

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

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



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

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

Glavni i odgovorni urednik:

Milorad Pavlović

Urednici:

Saša Grgov
Zoran Anđelković
Dragoslav Aleksić
Miomir Prokopović

Uređivački odbor:

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

Redakcijski kolegijum:

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

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Lektori:

Julijana Konić - srpski jezik
Milica Dosev - engleski jezik

Tehnički sekretar:

Slavica Stamenković

Štampa: SVEN - Niš
Tiraž: 300 + 200 CD

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

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@open.telekom.rs

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

SADRŽAJ

CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

1. Komplikacije intrakranijalnih aneurizmi

Complications of intracranial aneurysms

R. Benović, N. Živković

5. Akutni infarkt miokarda kod pacijenata sa normalnim koronarnim arterijama

Acute myocardial infarction in patients with normal coronary arteries

*M. R. Damjanović, D. Đorđević-Radojković,
M. Pavlović, M. Živković, G. Koraćević,
S. Šalinger-Martinović, D. Stanojević*

10. Demencija: skrining i rano otkrivanje u opštoj praksi

Dementia: screening and early detection in general practice

M. B. Makević Đurić, M. J. Đurić

15. Beta thalasemia minor- heterozigotni oblik - prikaz slučaja

Beta thalasemia minor-heterozygous form - a case report

Lj. Tadić, V. Milić

ODABRANE TEME

SELECTED TOPICS

19. Protokol trudnoće posle očekivanog datuma porođaja

Pregnancy protocol after the expected date of childbirth

Krstić B. Dragan

48. Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

KOMPLIKACIJE INTRAKRANIJALNIH ANEURIZMI

Radomir Benović, N. Živković

Neurohirurška služba, Kliničko Bolnički Centar Zemun, Beograd

SAŽETAK

Ruptura cerebralne aneurizme je najčešći uzrok subarahnoidalnih hemoragija. Klinički, može imati smrtan ishod od oko 50% ili može ostaviti trajan i težak neurološki deficit koji je uzrokovan direktnim ili indirektnim oštećenjem moždanog tkiva (hematom, povišeni intrakranijalni pritisak, hidrocefalus). Može se zbrinuti standardnom mikrohirurškom ili endovaskularnom tehnikom. Specifične moguće komplikacije su: vazospazam, moždane ishemije i tromboembolije, nepotpuna okluzija aneurizme clip-som, okluzija ili subokluzija magistralne arterije i okluzija perforantnih sudova, ruptura aneurizme u toku i nakon operativnog postupka, rekanalizacija post-koilovane aneurizme. Aneurizmalno intrakranijalno krvavljenje ima visoku ranu smrtnost i nizak kasni morbiditet kao posledicu mogućih komplikacija.

Cljučne reči: Intrakranijalne aneurizme, Embolizacija

Uvod

Ruptura cerebralne aneurizme je najčešći uzrok subarahnoidalnih hemoragija. Klinički, može imati smrtan ishod od oko 50% ili može ostaviti trajan i težak neurološki deficit koji je uzrokovan direktnim ili indirektnim oštećenjem moždanog tkiva (hematom, povišeni intrakranijalni pritisak, hidrocefalus). Obzirom na brz i fulminantan razvoj neophodna je hitna neuroradiološka dijagnostika, i u zavisnosti od samog verifikovanog nalaza, izbor operativnog lečenja standardnom mikrohirurškom tehnikom koja i dalje predstavlja zlatan standard ili neuroradiološkom, embolizacionom metodom.

U modernoj kliničkoj praksi potreban je multidisciplinarni pristup ovakvim urgentnim stanjima u vidu timske saradnje neurohirurga, neuroradiologa i neurologa, radi pružanja pravovremene i adekvatne pomoći pacijentu. U slučaju dijagnostikovanja intrakranijalne aneurizme,

SUMMARY

Subarahnoid bleeding, in most of cases, is caused by ruptured intracranial aneurysm. Death is outcome in 50% of patients or it can leave permanent and severe neurological weakness caused by internal bleeding or directly destroying brain tissue (hematoma, increased intracranial pressure, hydrocephalus). Two solutions for ruptured intracranial aneurysm are by microsurgical technique or by endovascular treatment. Specific possible complications are vasospasm, cerebral ischemia and thromboembolism, reruptured intracranial aneurysm occlusion or sub occlusion of main artery and occlusion of perforating vessels, aneurysm rupture during and after the surgical procedure, post-coiled recanalisation of the aneurysm.. Aneurysmal intracranial bleeding has high rate of mortality and low late morbidity as the consequence of possible complications.

Key words: Intracranial Aneurysm, Endovascular treatment

čime je verifikovana njena lokalizacija, veličine i odnos fundus-vrat, tim donosi odluku o sprovođenju odgovarajućeg tretmana. Kod rupturiranih aneurizmi vreme je važan faktor u odluci za hitnu intervenciju, jer se nakon 72 sata značajno povećeva rizik od razvijanja vazospazma i povećeva koagulabilnost krvi.

U slučaju endovaskularne embolizacije, najbolje je sprovesti u nastavku angiografske metode, uz neophodno prisustvo neurohirurga i anesteziologa.

Standardnom mikrohirurškom metodom, otvaranjem cisterni i postavljanjem određenog klipa (Cushing, Yasargill, Drake i dr.) na vrat, pri čemu arterija ostaje intaktna i prolazna, intrakranijalna aneurizma se potpuno isključuje iz moždane cirkulacije.

U ranom postoperativnom periodu radi se kontrolna angiografija radi kontrole pozicioniranog klipsa i verifikacije eventualnog prisustva rezidualnog volumena (resta) aneurizme u kasnijoj fazi. Rest aneurizme postoji kod 4,2–5,7%

operisanih, dvostruko češće na vratu, nego na fundusu i znatno češće kod aneurizmi prednje komunikantne i oftalmičke arterije (8,2%) nego kod aneurizmi drugih arterija (0,6%).^{1,2,3}

U prvih mesec dana nakon operacije rekurantno krvarenje se javlja zbog nepotpune okluzije aneurizme ili zbog rupture netretirane multiple aneurizme, dok je u periodu 1,5–20 godina nakon operacije uzrok ovakvog krvarenja ruptura netretirane multiple aneurizme, aneurizme de novo ili aneurizme ponovo nastale na ranijem mestu.⁴

Smatra se da se oko 90% operisanih sakularnih aneurizmi male i srednje veličine može okludirati ovim načinom.

Gigantske aneurizme imaju manji uspeh klipsovanja i što je veći promer, rezultat je lošiji. Navedenom mikrohirurškom tehnikom zbrinjavaju se sakularne aneurizme, dok kod fuziformnih i aneurizmi kod kojih vrat nije definisan, ili nije dostupan klipsovanju, vrši se oblaganje, odnosno ojačavanje njenih zidova sintetskim i biološkim materijalom (wrapping). Međutim, ovom metodom se ne isključuje mogućnost rerupture aneurizme.

Endovaskularnom embolizacijom intrakranijalnih aneurizmi obično se obuhvataju aneurizme koje imaju visok rizik po pacijenta mikrohirurškom tehnikom ili aneurizme koje se ne mogu hirurški rešiti (gigantske, fuziformne i dr.). Može se raditi kao parcijalna embolizacija, radi isključenja recidiva hemoragije, do ponovne embolizacije ili operativnog lečenja, ili subtotalna embolizacija, kojom se obliteriše oko 90–95% intrakranijalne aneurizme.

Kod aneurizmi sa širokim vratom teško se postiže željena obliteracija, pa se u tu svrhu mogu koristiti podržni stentovi kojima se mogu dopuniti i fuziformne aneurizme zadnjeg bazilarnog sliva.

Navedeni koilovi se najčešće prave od platinskih vlakana (tanke platinumske spirale). Postoje više vrsta (2D, 3D i dr.) koje se plasiraju sa strujom od 9v, čime se postiže i elektrotromboza.

Najveći rizik u primeni te tehnike predstavljaju tromboembolične komplikacije u toku i posle intervencije, što može dati tranzitorna ili trajna neurološka oštećenja.

Druga značajna komplikacija je recidivirajuće aneurizmalno krvavljenje u toku, ili posle embolizacije. Najdetaljnije analize potiču sa Kalifornija Univerziteta, gde se i otpočelo sa tom vrstom endovaskularne tehnike.

U velikoj seriji primenjene GDC tehnike u embolizaciji rupturiranih aneurizmi prednje i zadnje cirkulacije prikazane su najčešće komplikacije i rezultati lečenja. Prema tom saopštenju do rerupture aneurizme u toku same intervencije došlo je kod 2,73% bolesnika, tromboembolične komplikacije su se javile kod 2,48%, okluzija noseće arterije kod 3%, migracija GDC u druge krvne sudove 0,5% i pojava vazospazma je registrovana kod 0,5% tretiranih tom metodom.

Za sve graduse bolesnika kod aneurizmi prednje cirkulacije trajno neurološko oštećenje je imalo 8,1%, a mortalitet je iznosio 6,4%. Kod aneurizmi zadnje cirkulacije trajno neurološko oštećenje je iznosilo 9,6%, a mortalitet 6,1%.

Na osnovu višegodišnjih iskustava, autori predlažu primenu GDC tehnike u akutnoj fazi intrakranijalnog aneurizmalnog krvavljenja. Taj stav obrazlažu malim rizikom aneurizmalne rerupture tokom same intervencije. Kada se postigne samo parcijalna embolizacija aneurizme, isključena je mogućnost recidivirajućeg krvavljenja i stvoreni su uslovi za agresivnu terapiju radi prevencije i lečenja vazospazma. Posle prolaska akutnog perioda i smirivanja kliničkog stanja, ako je obliteracija aneurizmalne šupljine nepotpuna, moguća je naknadna korekcija ponavljanjem GDC tehnike ili direktnim neurohirurškim pristupom.

Obe metode nose sa sobom određeni rizik od javljanja širokog dijapazona mogućih komplikacija koje grubo možemo podeliti u specifične i nespecifične.

U specifične, koje su posledica operativnog zbrinjavanja aneurizme, ili prodora krvi u subarahnoidalni prostor, ubrajamo vazospazam, moždane ishemije i tromboembolije, nepotpunu okluziju aneurizme clip-som, okluziju ili subokluziju magistralne arterije i okluziju perforantnih sudova, rupturu aneurizme u toku i nakon operativnog postupka, rekanalizacija post-koilovane aneurizme. Moguć uzrok postoperativne ishemije je i ekscesivno, dugotrajno ekartiranje mozga („sindrom špatule“ u neurohirurškom žargonu).

Efekat ekartiranja je izrazitiji ako je elastičnost mozga smanjena, čemu ponekad doprinose i neadekvatna anestezija i postoperativna nega (hipotenzija za vreme i posle operacije, nepoštovanje 3-H protokola u medikamentnoj prevenciji vazospazma).⁵

Od nespecifičnih komplikacija mogu se javiti infekcije i prelom koila ili katetera, postoperativna epilepsija, moždani edem, hematomi, infekcije, tromboze i embolije, metabolički, respiratorni, urološki i gastroenterološki poremećaji.

Rezultati multicentrične ISAT (The International Subarachnoid Aneurysm Trial) studije, u kojoj su bila uključena 2143 pacijenta, pokazuju komparaciju koilingovanih i klipsovanih aneurizmi.⁶

Neuroradiološkim embolizacionim tretmanom efikasno je sprečena reruptura uz značajno niži morbiditet i mortalitet u odnosu na mikrohirurški metod zaključuju Molyneux i grupa saradnika (2005). Međutim, tokom jednogodišnjeg perioda praćenja ova prednost se gubi.

Rizik od ponovne hemoragije je nizak, iako je veći u grupi koilovanih aneurizmi. Campi i saradnici (2007) naglašavaju da je potreba za reintervencijom četiri puta češća u grupi koilingovanih pacijenata.

Dugoročnim praćanjem pacijenata u ISAT studiji pokazalo se veće javljanje ponovne cerebralne hemoragije kod embolisanih pacijenata u

odnosu na klipsovane. Van Der Shaaf i saradnici ističu da je kod pacijenata u lošem opštem stanju povoljnija embolizaciona tehnika isključivanja aneurizmi.

U toku 12 meseci najveći deo preživelih pacijenata se oporavlja od neurološkog ispada, ako su postojali na otpustu posle završetka neurohirurškog lečenja.⁷

Neuropsihološka ispitivanja su pokazala da pacijenti sa dobrim ishodom na otpustu iz bolnice (GOS gradus I), dostižu svoj premorbidni koeficijent inteligencije i oporavljaju se potpuno ili skoro potpuno u svim vidovima kognitivne sposobnosti u toku jedne godine.

Ogden i saradnici iznose da se ipak i posle 12 meseci od aneurizmalne intrakranijalne hemoragije kod 40 do 50% pacijenata registruju manje smetnje tipa psihomotorne usporenosti, određeni stepen slabljenja memorije i problemi sa koncentracijom. Istraživanja pokazuju da se 24-69% pacijenata dugo ne vraća na svoj premorbidni socijalni nivo.

Epilepsija se kao kasna komplikacija aneurizmalnog krvavljenja registruje u postoperativnom periodu kod više od 20% pacijenata.^{8,9}

Epilepsija je češća u slučajevima gde je bio lošiji gradus (GDS ili Hunt Hess), gde je postojalo intracerebralno krvavljenje, hidrocefalus, vazospazam i kod onih gde je zaostao neurološki deficit.

