peripartalnih histerektomija na najmanju moguću meru.

#### LITERATURA

- Creanga AA, Berg CJ, Ko JY, Farr SL, Tong VT, Bruce FC, et al. Maternal mortality and morbidity in the United States: where are we now? *J Womens Health (Larchmt)* 2014; 23: 3–9.
- Callaghan WM, Kuklina EV, Berg CJ. Trends in postpartum hemorrhage: United States, 1994–2006. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 353.e1–6.
- Say L, Chou D, Gemmill A, Tuncalp O, Moller AB, Daniels J, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health* 2014;2: e323–33.
- ACOG Committee on Practice Bulletins- Obstetrics. Practice bulletin no. 183: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol*. 2017;130: e168–e186.
- Goertler K. Die Architektur der Muskelwand des menschlichen Uterus und ihre funktionelle Bedeutung. *Gegenbaurs morphologisches Jahrbuch* 1931:45–128.
- Lees M, Hill J, Ochsner A, et al. Maternal placental and myometrial blood flow of the rhesus monkey during

- uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1971;110:68–81
7. Brandt M. The mechanism and management of the third stage of labor. *Am J Obstet Gynecol* 1933;25:662–77.
  8. Dieckmann W, Odell L, Williger V, et al. The placental stage and postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 1947;54: 415–27.
  9. Fuchs A, Fuchs F. Physiology of parturition. In: Gabbe S, Niebyl J, Simpson J, eds. *Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies*, 2nd edn. New York: Churchill Livingstone, 1991:147–743.
  10. Renn K. Untersuchungen ueber die raeumliche Anordnung der Muskelbuendel im Corpus bereich des menschlichen Uterus. *Z Anat Entwicklungsgesch* 1970;132:75–106
  11. Buzaglo N, Harley A, Sergienko R, Sheiner E. Risk factors for early postpartum hemorrhage (PPH) in the first vaginal delivery, and obstetrical outcomes in subsequent pregnancy. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2014; 28(8):932–7.
  12. FIGO Generic. Post-Partum Haemorrhage Protocol and Care Pathways. Guideline 2022.
  13. Eskobar MF, Anwar H, Gerhard T, Ethan R, Wanda N, Diana R. FIGO recommendations on the management of postpartum hemorrhage 2022. *Int J Gynecol Obstet*. 2022;157(Suppl. 1):3–50.
  14. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95:442–9.
  15. Braund S, Deneux-Tharaux C, Sentilhes L, Seco A, Rozenberg P, Goffinet F. Induction of labor and risk of postpartum hemorrhage in women with vaginal delivery: A propensity score analysis. *Int J Gynecol Obstet*. 2024; 164: 732–40.
  16. Biava M, Cipriani G, Malja E et al. Increased risk of postpartum hemorrhage in cesarean delivery. *J Anesth* 2024; 38: 145–6.
  17. Brenner A, Roberts I, Balogun E et al. Postpartum haemorrhage in anaemic women: assessing outcome measures for clinical trials. *Trials* 23 2022.220.
  18. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. Guideline 2012.
  19. Begley C, Gyte GM, Devane D, McGuire W, Weeks A. Active versus expectant management for women in the third stage of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015;2((3))CD007412.).
  20. Van der Nelson H, O'Brien S, Burnard S, Mayer M, Alvarez M, Knowlden J, et al. Intramuscular oxytocin versus Syntometrine® versus carbetocin for prevention of primary postpartum haemorrhage after vaginal birth: a randomised double-blinded clinical trial of effectiveness, side effects and quality of life. *BJOG* 2021;128(7):1236–46.
  21. Bajwa SK, Bajwa SJ, Kaur H, Goraya SP, Singh A, Kaurishar H. Management of third stage of labor with misoprostol: A comparison of three routes of administration. *Perspect Clin Res*. 2012;3(3):102–8.
  22. Widmer M, Piaggio G, Nguyen TM, Osoti A, Owa OO, Misra S et al. Heat-stable carbetocin versus oxytocin to prevent hemorrhage after vaginal birth. *N Eng J Med*. 2018;379(8):743–52.
  23. Ker K, Edwards P, Perel P, Shakur H, Roberts I. Effect of tranexamic acid on surgical bleeding: systematic review and cumulative metaanalysis. *BMJ*. 2012;344:e3054.
  24. Sentilhes L, Lasocki S, Ducloy-Bouthors AS, et al. Tranexamic acid for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. *Br J Anaesth*. 2015;114:576–587
  25. Pacagnella RC, Souza JP, Durocher J, et al. A systematic review of the relationship between blood loss and clinical signs. *PLoS One*. 2013;8:e57594.
  26. Wang H, Chen MB, Zheng XW, Zheng QH. Effectiveness and safety of hypotensive resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: a protocol for meta-analysis. *Medicine*. 2019; 98:e18145
  27. Johansson PI, Oliveri RS, Ostrowski SR. Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma. *J Emerg Trauma Shock*. 2012;5:120–5.
  28. Anderson J, Etches D, Smith D. Postpartum hemorrhage. In: Baxley E. *Advanced Life Support in Obstetrics course syllabus*. 4th edn. Leawood, KS: American Academy of Family Physicians, 2001.
  29. FIGO Safe Motherhood and Newborn Health (SMNH) Committee. Prevention and treatment of postpartum hemorrhage in low-resource settings. *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2012;117:108–18.
  30. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician gynecologists, no. 76, October 2006: postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol* 2006;108:1039–47.
  31. Miller S, Martin HB, Morris JL. Anti-shock garment in postpartum haemorrhage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22(6):1057–74.
  32. Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, et al. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004–2006. *Int J Gynecol Obstet* 2006;94(3):243–53.
  33. Antony KM, Racusin DA, Belfort MA, et al. Under pressure: intraluminal filling pressures of postpartum hemorrhage tamponade balloons. *Ajp Rep* 2017;7(2):e86–e92.
  34. O'Leary JL, O'Leary JA. Uterine artery ligation in the control of intractable postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 1966;94(7):920–924.
  35. Kellie FJ, Wandabwa JN, Mousa HA, Weeks AD. Mechanical and surgical interventions for treating primary postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(7):CD013663.
  36. Bouchghoul H. Uterine-sparing surgical procedures to control postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol* 2024; 230 (3): S1066 - S1075.e.
  37. Ganguli S, Stecker MS, Pyne D, Baum RA, Fan CM. Uterine artery embolization in the treatment of postpartum uterine hemorrhage. *JVasc Interv Radiol*. 2011;22:169–176.
  38. Diop AN, Chabrot P, Bertrand A, et al. Placenta accreta: management with uterine artery embolization in 17 cases. *J Vasc Interv Radiol*. 2010;21:644–648.
  39. Huijgen QCA, Gijsen AF, Hink E, Van Kesteren PJM. Cervical tourniquet in case of uncontrollable haemorrhage during caesarean section owing to a placenta accreta. *Case Reports*. 2013; bcr2013009237.2.