Osim navedenog rizika, faktori za nastanak epilepsije su aneurizme srednje moždane arterije sa intracerebralnim temporalnim hematomom, postojanje multiplih aneurizmi i pacijenti mlađeg životnog doba (manje od 30 godina života) kao i oni koji su imali ponovljeno aneurizmalno krvavljenje. Pitanje preventivne antikonvulzivne terapije je otvoreno i postoje mišljenja za primenu, i protiv nje.

Tokom prve godine od operacije visok procenat pacijenata ima inverziju sna. Ona se ogleda u potrebi dnevnog spavanja i noćne nesаницe. Te teškoće se vremenom gube.

Veliki procenat pacijenata se tokom prve godine, nešto manje i kasnije, žali da ima slabije pamćenje, smanjeno samopouzdanje i opštu životnu motivisanost. Promene ličnosti se ogledaju u povećanoj osetljivosti, nervozu (26%).¹⁰⁻¹³

Postoji povećana agresivnost, usporeno mišljenje i nagle promene raspoloženja. Više godina posle završenog lečenja pacijenti vode zdraviji život što se ogleda u velikom broju onih koji prestaju da puše i konzumiraju alkohol.

Jake, učestale glavobolje više godina nakon operativnog lečenja se sreću prema Ogdenu kod 16,5% pacijenata.¹⁴

Radna sposobnost kod prve i druge kategorije pacijenata prema GOS, kod kojih bi se mogao očekivati nastavak potpune profesionalne aktivnosti, sa godinama je sve manja. Procenat penzionisanih je veći sa godinama koje dolaze posle završenog neurohirurškog lečenja.¹⁵

Aneurizmalno intrakranijalno krvavljenje ima visoku ranu smrtnost i nizak kasni morbiditet kao posledicu mogućih komplikacija.

Oporavak pacijenata je uglavnom završen tokom godinu dana od nastanka bolesti, ali je za potpuni povratak ponekad potrebno i više godina. Manji broj pacijenata ima trajne i teške posledice (treća grupa GOS) . Pacijenti iz grupe vegetativno preživelih završavaju u najvećem broju letalno, tokom nekoliko meseci od nastanka bolesti.

Zaključak

Zbrinjavanje intrakranijalnih aneurizmi i dalje je jedna od najkompleksnijih neurohirurških odluka i svakako jedan od najvećih izazova. Obe metode daju širok spektar mogućih komplikacija počev od perioperativnih, specifičnih i nespecifičnih, kao i kasnijih.

Učestalost komplikacija nakon operativne okluzije moždanih aneurizmi značajno zavisi od preoperativnog kliničkog statusa, dužine preoperativnog intervala, veličine i lokalizacije aneurizme i njene intraoperativne rupture.

Literatura

1. Solomon RA. Neurosurgical Complications of Aneurysms and Arteriovenous Malformations. In: Post KD, Friedman E, McCormick P, editors. Postoperative Complications in Intracranial Neurosurgery. New York: Thieme Medical Publishers; 1993. p. 208–21
2. Ogilvy CS, Carter BS. A proposed comprehensive grading system to predict outcome for surgical management of intracranial aneurysms. *Neurosurgery* 1998; 42(5): 959–68.
3. D'Angelo V, Fiumara E, Florio F. Problems njith post-clipping aneurysmal rests. *J Neurosurg Sci* 1998; 42(1Suppl 1): 93–9.
4. Yamakawa H, Sakai N, Takenaka K, Yoshimura S, Andoh T, Yamada H, et al. Clinical analysis of recurrent subarachnoid hemorrhage after neck clipping surgery. *Neurol Med Chir Tokyo* 1997; 37(5): 380–6.
5. Villani RM, De Santis A, Bello L, Ceccarelli G, Lanterna A, Spagnoli D. Mortality and morbidity in patients operated on for ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg Sci* 1998; 42 (1 Suppl 1): 101–9.
6. Molyneux A.J., Kerr R.S., Yu L.M., Clarke M., Sneade M., Yarnold J.A., Sandercock P.: International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) Collaborative group, International subarachnoid aneurysm trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms, a randomised comparison of effects on survival, dependency, seizures, rebleeding, subgroups, an aneurysm occlusion, *Lancet* 2005, 366 (9488): 809-17.
7. Berisavac I, Bojovic V et al. Intrakranijalno Aneurizmatско Kravljenje. 1998: 150-152.
8. Ogden JA, Utley T, Mee W: Neurological and psychosocial outcome 4 to 7 years after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*, vol 41, 1997.
9. De Sousa AA, Dantas FL, de Cardoso GT, Costa BS. Distal anterior cerebral artery aneurysms. *Surg Neurol* 1999; 52(2): 128–36.
10. Sako K, Nakai H, Hashizume A, Aizawa S, Suzuki N, Yonemasu Y. Aneurysms located at the horizontal segment of the anterior cerebral artery or the middle cerebral artery. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1997; 37(5): 387–91.
11. Lin CL, Kwan AL, Howing SL. Surgical outcome of anterior communicating artery aneurysms. *Kaohsiung J Med Sci* 1998; 14(9): 561–8.
12. De Santis A, Laiacona M, Barbarotto R, De Divitiis O, Migliore M, Capitani E. Neurophysiological outcome of operated cerebral aneurysms: prognostic factors on 148 patients. *Acta Neurol Scand* 1998; 97(6): 393–7.
13. Maurice-Williams RS, Wadley JP. Delayed surgery for ruptured intracranial aneurysms: a reappraisal. *Br J Neurosurg* 1997; 11(2): 104–9.
14. Gruber A, Dietrich W, Czech T, Richling B. Recurrent aneurysmal subarachnoid haemorrhage: bleeding pattern and incidence of posthaemorrhagic ischaemic infarction. *Br J Neurosurg* 1997; 11(2): 121–6.
15. Taylor CL, Yuan Z, Selman WR, Ratcheson RA, Rimm AA. Mortality rates, hospital length of stay and the cost of treating subarachnoid hemorrhage in older patients: institutional and geographic differences. *J Neurosurg* 1997; 86(4): 583–8.

AKUTNI INFARKT MIOKARDA KOD PACIJENATA SA NORMALNIM KORONARNIM ARTERIJAMA

Miodrag R. Damjanović, D. Đorđević-Radojković, M. Pavlović, M. Živković, G. Koraćević, S. Šalinger-Martinović, D. Stanojević

Klinika za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Niš, Niš

SAŽETAK

Tačna etiologija akutnog infarkta miokarda sa ST elevacijom (STEMI) sa normalnim nalazom na koronarnoj angiografiji još uvek je nepoznata. Mogući mehanizmi koji se nalaze u osnovi STEMI sa normalnim nalazom na koronarnoj angiografiji uključuju koronarni vazospazam, koronarni embolizam, bolest malih krvnih sudova, hiperkoagulabilno stanje, vaskulitis itd. Prospektivno smo ispitali 162 pacijenta koji su redom primani sa dijagnozom STEMI koji su dobili trombolitičku terapiju. Osnovne biohemijske analize i markeri inflamacije (broj leukocita, fibrinogen i C-reaktivni protein- CRP) su urađeni na prijemu, a koronarna angiografija između 2. i 4. dana od prijema. Normalna koronarna angiografija nađena je kod 9 pacijenata (5,6%) (I grupa), a značajne lezije na koronarnim arterijama su nađene kod 153 pacijenta (94,4%) (II grupa). Pacijenti u I grupi su značajno mlađi (44,2 godine vs 54,4, godine, $p < 0.05$) i češće su pušači. Vrednosti CRP su bile signifikantno više u I grupi (23,1mg/l vs 9,2mg/l, $p < 0.05$). Pacijenti sa STEMI i normalnim koronarnim arterijama su značajno mlađi i imaju višu vrednost CRP.

Ključne reči: akutni infarkt miokarda, normalne koronarne arterije

SUMMARY

Exact etiology of ST-elevation myocardial infarction (STEMI) with normal coronary angiography still remains unknown. The possible mechanisms underlying STEMI with normal coronary angiography include coronary vasospasm, coronary embolism, small vessel coronary disease, hypercoagulable status, vasculitis etc. We prospectively examined 162 consecutive patients with STEMI treated with fibrinolytic therapy. Routine biochemical analyses and markers of inflammation (count of leucocytes, fibrinogen and C-reactive protein-CRP) were performed on admission and coronary angiography between 2nd and 4th day of admission. Normal coronary angiograms were found in 9 patients (5,6%) (group I) and significant coronary lesions were present in 153 patients (94,4%) (group II). Patients in the first group were significantly younger (44,2 yrs vs 54,4 yrs, $p < 0.05$) and more frequently smokers (66,7% vs 35,3%, $p < 0.05$). CRP was significantly higher in the first group (23,1mg/l vs. 9,2mg/l, $p < 0.05$). Patients with STEMI and normal coronary angiography were significantly younger and had a higher value of CRP.

Key words: acute myocardial infarction, normal coronary arteries

Uvod

Mada je akutni infarkt miokarda (AIM) uglavnom povezan sa obstruktivnom koronarnom bolešću (KB), AIM sa normalnim koronarnim arterijama je opisan u literaturi pre više od 30 godina.

Ovaj tip AIM još uvek predstavlja izazov u kliničkoj praksi zbog nedostatka podataka zasnovanih na dokazima o njegovim uzrocima, mehanizmima nastanka, prognozi i sekundarnoj prevenciji.

Različiti mehanizmi su razmatrani kao osnova za nastanak AIM kod pacijenata bez promena na koronarnoj angiografiji, uključujući koronar-

ni vazospazam, stečeni ili nasledni poremećaj koagulacije, toksična stanja, embolizaciju, abuzus kokaina, virusni miokarditis, disekciju aorte, autoimuni vaskulitis, trovanje ugljen-monoksidom, disfunkciju trombocita i vazospastične sindrome udružene sa Raynaud-ovim fenomenom, inflamatorni odgovor na hlamidijalnu ili neku drugu bakterijsku ili virusnu infekciju itd.

Smatra se da je prevalencija AIM sa normalnim koronarnim arterijama niska, između 1% i 12%.¹⁻⁴

Cilj rada

Cilj ovog rada je da prikaže naše rezultate u ispitivanju bolesnika sa AIM i normalnim koronarnim arterijama.

Bolesnici i metod rada

U prospektivno rađenu studiju uključena su 162 bolesnika sa AIM koji su na prijemu dobili trombolitičku terapiju (streptokinazu ili alteplazu).

Dijagnoza AIM je postavljena na osnovu: anamneze (bol ili nelagodnost u grudima trajanja dužeg od 20 minuta), EKG promena (perzistentna ST elevacija ili novonastali blok leve grane) i povišenih markera miokardne nekroze u serumu (MB frakcija kreatin-fosfokinaze ili troponin I).⁵

Svim pacijentima su urađeni: detaljna anamneza, fizički pregled, EKG monitoring prvih 24h (po potrebi i duže), osnovne laboratorijske analize, sa akcentom na markerima zapaljenja (broj leukocita, fibrinogen i C-reaktivni protein - CRP), MB frakcija kreatin-fosfokinaze (CK-MB), ehokardiografski pregled i koronarna angiografija između 2. i 4. dana od prijema.

U slučaju da trombolitička terapija nije dovela do uspešne reperfuzije pacijentima je rađena "spašavajuća" perkutana koronarna intervencija ("rescue" PCI). Kriterijumi za neuspešnu reperfuziju su bili: perzistencija bola u grudima i smanjenje ST elevacije <50% u EKG odvodima sa najvišom ST elevacijom 60-90 minuta posle početka trombolitičke terapije.

Pacijenti su podeljeni u dve grupe: I grupu (ispitivana grupa) su činili pacijenti sa normalnim koronarnim arterijama, a II grupu (kontrolna grupa) pacijenti sa suženjem lumena bar jedne koronarne arterije nađenim na koronarnoj angiografiji. Sva poređenja su vršena između I i II grupe.

Od statističkih testova korišćeni su Studentov t-test i X2 test, a vrednosti $p < 0,05$ smatrane su statistički značajnim.

Rezultati rada

U I grupi bilo je 9 (5,5%), a u II grupi 153 bolesnika (94,5%). U našoj studiji bilo je znatno više muškaraca, s tim da su bolesnici ispitivane (I) grupe statistički značajno mlađi.

Od faktora rizika za KB arterijska hipertenzija i hiperlipoproteinemija su u obe grupe bili zastupljeni u sličnom procentu, dok je među ispitanicima I grupe bilo više pacijenata sa diabetes mellitusom (DM), mada bez značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu. S druge strane, pušenje je bilo statistički značajno više zastupljeno u I grupi (66,7% vs 35,3%, $p < 0,05$) (Tabela 1).

Tabela 1. Kliničke karakteristike pacijenata uključenih u studiju

Parametar	I grupa N=9 (5,6%)	II grupa N=153 (94,4%)	P
Godine	44,2	54,4	< 0,05
Muški pol (%)	5 (55,6)	116 (75,8)	NS
Prednji AIM (%)	2 (22,2)	51 (33,3)	NS
Hipertenzija (%)	4 (44,4)	75 (49,0)	NS
Diabetes mellitus (%)	2 (22,2)	13 (8,5)	NS
Pušenje (%)	6 (66,7)	54 (35,3)	< 0,05
Hiperlipidemija (%)	2 (22,2)	22 (14,4)	NS

Tabela 2. Pokazatelji nekroze miokarda i markeri zapaljenja pacijenata uključenih u studiju

Parametar	I grupa	II grupa	P
CK-MB (U/l)	75,6	131,2	NS
Leukociti ($\times 10^3 \text{mm}^{-3}$)	11,7	10,4	NS
Fibrinogen (g/l)	3,9	1,9	NS
CRP (g/l)	23,1	9,2	< 0,05

Lokalizacija infarkta na prednjem zidu je bila manje zastupljena i u I i u II grupi. Pacijenti ispitivane grupe imali su više prosečne vrednosti broja leukocita i vrednosti fibrinogena i manju veličinu nekroze miokarda (srednje vrednosti

CK-MB), mada bez značajne razlike u odnosu na kontrolnu grupu. Vrednosti CRP su bile statistički značajno više kod pacijenata ispitivane grupe (23,1g/l vs 9,2g/l, $p < 0,05$) (Tabela 2).

Diskusija

Različiti mehanizmi su pokušavali da objasne nastanak AIM i pored nalaza normalnih koronarnih arterija na koronarnoj angiografiji.

Za nastanak AIM kod ove grupe pacijenata optuživani su koronarni vazospazam, stečeni ili nasledni poremećaji koagulacije, toksični agensi, embolizacija, bolest malih krvnih sudova, bolesti vezivnog tkiva i sl.

Prevalencija pacijenata sa AIM koji imaju normalne koronarne arterije u literaturi iznosi od 1% do 12%, zavisno od načina ispitivanja i populacije uključene u studiju.⁶

Da Costa i sar. su analizirajući 91 bolesnika sa AIM našli da je koronarni vazospazam bio uzrok AIM u 15,5% bolesnika, kongenitalni poremećaji koagulacije u 12,3%, bolesti vezivnog tkiva u 2,2%, embolizacija u 2,2% i upotreba oralnih kontraceptivnih sredstava u 1,1% bolesnika. Dakle, etiološki faktori su otkriveni kod samo 1/3 bolesnika (33,3%) sa AIM a bez promena na koronarnoj cirkulaciji.¹

Istraživači iz CASPAR studije su ispitivali pacijente sa akutnim koronarnim sindromom (AKS) sa ciljem da utvrde incidenciju koronarnog spazma kao uzroka AKS. Od 488 konsekutivnih pacijenata sa AKS njih 138 ili 28% nije imalo promene na koronarografiji. Od tog broja, kod 86 pacijenata je urađen acetilholinski test da bi se ustanovilo prisustvo koronarnog spazma koji je verifikovan kod 42 pacijenta ili 49%. Od ukupnog broja ispitivanih pacijenata, njih 108 je imalo AIM sa ST elevacijom, a među njima 2 pacijenta su imali normalne koronarne arterije ili 1,8%.⁷

Prasad i saradnici su od 690 bolesnika sa AIM upućenih na primarnu PCI normalan nalaz

na koronarnoj angiografiji našli kod 87 bolesnika ili 13%. Pacijenti sa normalnim koronarnim arterijama bili su mlađi i sa manje faktora rizika za KB.⁸

Brecker i saradnici su od 342 bolesnika upućena na koronarografiju sa dijagnozom AIM normalan nalaz na koronarnoj cirkulaciji našli kod 12 pacijenata ili 3,5%. Brojni mehanizmi su predlagani za objašnjenje nastanka AIM kod pacijenata sa normalnim koronarnim arterijama, uz veći broj anegdotalnih prikaza slučajeva. Ipak, precizna etiologija u pojedinačnim slučajevima i dalje ostaje nepoznata. Spontana intrakoronarna tromboza je najverovatnije objašnjenje.⁹

U našoj studiji procenat pacijenata sa AIM bez promena na koronarnim arterijama iznosi 5,5%. Naši pacijenti ispitivane grupe su mlađi, češće muškog pola, pušači i sa DM. Kod njih je nađena manja veličina nekroze miokarda, ali su izraženiji svi ispitivani markeri zapaljenja, pri čemu su vrednosti CRP bile statistički značajno više nego kod bolesnika sa suženjem koronarnih arterija.

Salem i saradnici su među 528 pacijenata upućenih na koronarnu angiografiju posle AIM normalne koronarne arterije našli kod 10 bolesnika (1,9%). Kao i u našoj studiji i ovi autori su pušenje registrovali kao najzastupljeniji faktor rizika kod bolesnika sa normalnim nalazom na koronarografiji, ali dok je u našoj studiji u ispitivanoj grupi bilo više muškaraca, u pomenutoj studiji su normalan nalaz na koronarnoj cirkulaciji češće nalazili kod pacijenata ženskog pola.¹⁰

Mi smo pušenje kao faktor rizika registrovali kod 2/3 bolesnika ispitivane grupe. Poznato je da pušenje izaziva smanjenu produkciju azotmonoksida koji uzrokuje endotel-zavisnu vazodilataciju i kako su većina bolesnika sa AIM i normalnim koronarnim arterijama pušači, patofiziološka veza izgleda jasna.³

U literaturi je objavljeno nekoliko slučajeva AIM kod pacijenata bez lezija koronarnih arterija nakon trovanja etanolom. Poznato je da etanol uzrokuje koronarni vazospazam zavisan od koncentracije, a sam vazospazam izaziva oštećenje endotela, adheziju trombocita i stvaranje tromba.^{11,12}

Tatli i saradnici. su čak prikazali dečaka od 14 godina sa AIM i normalnim nalazom na koronarnografiji, koji je pušio 30 cigareta dnevno, bez podataka o ranoj pojavi KB u porodici, unosu alkoholnih pića, zloupotrebi lekova ili droga ili promeni u koagulacionom statusu, tako da je uzrok AIM u ovog dečaka ostao nejasan.

Moguć mehanizam nastanka AIM u pušača je spazam koronarnih arterija povezan sa endotelnim efektima pušenja. Kod drugog prikazanog pacijenta, koji ima 15 godina, mišićni most na koronarnoj arteriji je bio uzrok non-Q infarkta.¹³

Legrand i saradnici su u studiju uključili 18 bolesnika ili 1% sa AIM i normalnim koronarnim arterijama, od 1727 upućenih na koronarnu angiografiju sa dijagnozom AIM. Gotovo 40% ovih bolesnika bili su mlađi od 35 godina, a 1/3 su bili ženskog pola, dok su u grupi bolesnika sa obstruktivnom KB 4% bili pacijenti mlađi od 35 godina, a ženskog pola njih 7%. Prognoza bolesnika sa AIM bez obstruktivne KB je dobra. Naime, jedan smrtni slučaj kardijalnog porekla i jedan reinfarkt su zabeleženi u ovoj seriji bolesnika tokom perioda praćenja od skoro dve godine.⁶

Raymond i saradnici su 74 pacijenta sa dokumentovanim AIM i normalnim koronarografskim nalazom pratili nešto više od 10 godina. Stopa preživljavanja iznosila je 85%. Tokom perioda praćenja 76% pacijenata je bilo bez ikakvih simptoma, a 86% njih je bilo potpuno aktivno.¹⁴

Pacijenti sa normalnom koronarnom cirkulacijom imaju značajno nižu stopu reinfarkta nego pacijenti sa obstruktivnom KB i visoku stopu

preživljavanja po izlasku iz bolnice, veću od 90% posle 3-7 godina praćenja.

Univarijantnom analizom identifikovana su 4 faktora povezana sa lošom prognozom u pacijenata sa AIM i normalnim koronarnim arterijama: ejekciona frakcija leve komore, godine, pušenje i DM. Multivarijantna analiza je pokazala samo 2 nezavisna prediktivna faktora: ejekcionu frakciju leve komore i DM i ove 2 varijable su veliki dugotrajni prognostički faktori u pacijenata sa AIM bez obstruktivne KB. DM može igrati ulogu u prognozi ovih pacijenata kroz njegovu povezanost sa mikrovaskularnom disfunkcijom koja može povećati remodelovanje leve komore.¹

Zaključak

Pacijenti sa AIM i normalnim koronarnim arterijama su mlađeg životnog doba nego oni koji imaju obstruktivnu KB i češće su muškog pola, pušači i dijabetičari. Ova grupa pacijenata ima izraženije markere zapaljenja i manju veličinu nekroze miokarda. Bolesnici sa AIM bez promena na koronarnim arterijama imaju bolju prognozu u hospitalnoj fazi i nakon otpusta nego bolesnici sa lezijama koronarnih arterija, naročito mlađi pacijenti i pacijenti ženskog pola.

Jedina dva nezavisna prediktivna faktora loše prognoze u pacijenata sa AIM bez suženja koronarnih arterija su ejekciona frakcija leve komore i DM. Uprkos istraživanjima, etiološki faktori su nađeni u samo 1/3 pacijenata ove grupe pacijenata i potrebne su dalje prospektivne studije koje će poboljšati naše razumevanje patofiziologije AIM sa normalnim koronarnim arterijama.

Literatura

1. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram. A 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J* 2001; 22:1459-65.

2. Chandrasekaran B, Kurbaan AS. Myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *J R Soc Med* 2002; 95:398–400.
3. Ammann P, Marschall S, Kraus M, Schmid L, Angehrn W, Krapf R, et al. Characteristics and prognosis of myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *Chest* 2000;117:333-8.
4. Iuliano L, Micheletta F, Napoli A, Catalano C. Myocardial infarction with normal coronary arteries: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports* 2009; 3:24-8.
5. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2008; 29:2909–45.
6. Legrand V, Deliege M, Henrard L, Boland J, Kulbertus H. Patients with myocardial infarction and normal coronary arteriogram. *Chest* 1982; 82:678-85.
7. Ong P, Athanasiadis A, Hill S, Vogelsberg H, Voehringer M, Sechtem U. Coronary Artery Spasm as a Frequent Cause of Acute Coronary Syndrome. The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary Syndrome) Study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52:523–7.
8. Prasad SB, Richards DAB, Sadick N, Ong ATL, Kovoov P. Clinical and electrocardiographic correlates of normal coronary angiography in patients referred for primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 102(2):155-9.
9. Brecker SJD, Stevenson RN, Roberts R, Uthayakumar S, Timmis AD, Balcon R. Acute myocardial infarction in patients with normal coronary arteries. *BMJ* 1993; 307:1255-6.
10. Salem BI, Haikal M, Zambrano A, Bollis A, Gowda S. Acute myocardial infarction with "normal" coronary arteries: Clinical and angiographic Profiles, with ergonovine testing. *Texas Heart Institute Journal* 1985; 12(1):1-7.
11. Williams MJA, Restieaux NJ, Low CJS. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries. *Heart* 1998; 79:191–4.
12. Moreyra AE, Kostis JB, Passannante AJ, Kuo PT. Acute myocardial infarction in patients with normal coronary arteries after acute ethanol intoxication. *Clin Cardiol* 1982; 5: 425-30.
13. Tatli E, Surucu H, Fatih O. Acute myocardial infarction in a 14-year-old male with normal coronary arteries. *Southern Medical Journal* 2007; 100(1): 86-7.
14. Raymond R, Lynch J, Underwood D, Leatherman J, Razavi M. Myocardial infarction and normal coronary arteriography: a 10 year clinical and risk analysis of 74 patients. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:471-7.

DEMENCIJA: SKRINING I RANO OTKRIVANJE U OPŠTOJ PRAKSI

Mirjana B. Makević Đurić¹, M. J. Đurić²

¹ Dom zdravlja „Dr Darinka Lukić“, Koceljeva, ² Dom zdravlja „Šabac“, Šabac

SAŽETAK

Uvod/Cilj. Milioni pacijenata kod kojih postoji rizik od razvoja demencije mogu biti prepoznati u ranoj fazi bolesti na nivou primarne zdravstvene zaštite. Cilj našeg istraživanja je bio da izvršimo skrining na demenciju kod pacijenata starijih od 65 godina.

Metod. Klinički instrument koji smo koristili u skriningu pacijenata na demenciju bio je Montrealska procena kognicije: srpska verzija. U ispitivanju je učestvovalo četrdeset pacijenata starijih od 65 godina kojima je testirano postojanje kognitivnog poremećaja. Rezultati su obrađeni kompjuterskim programom za statističku analizu podataka (SPSS, verzija 20), a korišćeni su Studentov t-test i korelacija.

Rezultati. Od ukupnog broja ispitanika, kod 80% je registrovan kognitivni poremećaj. Žene su ostvarile bolji rezultat od muškaraca, a sa starošću se pogoršavao rezultat testa.

Zaključak. Rezultati našeg ispitivanja sugerišu na efikasnost i jednostavnost skrining programa na demencije koji bi se mogao sprovesti u svakodnevnoj praksi.

Ključne reči: demencija, skrining, MoCA test, opšta praksa

SUMMARY

Background / Aim. Millions of patients at risk of developing dementia may be identified at an early stage of disease at the primary health care. The aim of our study was to perform screening for dementia in patients older than 65 years.

Method. Clinical instrument that we used in the screening of dementia patients was the Montreal cognitive assessment: Serbian version. The investigation involved forty patients older than 65 years who were tested for the existence of cognitive impairment. The results were processed by a computer program for statistical analysis (SPSS, version 20), using the Student's t-test and correlation.

Results. Of all respondents, in 80% causes was registered cognitive disorder. Women have achieved better results than men and with age test results deteriorated.

Conclusion. Our results suggest the efficiency and simplicity of screening programs on dementia, which could be implemented in daily practice.