- 40.Kato S, Tanabe A, Kanki K, et al Local injection of vasopressin reduces the blood loss during cesarean section in placenta previa. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014; 40(5):1249-56
- 41.Price N, B-Lynch C. Technical description of the B-Lynch brace suture for treatment of massive postpartum haemorrhage and review of published cases. *Int J Fertil Womens Med.* 2005; 50(4):148-63
- 42.Steer F, Haymann uterine compression suture. *BJOG* 2015; 8: 1137-37.
- 43.Moleiro ML, Guedes-Martins L, Mendes A, Marques C, Braga J. Modified Pereira Suture as an Effective Option to Treat Postpartum Hemorrhage due to Uterine Atony. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2018;40(2):92-95.
- 44.Alves, Alvaro & Nagahama, Gilberto & Nozaki, Alexandre. Surgical management of postpartum hemorrhage: RBCG 2020; 42: 679-686.
- 45.Matsubara S, Yano H, Ohkuchi A, Kuwata T, Usui R, Suzuki M. Uterine compression sutures for postpartum hemorrhage: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92:378-385.
- 46.Hackethal AD, Brueggmann F, Oehmke HR, Tinneberg MT, Zygmunt KM. Uterine compression U-sutures in primary postpartum hemorrhage after Cesarean section: fertility preservation with a simple and effective technique. *Human Reproduction* 2008; 23:74-79.
- 47.Mallappa S, Nankani A, Hamamy E. Uterine compression sutures, an update: review of efficacy, safety and complications of B-Lynch suture and other uterine compression techniques for postpartum haemorrhage. *Arch Gynecol Obstet* 2010; 281: 581-8.
- 48.Van den Akker T, Brobbel C, Dekkers OM, Bloemenkamp KW. Prevalence, indications, risk indicators, and outcomes of emergency peripartum hysterectomy worldwide: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016;128:1281-1294.
- 49.Bateman BT, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Peripartum hysterectomy in the United States: nationwide 14 year experience. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(63):e1-8.
- 50.Demirci O, Tuğrul AS, Yilmaz E, Tosun Ö, Demirci E, Eren YS. Emergency peripartum hysterectomy in a tertiary obstetric center: nine years evaluation. *J Obstet Gynaecol Res.* 2011;37:1054-1060.
- 51.Temizkan O, Angın D, Karakuş R, Şanverdi İ, Polat M, Karateke A. Changing trends in emergency peripartum hysterectomy in a tertiary obstetric center in Turkey during 2000- 2013. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2016;17:26-34.
- 52.Chawla J, Arora D, Paul M, Ajmani SN. Emergency obstetric hysterectomy: a retrospective study from a Teaching Hospital in North India over eight years. *Oman Med J.* 2015;30:181-186
- 53.Gurram A. Bilateral internal iliac artery ligation in postpartum haemorrhage MedPulse – International Medical Journal. July 2016; 3(7):613-6.
- 54.Gungor T, Simsek A, Ozdemir AO, Pektas M, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Surgical treatment of intractable postpartum. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280:351-5.
- 55.Mukherjee S, Arulkumaran S. Post- partum haemorrhage. *Obstet Gynaecol Reprod Med.* 2009;19:121-6.