Keywords: dementia, screening, MoCA test, general practice

Uvod

Demencija je sindrom (skup simptoma i znakova) koji se sastoji iz kognitivnog propadanja i izmena ponašanja koji remeti svakodnevnu aktivnost neke osobe.¹

Predstavlja sve veći problem u svetu, zahvaljujući produžetku životnog veka stanovnika naše planete. Što su osobe starije, teža im je i prosečna demencija i ukoliko bi ljudi živeli dovoljno dugo, svi bi oboleli od nje.

Kognitivni poremećaji predstavljaju rastući problem u Sjedinjenim Američkim državama (SAD) sa prevalencom od 3-11% kod ljudi sta-

rosti preko 65 godina i čak 25-47% među populacijom starijom od 85 godina.²

Prema podacima iz 2010. godine u svetu ima 36,5 miliona ljudi obolelih od demencije, a na njihovo lečenje se potroši preko 172 milijardi dolara godišnje. Ovaj broj se udvostručava svakih dvadeset godina, pa se pretpostavlja da će 2030. godine biti 65,7 miliona, a 2050. godine čak 115,4 miliona ljudi sa kognitivnim poremećajima.³

Najčešći oblik demencije predstavlja Alchajmerova bolest i ona je zastupljena u oko 60% od ukupnog broja obolelih.⁴

Najupečatljiviji znak ove bolesti je zaboravnost, ali i svaka druga moždana funkcija može da bude zahvaćena, pa se tako mogu sresti smet-

Adresa autora: Dr Mirjana Makević Đurić, Miloša Pocerca 75, 15000 Šabac, Tel: 064-80-40-527; 015-212-581, e-mail: makevic@jettv.rs

nje pažnje, mišljenja, govora, većih pokreta, opažanja raspoloženja, ponašanja i ostalih funkcija.¹

Moramo li čekati da se svi ovi poremećaji razviju? Odgovor je da je skrining na poremećaje pamćenja, demencije i Alchajmerovu bolest veoma bitan i da se odgovarajućim testovima on može veoma jednostavno sprovesti i oboleli prepoznati još na nivou tzv. blagog kognitivnog poremećaja.

Blagi kognitivni poremećaj (Minimal cognitive impairment-MCI) podrazumeva da pojedinci imaju veći problem sa pamćenjem nego uobičajeno, ali da im taj problem ne predstavlja smetnju u svakodnevnom funkcionisanju.⁵

Međutim, iz ovog stanja mogu da se „regrutuju“ slučajevi početne demencije.¹ Prevalenca blagog kognitivnog poremećaja kod populacije starije od 65 godina kreće se od 3-19% i oko polovina osoba sa MCI u roku od pet godina razvije demenciju.⁶

Izabrani lekar je prvi i često jedini lekar u prepoznavanju i postavljanju dijagnoze demencije.⁷ S obzirom na to da je sve veći broj obolelih u svetu, uloga izabranog lekara u lečenju demencije ima ključnu i sve značajniju ulogu.⁸

Sve ovo nas je navelo da u našem istraživanju uradimo skrining na demenciju kod naših pacijenata starijih od 65 godina i utvrdimo postoji li značajna razlika između kognitivnih poremećaja ispitanih žena i muškaraca s jedne i starijih grupa (65-74g. i 74-82g.) s druge strane. Želeli smo da utvrdimo i da li se kognitivne osobine ljudi smanjuju sa starošću.

Metode

Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka koja je metodom slučajnog uzorka obuhvatila 20 muškaraca i 20 žena starijih od 65 godina koji su posetili svog izabranog lekara.

Ispitivanje je sprovedeno u Službi opšte medicine Doma zdravlja „Dr Darinka Lukić“ u Koceljevi, u periodu od novembra 2010. godine do aprila 2011. godine. Studija je sprovedena u skladu sa etičkim principima Helsinške deklaracije⁹, a svi ispitanici su pismeno prihvatili svoje

učesće i odobrili korišćenje svojih socio-epidemioloških i medicinskih podataka u istraživanju.

Pacijenti čija je medicinska dokumentacija potvrđivala postojanje demencije, psihoze, gluvoće i slepila, kao i pacijenti koji su odbili učesće u studiji, bili su isključeni iz ispitivanja. Istraživanje je sprovodio jedan izabrani lekar.

Za ispitivanje postojanja kognitivnih poremećaja koristili smo Montrealsku procenu kognicije (Montreal Cognitive Assessment-MoCA): srpska verzija.¹⁰

MoCA je noviji test, dizajniran 1996. godine kao klinički instrument za detekciju blagog kognitivnog poremećaja i/ili rane demencije.¹¹

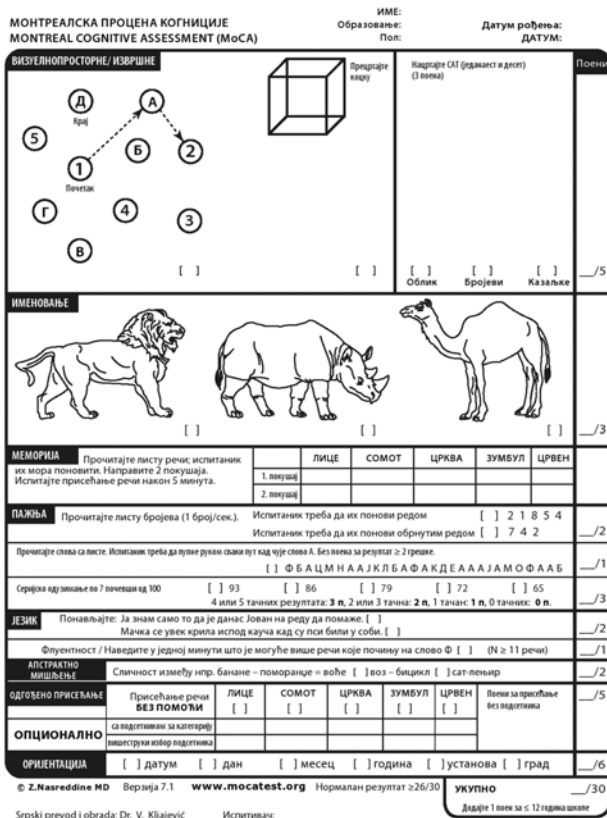
Test je osmislio i realizovao montrealski neurolog Dr Ziad Nasreddine. Iako je za MoCA test potrebno svega desetak minuta, test obuhvata pažnju, koncentraciju, memoriju, izvršne funkcije, jezik, vizuelnokonstruktivne sposobnosti, konceptualizaciju, računanje i orijentaciju.

Test počinje zadatkom alterniranog povezivanja brojeva i slova (po pet), te kopiranjem kocke i onda crtanjem sata. Sa ovih zadataka za procenu vizuelnoprstornih i egzekutivnih funkcija prelazi se na zadatak imenovanja.

Sledi test memorije koji se sastoji od dva pokušaja ponavljanja pet dvosložnih reči srednje frekventnosti upotrebe, pa testiranje pažnje koje se sastoji od zadataka sa ponavljanjem brojeva istim a zatim obrnutim redom, testa vigilanosti, i testa oduzimanja po sedam.

Test jezičkih funkcija se sastoji od ponavljanja rečenica i testa fonetske fluentnosti. Apstraktno mišljenje se testira traženjem sličnosti između parova kao što su: banana-pomorandža, voz-bicikl i sat-lenjir, nakon čega sledi zadatak odgođenog prisećanja pet dvosložnih reči iz gore opisanog testa memorije.

MoCA se završava proverom orijentacije (datum, mesec, godina, dan u nedelji, mesto, ustanova). Ukupan mogući broj poena je 30, s tim što se rezultat od 26 i više poena smatra normalnim. Ispitanicima koji imaju manje od 12 godina škole se ukupnom zbiru dodaje 1 poen. Celi test zauzima jednu stranicu i atraktivnog je dizajna (slika 1).¹⁰



Slika 1. Montrealska procena kognicije: srpska verzija

Odgovore naših ispitanika smo beležili, zatim sabirali ostvarene poene i dobijali konačne rezultate. Statistička obrada podataka izvršena je kompjuterskim programom za statističku obradu podataka (SPSS, verzija 20).

Za procenu statistički značajne razlike između ostvarenih rezultata muškaraca i žena, kao i rezultata starosnih grupa (65-74g. i 75-82g.) koristili smo Studentov t-test. Odnos starost-rezultat testiran je korelacijom.

Rezultati

U ispitivanju je učestvovalo četrdeset (40) pacijenata prosečne starosti 71,7±3,7 godina. Najmlađi ispitanik je imao 65 godina, a najstariji 82 godine. Socio-demografske osobine ispitanika prikazane su u tabeli 1.

Od ukupnog broja pacijenata koji su učestvovali u našem istraživanju ogromna većina je na MoCA testu ostvarila rezultat manji od 26 poena (32 pacijenta), što ukazuje da imaju blagi kognitivni poremećaj i/ili početnu demenciju (Grafikon 1).

Prosečni rezultat naših ispitanika na MoCA testu bio je 20,9 poena. Žene su ostvarile prosek od 21,8± 4,7 poena, a muškarci od 19,6±5,3 poena.

Statistički upoređeno Studentovim t-testom dobili smo p=0,274 (p>0,05) što govori da postoji statistički značajna razlika između rezultata MoCA testa koje su ostvarili žene i muškarci.

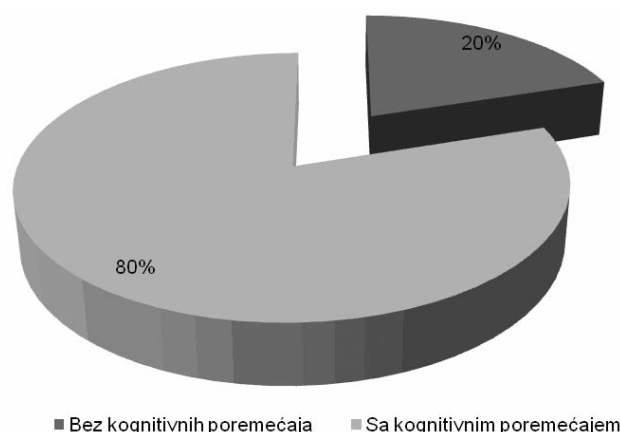
Tabela 1. Sociodemografske osobine ispitanika

Osobina	Broj	%
Pol		
Ženski	20	50
Muški	20	50
Ukupno:	40	100
Starost		
65-74 godine	30	75
75-82 godine	10	25
Ukupno:	40	100
Završena škola		
Osnovna/ <12 godina škole	25	62,5
Srednja	11	27,5
Visoka/ viša	4	10
Ukupno:	40	100

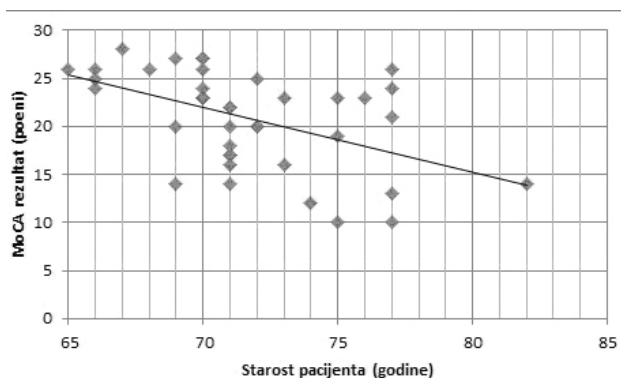
Da bi smo utvrdili povezanost starosti pacijenta sa ostvarenim rezultatom na MoCA testu, podelili smo sve ispitanike u dve starosne grupe: mlađu (starosti od 65 do 74 godine) i stariju (starosti od 75 do 82 godine).

Mlađa grupa je ostvarila bolji prosečan rezultat od 21,4±4,5 poena, dok je starija grupa u proseku osvojila 18,3±6,0 poena.

Poređenjem Studentovim t-testom dobili smo p=0,164 (p>0,05) što znači da između ostvarenog rezultata na MoCA testu postoji statistički značajna razlika između mlađih i starijih tj. da se sa starošću smanjuje broj osvojenih poena na testu (Grafikon 2). Pearsonov koeficijent korelacije starost-rezultat iznosio je r= - 0,492.



Grafikon 1. Prevalenca kognitivnih poremećaja u ispitivanom uzorku na osnovu rezultata MoCA testa



Grafikon 2. Korelacija između starosti pacijenta i rezultata MoCA testa

Diskusija

Učinjeni su brojni pokušaji da se klasifikuju granice između normalnog i patološkog starenja, a koncept blagog kognitivnog deficita (MCI) kao stanja sa heterogenim kognitivnim karakteristikama između normalnog starenja i demencije deluje prihvatljivo.¹²

Zbog toga postavljanje dijagnoze demencije u ranim fazama, sa podmuklim i promenljivim simptomima, može biti klinički izazov, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti.¹³

Međutim, neki autori smatraju da su efikasnost i koristi od neselektivnog kognitivnog testiranja korišćenjem upitnika za otkrivanje rane demencije kod starijih pacijenata u opštoj praksi ograničene.

Brodaty i saradnici navode da testiranje kognitivnih osobina kod starijih pacijenata treba sprovesti tek kada postoji osnovana sumnja na demenciju i da to treba da obave posebno obučeni profesionalci.¹⁴

Istraživanje o skriningu na demencije u ruralnoj primarnoj zdravstvenoj zaštiti, koje su sproveli Boise i saradnici, postavilo je niz složenih pitanja, koja podrazumevaju usvajanje protokola testiranja pacijenata i promenu stava lekara primarne zdravstvene zaštite prema skriningu i dijagnostici demencije, a koja se moraju prevazići da bi se razvila efikasna nacionalna strategija ranog skrininga na kognitivne poremećaje.¹⁵

S druge strane, istraživanja sprovedena u Evropi govore da je rani skrining na kognitivne poremećaje, putem različitih kliničkih testova, potreban i neophodan još na nivou primarne zdravstvene zaštite. Austrijanci su sproveli istraživanje koristeći različite kliničke testove (Mini mental test-MMSE i Mini-Cog assessment) u nekoliko ordinacija opšte prakse i dokazali da oni imaju visoku senzitivnost i specifičnost u ranom otkrivanju demencije, a da su prihvatljivi za primarnu zdravstvenu zaštitu.¹⁶

U Hrvatskoj su Hranževački i Ožegović sa saradnicima u četiri ordinacije opšte prakse u Zagrebu, putem MMSE i MoCA testa, testirali pacijente starije od 65 godina. Oba testa su pokazala veliku senzitivnost na poremećaj kognitivnih funkcija ispitanika, a dokazali su i da je sa starenjem rezultat testa lošiji.¹⁷

Austrijskoj i hrvatskoj studiji dodajemo i našu, srpsku. Mi smo koristeći MoCA test u opštoj praksi otkrili da 80% od ukupnog broja ispitanih pacijenata ima neki kognitivni poremećaj i da se njegova prevalenca povećava sa godinama.

Ne možemo proceniti težinu poremećaja kod svakog pacijenta posebno jer nismo dovoljno kompetentni za to, a MoCA test nije dijagnostički nego klinički instrument za inicijalni skrining demencija. Međutim, našim ispitivanjem smo skrenuli pažnju i ispitanicima i njihovim porodicama a i nama samima da je praćenje tih pacijenata u narednom periodu neophodno.

Naše ispitivanje je imalo i nekoliko nedostataka. Najveći nedostatak je učešće malog broja ispitanika u istraživanju, zatim što je uzorak bio homogen i što je testiranje vršio samo jedan izabrani lekar sa svojim pacijentima.

Zaključak

Rano otkrivanje demencije podrazumeva poboljšanje svesti obolelih putem različitih aktivnosti, a samim tim i odlaganje početka i razvoja bolesti. S obzirom na to da se demencija razvija kod starije populacije, odlaganje početka bolesti za nekoliko godina značilo bi i značajno smanjenje broja obolelih.

Skrining na demenciju putem kliničkih instrumenata u vidu testova se vrlo jednostavno i brzo može sprovesti u ordinacijama opšte prakse.

Naš zaključak je da izabrani lekari imaju privilegiju i obavezu da kognitivne poremećaje svojih pacijenata prepoznaju u ranoj fazi i na taj način odlože razvoj demencije.

Literatura

- Pavlović D. Demencije, neurološki i psihološki problem. Beograd; 2008.
- Boustani M, Callahan CM, Unverzagt FW, Austrom MG, Perkins AJ, Fultz BA et al. Implementing a screening and diagnosis program for dementia in primary care. *J Gen Intern Med.* 2005; 20:572–577.
- Alzheimer's Association. 2010 Alzheimer disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia.* Dostupno na : <http://www.alz.co.uk/research/statistics>; Posećeno: jun, 2012.
- deSouza L, Sarazin M, Goetz C, Dubois B. Clinical investigations in primary care. *Front Neurol Neurosci.* 2009;24:1–11.
- Farias ST, Mungas D, Reed BR, MHarvey D, Cahn-Weiner D, Decarli C. MCI is associated with deficits in everyday functioning. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006;20:217–223.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006.;367:1262–1270.
- van Hout HP, Vernooij-Dassen MJ, Stalman WA. Diagnosing dementia with confidence by GPs. *Fam Pract.* 2007;24:616–621.
- Langa KM, Chernew ME, Kabeto MU, Herzog AR, Ofstedal MB. National estimates of the quantity and cost of informal caregiving for the elderly with dementia. *J Gen Intern Med.* 2001;16:770–778.
- World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Dostupno na: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/17c.pdf>. Posećeno: oktobar 2010.
- Kljajević V. Montrealska procena kognicije: srpska verzija. *Aktuelnosti iz neurologije, psihijatrije i graničnih područja.* 2009; 17 (3-4): 31-39.
- NasreddineZ, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *JAGS.* 2005.
- Portet F, Ouset PJ, Viser PJ, Frisoni GB, Nobili F, Scheltens P, et al. Mild cognitive impairment (MCI) in medical practice: a critical review of the concept and new diagnostic procedure. Report of the MCI Working Group of the European Consortium on Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:714–718.
- Iliffe S, Robinson L, Brayne C, Goodman C, Rait G, Manthorpe J, et al. Primary care and dementia: 1. diagnosis, screening and disclosure. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2009;24:895–901.
- Brodsky H, Clarke J, Ganguli M, Grek A, Jorm AF, Khachaturian Z, et al. Screening for cognitive impairment in general practice: toward a consensus. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1998;12(1):1-13.
- Boise L, Eckstrom E, Fagnan L, King A, Goubaud M, Buckley DI, et al. The rural older adult memory (ROAM) study: a practice-based intervention to improve dementia screening and diagnosis. *J Am Board Fam Med.* 2010;23(4):486-498.
- Kamenski G, Dorner T, Lawrence K, Psota G, Rieder A, Schwarz F, et al. Detection of dementia in primary care: comparison of the original and a modified Mini-Cog Assessment with the Mini-Mental State Examination. *Ment Health Fam Med.* 2009 ; 6(4): 209–217.
- Hanževački M, Ožegović G, Simović I, Bajić Z. Proactive Approach in Detecting Elderly Subjects with Cognitive Decline in General Practitioners' Practices. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra.* 2011; 1(1): 93–102.

BETA THALASEMIA MINOR- HETEROZIGOTNI OBLIK - PRIKAZ SLUČAJA -

Ljiljana Tadić, V. Milić

Vojna bolnica Niš, Odeljenje za unutrašnje bolesti

SAŽETAK

Beta talasemije su posledica poremećenog stvaranja beta lanaca hemoglobina, pa je procenat hemoglobina A2 povećan. Kod talasemije minor poremećaj se odnosi na jedan beta lanac, pa je simptomatologija oskudnija, ili je nema.

Cilj rada je da se ukaže na značaj i prepoznavanje ovog poremećaja, a radi adekvatnog lečenja.

Kod pacijenta dobi 36 godina, u laboratorijskim nalazima u okviru periodičnog sistematskog pregleda: leukociti 6,2x10⁹; eritrociti 6,18x10¹²; MCV 67,2 fl; MCH 21,8 pg; RDW 15,4%. Subjektivno, bez tegoba. Gastroenterološkim ispitivanjima isključen je taj etiološki faktor kao uzrok mikrocytoze, koji je ostao nepoznat do dobijanja rezultata elektroforeze hemoglobina.

Elektroforezom hemoglobina procenat hemoglobina A bio je 91,6%, hemoglobina A2 8,4%. Hemoglobin F manje od 1,0%. Time je bilo jasno da se radi o beta talasemiji minor. Godinu dana kasnije eritrocitoza i mikrocytoza se održavaju, bez pogoršanja.

Kod pacijenata sa eritrocitozom i mikrocytozom, bez tegoba karakterističnih za anemijski sindrom treba posumnjati na beta talasemiju minor i uraditi dodatna ispitivanja radi potvrđivanja dijagnoze.

Dok se ne potvrdi dijagnoza, ne tretirati pacijente preparatima gvožđa kao u hipohromnoj anemiji, radi sprečavanja neadekvatnog lečenja.

Ključne reči: beta talasemija minor, mikrocytoza, elektroforeza hemoglobina.

Uvod

Beta talasemije su posledica poremećenog stvaranja beta lanaca hemoglobina, zbog čega je procenat zastupljenosti hemoglobina A2 povećan.^{1,2,3}

Defekt koji nastaje može da bude kompletan nedostatak beta lanaca, ili njihovo umanjeње.^{1,2}

Molekularna patogeneza beta talasemija je složena. Postoji nekoliko koraka u sintezi beta globina koji mogu voditi u talasemični fenotip.²

SUMMARY

Beta thalassemia are the result of the creation of disordered beta chain of hemoglobin and the percentage of hemoglobin A2 is increased. A minor disorder refers to one beta chain in thalassemia, and the symptoms are scarce or non-existent.

The aim of this paper is to point out the importance and recognition of the disorder, and for adequate treatment. In patients aged 36 years in the laboratory data as part of periodic checkup: leukocytes 6.2 x10⁹, erythrocytes 6.18 x10¹², MCV 67.2 fl, MCH 21.8 pg, RDW 15.4%. Subjectively, no complaints. Gastroenterological tests excluded the etiological factor as a cause of microcytosis, which remained unknown until the results of hemoglobin electrophoresis.

The percentage of hemoglobin A was 91.6% by hemoglobin electrophoresis, of hemoglobin A2 8.4%. The hemoglobin F was lower than 1.0%. Thus, it was clear that it was a beta thalassemia minor. Erythrocytosis and microcytosis were maintained a year later without deterioration.

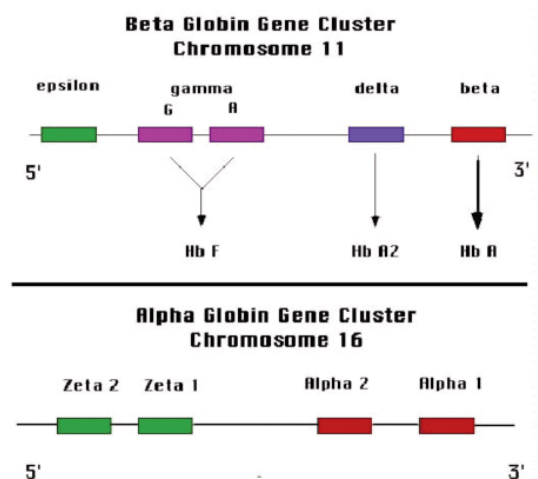
In patients with erythrocytosis and microcytosis without symptoms characteristic of anemic syndrome it should be suspected in beta thalassemia minor and do additional tests to confirm the diagnosis.

Until the confirmation of the diagnosis, patients should not be treated with iron supplementation as in anemia in order to prevent inadequate treatment.

Keywords: beta thalassemia minor, microcytosis, hemoglobin electrophoresis.

To mogu biti mutacije među sekvencama beta globinskog gena, a najčešće su mutacije u kodirajućem području, što vodi preranom završavanju beta globinskog lanca (slika br. 1, preuzeto sa „Hemoglobin Synthesis, Wikipedia the free encyclopedia“).

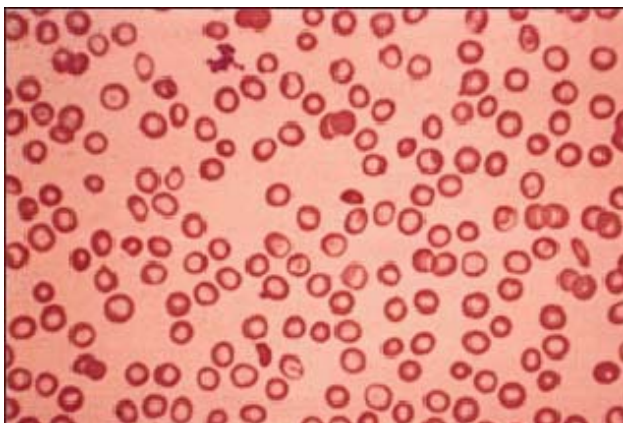
Kod talasemije minor ovaj poremećaj se odnosi samo na jedan beta lanac, pa je i simptomatologija uslovljena ovim poremećajem oskudnija ili je nekada i nema, pa se bolest otkriva pri rutinskim kontrolnim pregledima ili pri pregledima koji su indikovani zbog tegoba koje se ne mogu dovesti u vezu sa ovim oboljenjem.²



Slika 1. Šematski prikaz lokacije globinskih gena

U laboratorijskim nalazima evidentira se eritrocitoza, mikrocitoza, normalan ili retko snižen nivo serumskog gvožđa, normalan TIBC, povišen RDW, Mentzerov index (MCV/br. Er) je manji od 13.^{3,6} Povišen je nivo urobilinogena u stolici.

U krvnom razmazu: hiperhromija, mikrocitoza (slika br. 2, preuzeto sa „Thalassemia, Wikipedia the free encyclopedia“).



Slika 2. Krvni razmaz pacijenta sa beta talasemijom minor

Elektroforezom hemoglobina, HGb A2 zastupljen je u više od 2,5%.

Pacijenti sa beta talasemijom minor imaju umereno neefektivnu eritropoezu i hemolizu.

Vrlo često ovaj poremećaj prođe kao nezapažen, ili mu se pridaje vrlo mali značaj, jer je pacijent bez tegoba vezanih za anemiju, pa se dalja dijagnostička ispitivanja ne sprovode, a često se tretira i kao hipohromna anemija.³

Cilj rada

Ukazati na značaj i prepoznavanje ovog, kod nas ne tako čestog, poremećaja, a radi adekvatnog lečenja i izbegavanja neadekvatnog tretmana usled neutvrđivanja prave dijagnoze.

Rezultati rada

Prikazan je slučaj pacijenta dobi 36 godina.