## CONTEMPORARY APROACH TO POSTPARTUM HAEMORRHAGE

### SAVREMENI PRISTUP POSTPARTALNOJ HEMORAGIJI

Nataša Janković<sup>1</sup>, Sanja Dimitrijević<sup>2</sup>, Jovana Serafimović<sup>3</sup>, Miloš Janković<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology and Obstetrics Community Health Centre Pirot, <sup>2</sup>Centre for Gynecology and Human Reproduction, Military Medical Academy Belgrade, <sup>3</sup>Department of Gynecology and Obstetrics Community Health Centre Zvezdara, Belgrade, <sup>4</sup>Department of Internal Medicine, General Hospital Pirot.

**Summary:** INTRODUCTION. Postpartum hemorrhage (PPH) is one of the leading causes of maternal morbidity and mortality worldwide. It is estimated than 125000 women worldwide die from PPH and its consequences. PPH is defined as blood loss greater than 500ml in vaginal birth or greater than 1,000 mL in cesarean sections. In order to prevent and treat PPH, clinicians must know and understand the physiological mechanisms that lead to the cessation of blood flow through the placental bed that accompanies placental separation. AIM. This review seeks to provide a global overview of PPH causes, risk factors, prevention (active management of the third stage of labor and prohemostatic agents), medicamentous, nonsurgical conservative and surgical treatment of PPH. METHODS. Available guidelines were researched on prevention and treatment of PPH - WHO 2012, FIGO 2022, ACOG 2017, RCOG 2017. CONCLUSION. Although the PPH mortality is significantly decreased , a significant increase in mordidity, of both primary and secondary PPH, is noted. In that sence, all procedures during childbirth that disrupt the natural delivery should be minimized. It is also important to have adequate intensive care equipment and the training of gynecologist - obstetricians to adequately and timely make correct decisions in order to minimize the number of complications and peripartum hysterectomies.

**Key words:** postpartal haemorrhagia (PPH), prevention PPH, nonsurgical conservative approach in PPH, surgical approach in PPH

Korespondencija/Correspondence

Nataša JANKOVIĆ,  
Ustanička 7/25, 18300 Pirot  
e-mail: [natasa.jankovic1984@gmail.com](mailto:natasa.jankovic1984@gmail.com)  
Tel: 060/30-68-040