Na pregled se javio u okviru redovnog periodičnog sistematskog pregleda, kome podležu lica na radnim mestima za koje je to zakonom propisano. Subjektivno, bez tegoba, sa urednom dotadašnjom anamnezom. Uvidom u laboratorijske nalaze evidentiraju se sledeće vrednosti: leukociti 6,2x10⁹; eritrociti 6,18x10¹²; MCV 67,2 fl; MCH 21,8 pg; RDW 15.4% (rađeno na aparatu Advia 120). Diferencijalna krvna slika bila je u referentnim granicama. U biohemizmu, svi parametri bili su u referentnim granicama uključujući i serumsko gvožđe (rađeno na aparatu Dimension XL max).

Anamnestički, nije bilo podataka koji bi ukazivali na etiologiju mikrocitoze, osim vrlo nespecifičnih dispeptičnih tegoba, koje je imao više meseci unazad.

Obavljeno je i gastroenterološko ispitivanje pri čemu koprokulturom nisu izolovane patogene bakterije, kao ni gljivice. Rektosigmoidoskopijom viđena je intaktna sluzokoža do 15.cm od anokutane linije sa naglašenim unutrašnjim hemoroidalnim spletom. Irigoskopskim i irigografskim pregledom kolon je bio u celini normotoničan, sa očuvanim hastracijama, bez defekata u kontrastnom prebojavanju.

Ehosonografski pregled abdomena pokazivao je uredan nalaz. Uz simptomatsku terapiju, dispeptične tegobe koje je imao su se vrlo brzo sanirale, ali je uzrok mikrocitoze ostao i dalje nepoznat.

Ponovljenim laboratorijskim nalazima, vrednosti hematoloških parametara ostale su nepromenjene, odnosno i dalje je perzistirala eritrocitoza sa mikrocitozom.

U razmazu periferne krvi: eritrociti su povišenog broja, mikrocitni, hiperhromni. Trombo-

citi su urednog broja, pokazuju anizocitozu sa po kojim džinovskim oblikom.

Elektroforezom hemoglobina procenat hemoglobina A bio je 91,6%, a hemoglobina A2 bio je 8,4%. Hemoglobin F bio je zastupljen u manje od 1,0% (rađeno na aparatu SEBIA-HYDRASYS semiautomatski multiparametarski sistem za elektroforezu hemoglobina, na HYDRAGEL 7/15 hemoglobin (E) komercijalni kit za elektroforezu frakcija hemoglobina na alkalnom agaroznom gelu (pH 8.5). Densitometri-ranje na HYRYS 2 SEBIA densitometru za određivanje relativne koncentracije pojedinih frakcija).^{4,5}

Tada je bilo sasvim jasno da se radi o beta talasemiji minor. Ordinirana je terapija folnom kiselinom u dozi od 5mg dnevno.

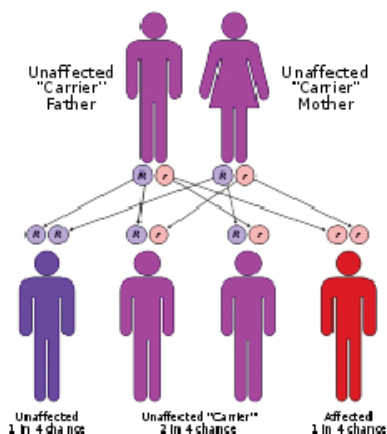
Godinu dana nakon postavljanja dijagnoze, pacijent se redovno javlja na kontrolne preglede, subjektivno se dobro oseća, bez novih tegoba. Eritrocitoza i mikrocitoza u krvnoj slici se održavaju, bez pogoršanja.⁷

Diskusija

Beta talasemija minor je entitet koji se još naziva i beta talasemijska osobina, jer je retko udružena sa ozbiljnim kliničkim manifestacijama.^{11,12} Kod velikog broja pojedinaca sa karakteristikama i laboratorijskim ispadima koji ukazuju na ovaj poremećaj, dijagnoza se nikada i ne postavi. U literaturi se navodi da je kod inače zdravih osoba, sa osobinama beta talasemije, nivo hemoglobina niži za oko 15% nego kod pojedinaca istog pola i godina, ali bez karakteristika ovog poremećaja. Mikrocitoza je kod pacijenta sa beta talasemijom izraženija nego kod hipohromnih anemija.

Elektroforeza hemoglobina je ključna metoda u dijagnostici ovog poremećaja. U svom radu o beta talasemijama iz 1983. godine, Kastaldi je sa saradnicima, određivao koncentraciju folata u eitrocitima, gde je kod osoba sa beta talasemijom minor pronađena niža koncentracija folata u eitrocitima i ukupnih folata u plazmi, što je objašnjavao neefektivnom eritropoezom, ali je i dokazao da stepen anemije nije u vezi sa ukupnom rezervom folata.¹²

Značaj ovog poremećaja i njegovo pravovremeno dijagnostikovanje ogleda se najviše u genetskoj implikaciji kod pojedinaca u reproduktivnom periodu, odnosno kombinaciji dve osobe u reproduktivnom periodu sa heterozigotnom beta talasemijom i komplikacijama po plod (slika br. 3, preuzeto sa „Thalassemia, Wikipedia the free encyclopedia“).



Slika 3. Talasemija, autozomno recesivni tip nasleđivanja

Osim toga, bez obzira koliko nemanifestan je ovaj poremećaj i koliko bezazleno klinički izgleda^{8,9,10}, pogrešno dijagnostikovanje u smislu hipohromije i tretman preparatima gvožđa može dovesti do ozbiljne sideroze i ugroženosti pacijenta.

Zaključak

Kod pacijenata sa laboratorijski verifikovanim eritrocitozom i mikrocitozom, bez tegoba karakterističnih za anemijski sindrom, treba posumnjati na beta talasemiju minor i uraditi dodatna dijagnostička ispitivanja radi potvrđivanja dijagnoze.

Dok se ne potvrdi dijagnoza, ne tretirati pacijente preparatima gvožđa kao u hipohromnoj anemiji, iako su i vrednosti serumskog gvožđa snižene, radi sprečavanja neadekvatnog lečenja.¹²

Genetske karakteristike bolesti trebaju se predočiti pacijentima, naročito onima u reproduktivnom periodu.^{8,9,10}

Literatura

1. Serjeant GR, Serjeant BE, Fraser RA, Hambleton IR, Higgs DR, Kulozik AE, Donaldson A. Hb S- β -thalassaemia: molecular, hematological and clinical comparisons. *Hemoglobin*. 2011;35(1):1-12.
2. Omar S, Hammami MB, Taeib SH, Feki M, Abbes S, Kaabachi N. Minor beta thalassaemia masked by a hemoglobin A2 mutant. *Tunis Med*. 2010 Sep;88(9) : 678-81.
3. Galanello R, Origa R. Beta-thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 May 21;5:11
4. Ji-Eun Kim, M.D., Bo-Ram Kim, M.D., Kwang-Sook Woo, M.D., Jeong-Man Kim, M.D., Joo-In Park, M.D., and Jin-Yeong Han, M.D. Comparison of capillary Electrophoresis with Cellulose Acetate Electrophoresis for the Screening of Hemoglobinopathies. *Korean J Lab Med*. 2011 October; 31(4): 238-243
5. Srivorakun H, Fucharoen G, Sae-Ung N, Sanchaisuriya K, Ratanasiri T, Fucharoen S. Analysis of fetal blood using capillary electrophoresis system: a simple method for prenatal diagnosis of severe thalassaemia diseases. *Eur J Haematol*. 2009 Jul;83(1):57-65.
6. Vermeersch P, Philippe M, Goossens W. Co-inheritance of haemoglobin A2' and beta- thalassaemia in cis. *Int J Lab Hematol*. 2008 Aug;30(4):334-8.
7. Pérez S, Milani A, Acosta L, Rasia RJ. New evidence of red blood cell rheological disorders in beta-thalassaemia minor. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2004;31(2) :89-96.
8. Cetin T, Oktenli C, Ozgurtas T, Yenicesu M, Sanisoglu SY, Oguz Y, Yildiz O, Kurt I, Musabak U, Bulucu F, Kocar IH. Renal tubular dysfunction in beta-thalassaemia minor. *Am J Kidney Dis*. 2003 Dec;42(6):1164-8.
9. Medrano San Ildefonso M, Urruticoechea Arana A. Beta-thalassaemia minor and seronegative oligoarthritis. *An Pediatr (Barc)*. 2003 Nov;59(5):502-3.
10. Engelborghs S, Pickut BA, De Deyn PP. Recurrent transient ischemic attacks in a 15-year-old boy with beta-thalassaemia minor and thrombophilia. Contribution of perfusion SPECT to clinical diagnosis. *Acta Neurol Belg*. 2003 Jun;103(2):99-102.
11. Harrison, Poremećaji hemoglobina, H. Franklin. B, *Principi interne medicine* 13.izdanje, Placebo d.o.o Split,1997; str.1520-1527.
12. Castaldi G, Bagni B, Trotta F, Menegale G, Cavallini AR, Piffanelli A. Folic acid deficiency in beta-thalassaemia heterozygotes. *Scand J Haematol*. 1983 Feb; 30 (2):125-9.

ODABRANE TEME

**PROTOKOL TRUDNOĆE POSLE
OČEKIVANOG DATUMA POROĐAJA****Krstić B. Dragan**

Služba ginekologije sa perinatologijom, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Zbog varijacija u menstrualnim ciklusima, kao i rasnih, klimatskih, kulturoloških, socijalno ekonomskih i bioloških faktora datum porođaja i dalje ostaje neizvestan bez obzira na sve do sada predložene metode njegovog prethodnog određivanja.

Optimalna zrelost ploda za porođaj, kao i vreme njegove idealne spremnosti za vanmaterični život, moguća je i pre i posle 40 nedelja gravidarne amenoreje. Zato se porođaj mora i planirati i iščekivati sve dok njegovo dalje odlaganje ne ugrožava konačni ishod.

Kako se svi faktori od značaja na donošenje ove odluke mogu da sagledaju samo praćenjem trudnoće od njenog početka, nije razumljivo zašto je u našem sistemu zdravstvene zaštite izabrani ginekolog odvojen od porodilišta.

U svrhu naknadne provere starosti trudnoće u stacionarnim uslovima, ponuđen je u ovom radu protokol vođenja trudnoće posle očekivanog datuma.

Ključne reči: termin, protokol, trudnoća

SUMMARY

Childbirth date remains uncertain, regardless of all the proposed methods so far its previous determination, because of variations in the menstrual cycle, as well as racial, climatic, cultural, socio-economic and biological factor. The optimum fetus maturity for the birth, and the time of its ideal readiness for extrauterine life, is possible both before and after 40 weeks of amenorrhea in pregnancy. Therefore, delivery must be planned and anticipated until its further delay does not endanger the final outcome.

It is not understood why the chosen gynecologist is separated from the maternity ward in our health care system, as all the factors relevant to making this decision can only be observed by being monitored from the beginning of pregnancy.

Protocol of pregnancy care after the expected date was offered for the purpose of subsequent pregnancy check in stationary conditions.

Key words: term, protocol, pregnancy

Uvod

Zbog varijacija u menstrualnim ciklusima, kao i rasnih, klimatskih, kulturoloških, socijalno-ekonomskih i bioloških faktora, datum porođaja uvek ostaje neizvestan, bez obzira na sve do sada predložene metode prethodnog određivanja. Optimalna zrelost trudnoće kada se očekuje porođaj je dakle momenat koji se i planira i iščekuje.

Samo izabrani ginekolog ima vremena da upozna pacijentkinju i sagleda sve faktore od značaja za donošenje ove odluke. Zato su kontrola trudnoće i porođaj ovde posebno nedeljivi. I inače, specijalističke ambulante u kojima se trudnice kontrolišu i porodilišta u kojima se porođaju moraju da čine jedinstvenu organizacionu i funkcionalnu celinu.

Definicija

Definicija trudnoće posle očekivanog datuma porođaja (TPODP) izvedena je prema srednjim vrednostima njenog normalnog trajanja. Kako se fekondacija ne manifestuje jasno uočljivim znacima, prosečno trajanje trudnoće za potrebe statističke obrade obično se računa od prvog dana poslednje menstruacije, ili od dana ovulacije i koncepcije.

Prosečno trajanje trudnoće i standardna devijacija od ± 15 dana određuje terminsku trudnoću kao period između 267-og i 295-og dana od zadnje menstruacije, ili kao period između 254-og i 285-og dana posle koncepcije. Danas je, iz praktičnih razloga, opšte prihvaćeno da srednja vrednost trajanja gravidarne amenoreje iznosi 40 nedelja (280 dana) a standardna devijacija 2 nedelje. Ovo je potvrđeno od strane Internacionalne federacije ginekologa i obstetritčara (FIGO) 1986. Isti stav zauzelo je i Američko udruženje

ginekologa i obstetičara 1995 godine i Svetska zdravstvena organizacija 1977.

Posle 280 dana gravidarne amenoreje koristimo termine: postdatumska, prolongirana, postmaturna i postterminalska trudnoća. Termine postdatumska i prolongirana, zbog preciznosti, sve više zamenjuje termin TPODP. Ovaj naziv naglašava da zbog mnogo različitih faktora datum porođaja može biti jedino očekivan.

Postterminalska trudnoća je strogo definisana u odnosu na datum zadnje menstruacije. To je trudnoća koja traje više od 42 nedelje gravidarne amenoreje, što znači da gledano od prvog dana poslednje menstruacije postterminalska gestacija počinje tačno 295-og dana.¹

Postmaturna je trudnoća sa novorođenčecom karakterističnog izgleda i jasno izraženim dismaturnim promenama zbog dužeg boravka u materici, sa manje ili više izraženim zastojeom u rastu. Međutim, ona nije obavezno povezana sa postterminalskim trudnoćom. Takva se novorođenčad iako ih nazivamo „prenešena“, mogu registrovati i pre 42 NG.

Pored postmaturne kod TPODP se javljaju i tzv hipermaturne trudnoće, gde je novorođenče usled dužeg boravka u materici sa očuvanom nutritivnom funkcijom posteljice i sa nešto većom telesnom masom na rođenju. Takva se novorođenčad nazivaju hipermaturni i takođe se mogu registrovati pre 42 NG.

Dakle, jasno je da iz datuma porođaja određenog na osnovu prosečne dužine gravidarne amenoreje često proizilazi zbrka koja nije samo terminološke prirode. Sudbina ploda u mnogo čemu je određena definicijama izvedenim iz datuma koji se samo u 5% slučajeva poklapa sa porođajem. Mogućnost da prekinemo trudnoću u širokom vremenskom rasponu koji nazivamo „terminom“ nameće obavezu da se dublje razmisli o posledicama loše procene pravog tajminga.

Novorođenče

Da li je trudnoća zaista trajala duže od njenog biološkog optimuma jasno je tek na rođenju,, kroz pedijatrijsku procenu gestacijske starosti, pre svega prema promenama na koži. Odavno je primećeno da je koža postmaturusa:

- 1) bez sirastog maza i
- 2) podložna maceracijama, naročito na pregibima, tabanima i dlanovima,
- 3) suva je,
- 4) ljušti se i često je
- 5) imbibirana mekonijumom,
- 6) na skrotumu, ili polnim usnama, je lako pigmentisana,
- 7) nokti i kosa kod ove novorođenčadi su dugački.

Opisana su tri stadijuma koji slede jedan za drugim, kako se trudnoća produžavala posle termina:

- U prvom stadijumu javlja se iščezavanje sirastog maza, suva koža koja se deskvamira, a težina fetusa i količina amniotične tečnosti se smanjuje.
- Drugi stadijum karakteriše mekonijalna plodova voda koja boji u zeleno kožu, kao i vidljive membrane.
- U trećem stadijumu koža i membrane postaju žućkasti.²

U skladu sa tim, neonatusi rođeni posle očekivanog datuma porođaja predstavljaju jednu heterogeno konstituisanu grupu iz najmanje tri podgrupe:

- Najbrojnija odgovara neonatusima normalnog terminskog izgleda, koji su samo kasnije rođeni. Tu se nalazi simetrična veza normalnih bioloških faktora, uz nešto veću telesnu masu (hipermaturusi).
- Zatim grupa neonatusa opisana u gornjem tekstu kao „postmaturusi“, ali sa normalnom telesnom masom.
- Na kraju su neonatusi sa manjim ili većim zastojeom u rastu, nosioci različitih lezija, izazvanih hroničnom intrauterinom patnjom, koji su posebno osetljivi na hipoksičan stres u porođaju.

Većina postmaturusa se ne može okarakterisati kao mala za gestacionu starost, jer njihova masa retko pada ispod 10 percentila od srednje vrednosti, sem poneki iz poslednje grupe, gde zastoj u rastu počinje ranije i traje duže. Njihova učestalost do 43 nedelje je oko 10%, a u 44 nedelji se povećava na 33%.³

Etiologija i učestalost

Inicijacija porođaja je proces koji je još uvek u domenu hipoteze, tako da je i produžavanje trudnoće posle očekivanog datuma porođaja uglavnom nepoznate etiologije. Međutim, pregledom određenih faktora o kojima se diskutuje u literaturi kao mogućim uzročnicima ove pojave, a na osnovu razlike u učestalosti koja se povezuje sa njima, može se doći do određenih zaključaka.

Faktori od strane posteljice koji bi mogli uticati na dužinu trudnoće su hormonski disbalans pre svega progesterona u odnosu na estrogen, jer on kao inhibitor spontanijih uterinih kontrakcija blokira endogene prostaglandine.

Kako se progesteron sintetiše u sinciciotrofoblastu, placentni faktori za odlaganje porođajnih kontrakcija mogu se objasniti reaktivnom hiperplazijom sinciciotrofoblastnih ćelija u uslovima povećane depozicije fibrina. Povećana depozicija fibrina aktivira i imunološku barijeru između majke i ploda koja je, po nekim mišljenjima, takođe odgovorna za kašnjenje signala koji inicira porođaj.

U ovakvim slučajevima produženo trajanje trudnoće praćeno je i otežanim snabdevanjem ploda i manjim ili većim zastojem u rastu. Ta novorođenčad su posebno osetljiva na hipoksičan stres u porođaju i nosioci su različitih lezija izazvanih hroničnom intrauterinom patnjom.

Faktori od strane majke koji su najčešće ispitivani su paritet, godine starosti, socijalni status kao i način života, konstitucija, rasa, dužina ciklusa i vreme pojave menarhe.

Rani nalazi govore da su debele i visoke žene predisponirane da trudnoću duže nose. Zatim da je prenošenje češće u prvotki, gde se kreće i do 65,2%, a da mlađe trudnice obično rađaju do termina. Takođe, da žene koje rađaju posle ter-

mina imaju duže cikluse i zakasnele menarhe, dok kod crnkinja gestacija traje 3-4 dana kraće.

Interesantan je podatak da neke majke imaju tendenciju ponavljanja posttermijskih porođaja. Učestalost sledećih posttermijskih porođaja povećava se sa 10 na 27%, ako je prvi porođaj bio posttermijski i na 39%, ako su dva prethodna porođaja bila posttermijska. Ove činjenice bi mogle ukazivati na eventualnu genetsku predispoziciju u prenošenju trudnoće.

Međutim, čini se da su socijalni status i način života karakteristični za viši standard faktora koji produžavaju trudnoću. To je u skladu sa nalazom kraćeg trajanja trudnoće tokom bombardovanja 1999. Dakle, socijalni status i način života karakteristični za viši standard produžavaju trudnoću, dok je strah, neizvesnost i oskudica skraćuju.

Faktori od strane ploda koji se dovode u vezu sa produženjem gestacije posle termina su pol i deficit adrenalnih kortikosteroida.

Smatra se logičnim kraće trajanje trudnoće kod muških fetusa za 0,5-2 dana zbog veće telesne mase, prosečno za 150 g, koja dovodi do distenzije i povećane iritabilnosti endometrija. Međutim, ima i suprotnih razmišljanja da nesmetan rast i razvoj ploda posle termina dovodi do makrozomije koja svojim mehanizmima, a pre svega fetopelvičnom disproporcijom, može doprineti daljem odlaganju porođaja.

Najverovatnije zvuči teorija da fetus dovodi do otkazivanja inicijacije porođaja deficitom svojih adrenalnih kortikosteroida. Nađen je signifikantni pad kortizola u krvi pupčanika kod postmaturusa u odnosu na terminsku decu.

Intramnionskom instilacijom kortizola kod 8 od 10 trudnica, koje su dobrovoljno prihvatile ovaj eksperiment, uspešno je indukovano porođaj posle termina. Takođe, registrovano je, ali u eksperimentu na jagnjadima, pad plazminih kortikosteroida kao mogući uzrok produžavanja gestacije. I na kraju, opšte je poznata činjenica koja ide u prilog ovoj hipotezi da kod anencefalnih plodova porođaj obično počinje posle termina.

U skladu sa tim su i zaključci istraživanja iz 1999, gde je kao posledica prenatalnog stresa nađeno kraće trajanje trudnoće i akceleracija razvoja ploda sa manjom telesnom masom, lakšim porođajem i dobrim perinatalnim ishodom tokom bombardovanja Srbije.⁴

Učestalost TPODP, kao što je već pomenuto u raspravi o etiologiji najviše zavisi od maternalnih demografskih faktora i različitog socio-ekonomskog statusa trudnica.

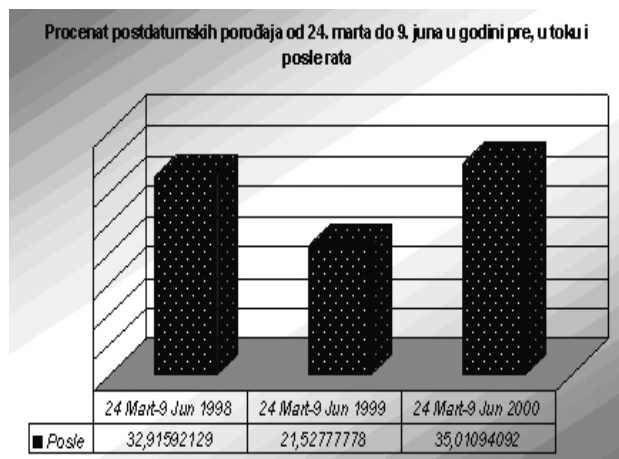
Definicija trudnoće posle očekivanog datuma porođaja kao one koja traje posle 40 nedelja od prvog dana poslednje menstruacije, podrazumeva da dve nedelje iza te menstruacije sledi ovulacija kada je došlo do koncepcije. Kako se to ne dešava uvek, postoje dve kategorije trudnoća koje prelaze 40 nedelja:

- 1) one koje stvarno imaju 38 nedelja i
- 2) one sa manje odmaklom trudnoćom, zavisno od vremena ovulacije.

Posttermske trudnoće sa više od 42 nedelje gravidarne amenoreje imaju učestalost koja je oko 10%, ako koristimo datum poslednje menstruacije u označavanju njenog početka, a samo 3%, ako koristimo i ultrazvučne kriterijume za procenu gestacijske starosti u prvom trimestru. Ovo objašnjava zašto trudnoće, koje prema tome samo uslovno imaju više od 42 nedelje, imaju istovremeno relativno mali broj post- i hipematurusa. Na kraju, jedan manji broj žena ima ovulacije koje se javljaju ranije od očekivanih, što daje mogućnost da trudnoća mnogo pre 42 nedelje dostigne gornju granicu za njeno normalno trajanje.

Ispitivanjem značajnosti razlika u broju porođaja TPODP u periodima 24. mart – 9 jun između 1998. i 1999, 1999. i 2000. i ukupno za sve tri godine, x2 testom utvrđena je statistički značajna razlika. Porođaji TPODP se statistički značajno ređe javljaju 1999-e u periodu bombardovanja. Kod uporođivanja preratne 1998. i posleratne 2000. godine, u istom periodu ne postoji statistički značajna razlika ovog obeležja.

Očekivana dužina gravidarne amenoreje i prava dužina trajanja trudnoće pokazuju isti odnos pre i posle bombardovanja i poklapaju se,



kao i svuda u literaturi, samo u 5% slučajeva. Trudnoća se u ovim periodima razvijala pod jednakim uslovima i slučajni uticaji, kao mogući uzrok razlike u odnosima ove dve varijable su se potrlili. Tokom bombardovanja, međutim, procent žena porođenih posle datuma značajno se smanjio.

Kako su koncepcija i tok trudnoće do trećeg trimestra kod svih ispitivanih trudnica bili u periodu bez bombardovanja, a svi drugi uslovi isti, novi odnos pre i postdatumskih porođaja tokom bombardovanja govori da je prava, biološka, dužina trajanja trudnoće kod njih smanjena uticajem stresa u zadnjem trimestru.⁵

Faktori rizika

Perinatalnu smrtnost TPODP posebno tragičnom čini činjenica da je najčešće samo posledica loše planiranog porođaja. To u uslovima savremene antepartalne dijagnostike praktično nameće obavezu njene eradikacije.

Rizici kod ovih trudnoća leže u fetoplacentnoj insuficijenciji i opstetičkim faktorima.

Klinički nalazi i činjenice ukazuju da produženje gestacije kod oštećene placentalne funkcije, zavisno od stepena insuficijencije i posledične hipoksemije, čini da plod umire ako ne u materici, onda produbljenjem fetalne hipoksije uterušnim kontrakcijama u toku porođaja ili postpartalno zbog aspiracije mekonijuma i respiratornog distresa.

Sa druge strane, kod adekvatne placentalne funkcije povećani perinatalni mortalitet i morbiditet kod TPODP može se pripisati učestalijoj

porođajnoj traumi, najčešće zbog ramene distocije kod makrozomičnih plodova.

Ceneći perinatalni rizik opšte prihvaćenim parametrima kao što su:

- antenatalna hipoksija i fetalni distress;
- hipoksija na rođenju;
- carski rez pod dijagnozom „asfiksija“;
- dužina boravka deteta na odeljenju intenzivne nege i
- perinatalni mortalitet;

Deca rođena iz ovih trudnoća izdvajaju se u dve grupe:

- grupa sa rizikom i
- grupa nepromenjenog rizika, ili čak nešto nižeg rizika u odnosu na opštu populaciju.

Komplikacije u trudnoći i porođaju kod grupe sa rizikom češće su u odnosu na opštu populaciju i to dva puta posle 43 nedelje, i četiri puta nakon 44 nedelje.

Ovu grupu čine tri podgrupe:

- trudnoće sa evidentnim zastojem u rastu ploda (IUZR);
- trudnoće sa simetričnim oblikom makrozomije i
- trudnoće sa adekvatnim rastom ploda.

Za sve tri podgrupe zajedničko je da je smanjena količina plodove vode i pupčanik je tanji od 14mm.

Neurološke sekvele kod „prenešene“ dece posledica su produžene cerebralne hipoksije „in utero“, ili respiratorne patnje u neonatalnom periodu zbog obstrukcije disajnih puteva i pneumonije izazvane aspiracijom mekonijalne plodove vode. Sindrom aspiracije mekonijuma javlja se kod približno 2% porođaja komplikovanih mekonijumom u plodovoj vodi.

Potpuno sazreli refleksi postmaturusa čine ih posebno sklonim ovoj komplikaciji, jer i manja hipoksija može dovesti do ispuštanja mekonijuma u plodovu vodu i provocirati centar za disanje, tj. dovesti do prevremenog udaha sa aspiracijom mekonijalne plodove vode. U uslovima asfiksije i acidoze krvni sudovi fetalnog mozga naročito germinalnog matriksa u subarahnoidal-

nom sloju bočnih komora posebno su fragilni i podložni porođajnoj traumi koja ima za posledicu intraventrikularnu hemoragiju.

Blaži oblik aspiracije mekonijuma može proći sa tahipnejom i prolaznim poremećajem acidobaznog statusa i gasnih analiza. Teški oblici povezani su sa acidozom, hipoksemijom i respiratornim distressom neposredno posle porođaja. U patogenetskom mehanizmu glavnu ulogu igraju mehanička obstrukcija, hemijski pneumonitis i poremećaji surfaktanta izazvani slobodnim masnim kiselinama iz mekonijuma.

Hipoksija dovodi do konvulzija, renalne insuficijencije, DIK-a i popuštanja miokarda. U 40% slučajeva ovo oboljenje ima letalan ishod, pa mogućnost aspiracije mekonijuma u porođaju postmaturusa nameće aktivan stav odmah na rođenju. Prevencija na rođenju u vidu sukcije pre prvog udaha, a po potrebi i laringoskopska vizuelizacija i endotrahealna sukcija, znatno može smanjiti broj ovih neželjenih komplikacija.⁶

Proučavanje oksigenacije fetalne krvi pokazuje da, ako je posteljica sa karakterističnim kalcifikatima, fibrinskim naslagama i belim infarktima, prisustvo povećane količine kiseonika u majčinoj krvi ne dovodi do nikakve promene u oksigenaciji fetalne krvi, mada se on iz majčinog u fetalni krvotok prenosi prostom difuzijom.

Uvek treba imati na umu i mogućnost infuzije majčine acidoze koja se može javiti zbog gladovanja kod dugog i iscrpljujućeg porođaja, ili izjednačavanjem koncentracije jona vodonika difuzijom kod nekih oboljenja majke koja su praćena poremećajem acidobaznog statusa (npr. dijabetička ketoacidoza). Sa druge strane hiperventilacija majke u porođaju popravlja nizak pH fetalne krvi infuzijom majčine alkaloze.

Analiza krvi postmaturusa pokazuje da on na hipoksiju reaguje uvećanjem koncentracije hemoglobina i lakšim vezivanjem kiseonika za hemoglobin u placenti, te lakšim otpuštanjem kiseonika u tkivima. Pored ovakvog konvezatornog mehanizma, ovi plodovi na hipoksiju reaguju i centralizacijom krvotoka.

Postoje dve vrste hipoksemije ploda koje se najčešće javljaju kod posttermske trudnoće:

- 1) hronična placentarna insuficijencija i
- 2) akutna (asfiksija), koja uglavnom nastaje zbog kongrestije „ogoljenog” pupčanika.

Akutne i hronične asfiksije trošenjem zaštitnih puferskih mehanizama razvijaju acidozu, od čije težine i trajanja zavisi perinatalna prognoza postmaturusa. Niske vrednosti pH dovode do otkazivanja ćelijskog metabolizma usporavanjem enzimskih aktivnosti. Patoanatomski substrat takvog stanja su mikro i makro krvarenja u mozgu i parenhimnim organima i njihova trajna oštećenja, a u terminalnoj fazi popuštanjem kompezatornih mehanizama razvija se začarani krug hipoksije i acidoze, pa nastupa smrt ploda.

Feto-placentna insuficijencija, kao uzrok intrauterine patnje kod posttermijskih trudnoća, leži u disproporciji naraslih fetalnih respiratornih i nutritivnih potreba i ograničenih mogućnosti posteljice. Međutim, nedovoljnost posteljice, kako ćemo pokazati u daljem tekstu, nije fiziološka posledica njenih genetski determinisanih kapaciteta, već efekat patološkog procesa najčešće nepoznate etiologije na njene transportne funkcije.

Placente iz TPODP i njihovi fetusci predstavljaju heterogeno konstituisanu grupu iz najmanje tri podgrupe:

- 1) najbrojnija odgovara neonatusima terminskog izgleda, gde se nalazi simetrična veza normalnih bioloških faktora,
- 2) podgrupa neonatusa koji su nosioci diskretnih lezija vezanih za intrauterinu patnju kraćeg trajanja, i
- 3) podgrupa neonatusa nosioca različitih lezija izazvanih hroničnom fetalnom patnjom.

Histološke studije placenti iz treće podgrupe posttermijskih trudnoća pokazuju promene u strukturi koje bi mogle biti uzrok smetnjama u placentnom permeabilitetu. To su beli infarkti, kalcifikacije, retroplacentarni hematomi, intervilozne tromboze, obliterantni endarteritis i fetalne arterijske tromboze, kao i vaskularne lezije koje karakterišu zadebljanja zidova krvnih sudova.

Polazeći od ovoga, degenerativne promene na posteljici postmaturusa praćene ispadima

njene funkcije nisu posledica „starenja”, jer se i ne javljaju obavezno posle termina, pa se pre mogu pripisati patološkim procesima koji počinju nezavisno od gestacijske starosti a progrediraju sa trajanjem trudnoće.

Fibrinske naslage, infarkti i pad placentne funkcije su pojave registrovane i kod gestoza ili infekcija, pa sličnost sa nekim postmaturnim posteljicama svrstava ih u procese manje više nepoznate etiologije. Treba ponovo istaći da su posteljice najvećeg broja TPODP normalnog terminskog izgleda.

Hronična patnja ploda izazvana insuficijentnom posteljicom koja ne obezbeđuje adekvatnu nutritivnu i gasnu razmenu (voda, elektroliti, glikoza, aminokiseline, a pre svega kiseonik), ipak je uzročnik smrtnosti u 25% slučajeva TPODP. To je zato što izvestan broj postmaturnih posteljica karakterišu promene na krvnim sudovima koje smanjuju kontaktnu površinu ovih posteljica na 6-9 m² u odnosu na nekomplikovane trudnoće gde je ta površina 11-15m². Promene na krvnim sudovima razvijaju se sledećim redom: zadebljanje mišićnog sloja, proliferacija intime, suženje lumena i konačno potpuna obliteracija.⁷

Obstetrički faktori koji dovode do porođajne traume kod TPODP najčešće su viđeni razlozi u radovima velikog broja autora kao uzrok ranog neonatalnog mortaliteta.

Prognozu porođaja otežavaju makrozomičan fetus sa jedne strane i hipotonične uterusne kontrakcije sa druge strane kao teško predvidljivi, mada karakteristični za TPODP, jer su najčešći faktori protrahovanog porođaja.

Distocija, diskinezija, protrahovan porođaj, i neuspela indukcija su uglavnom komplikacije u porođaju. Pored toga, opasnost za razvoj intraportalnog fetalnog distresa kod ovih trudnoća leži pre svega u kompresiji pupčanika i oligohidramnionu.

Porođaj se često završava carskim rezom zbog iznenadne opasnosti po plod posle jedne ili više produženih varijabilnih deceleracija. Obično u tim slučajevima, mada same po sebi nisu preteće, registrovane su i saltatorne oscilacije. Prema tome, kompromitovan protok kroz pup-

čanik i na kraju njegova okluzija najčešći su uzrok fetalnog distresa u porođaju TPODP.

Druge dve pojave koje su povezane i predstavljaju rizik za ove fetuse su smanjena količina plodove vode i gust mekonijum.⁸

Obdukcioni nalazi dece umrle za vreme porođaja često ne otkrivaju ni jednu leziju koja bi objasnila smrt, samo potpuno ispražnjeni depoi nadbubrežnih žlezda potvrđuju akutnu smrt, najverovatnije uzrokovanu naglim prekidom cirkulacije u pupčaniku.

U slučajevima hronične intrauterine patnje, obdukcije pak pokazuju aspiraciju amnionske tečnosti i mekonijuma, što je najčešće praćeno i mikroskopskim intrakranijalnim krvarenjem lokalizovanim u paraventrikularnim regijama. Ovakvi plodovi su u manjem ili većem stepenu oštećeni još pre rođenja, pa njihov mortalitet i morbiditet ne treba pripisivati porođajnoj traumi samoj po sebi.⁹

Dijagnoza

Za određivanje termina porođaja pa samim tim i dijagnoze TPODP koristimo anamnestičke podatke, a zatim klinički i UZ pregled u prvom trimestru uz fetalnu biometriju najkasnije do 24. nedelje.

Ukoliko je razlika u proceni prema podacima iz anamneze veća od 2 nedelje, termin se naknadno određuje sukcesivnim UZ merenjima poznatog intervala (15-21 dan) što većeg broja biometrijskih podataka najkasnije do 30. nedelje, kada datum porođaja mora biti poznat. Za sve biometrijske vrednosti postoje tabele za našu populaciju sa srednjim veličinama i standardnom devijacijom.

Korisno je u toku UZ pregleda proceniti i maturaciju organa, međusobni odnos biometrijskih parametara, kao i ponašanje ploda u celini, koje ukazuje na njegovo stanje. Na taj način greške skopčane sa „genetski” malim detetom su minimizirane.¹⁰

Evaluacija stanja ploda biofizičkim profilom (BFP), koristi CTG i UZ u verifikaciji njegovog dobrog stanja ili ugroženosti. U tu svrhu ovim aparatima registrujemo sledeće fetalne funkcije:

- 1) tip srčane radnje,
- 2) tonus,
- 3) velike pokrete,
- 4) disanje,
- 5) produkciju amnionske tečnosti.

Sliku o intrauterusnom stanju kod fetusa posle očekivanog datuma porođaja dopunjujemo:

- 6) ocenom posteljice po Grannan-u,
- 7) merenjem debljine pupčanika i
- 8) distalnog zrna osifikacije femura kao i
- 9) registrovanjem prisustva ili odsustva distenzije debelog creva i njegove peristaltike.¹¹

Ultrazvučna detekcija postmaturiteta verifikovanjem određenih karakterističnih parametara može nezavisno od anamnestičkih podataka i fetalne biometrije ustanoviti gestaciju koja prelazi gornju granicu svog biološkog trajanja.

Placentna i plućna zrelost, količina plodove vode, debljina pupčanika, distenzija debelog creva i veličina distalnog zrna osifikacije, uglavnom su i ranije bili poznati i korišćeni uz pomoć raznih metoda kao faktori zrelosti u potvrdi postmaturiteta. Pojavom UZ-a samo je usavršen način njihove antepartalne detekcije.

Placentna zrelost, određena metodom po Grannan-u na osnovu lako uočljivih kalcifikata, omogućava nam subjektivnu procenu „očuvanosti” posteljice da normalno funkcioniše. Normalna depozicija kalcijuma u posteljicu iznosi 2,3 grama na 100 grama suvog tkiva. U posteljicama oštećenim raznim patološkim procesima, ona narasta do 10 grama na 100 grama suvog tkiva.

Degenerativni procesi u posteljici sa posledičnim nakupljanjem fibrina i njegovom kalcifikacijom trećeg stepena nisu obavezni pratilac produžene trudnoće. Zato termin „zrelost” za ove posteljice možemo samo uslovno da koristimo jer često nije u skladu sa dužinom amenoreje. Ipak one se registruju najčešće kod trudnoća koje su blizu termina, pa i ako su nedovoljno senzitivne doprinose oceni postmaturiteta.

Treći stepen kalcifikacije i avilozni prostori, zatim bočna lokalizacija, mala debljina i veliči-

na, ukazuju pre svega na smanjene mogućnosti posteljice u zadovoljavanju nutritivnih i respiratornih potreba ploda i njegovu ugroženost „in utero”, naročito posle termina.

Smanjena količina plodove vode indirektno svedoči o centralizaciji krvotoka i ukazuje na placentnu insuficijenciju. Pored bubrega i pluća se izbacuju iz cirkulacije procesom centralizacije krvotoka u cilju zaštite CNS-a.

Kao znak hronične hipoksije oligohidramnion se može javiti u bilo kom periodu trudnoće, što količinu plodove vode čini uvek vrednim parametrom koji ukazuje na povećani fetalni rizik. Pored toga što ukazuje na placentnu insuficijenciju, može da kompromituje slobodnu fluktuaciju pupčanika, tako da oligohidramnion često remeti protok krvi u pupčaniku dajući, refleksno, varijabilne deceleracije srčane radnje fetusa.

Zavisno od dubine i širine deceleracija smanjuje se pH fetalne krvi što produbljuje acidozu i dovodi do otpuštanja mekonijuma. U uslovima smanjene količine plodove vode otpuštanje mekonijuma nosi opasnost njegove aspiracije nerazređenog i gustog. Ovo je veoma opasna komplikacija o kojoj će kasnije biti više reči. Zato preporučujemo amnioskopsku vizuelizaciju plodove vode, kod trudnoća posle očekivanog datuma porođaja, kao rutinsku metodu.

Registrowanje mekonijuma može se tumačiti dvojako. Po maturacionoj teoriji mekonijalna plodova voda predstavlja znak zrelosti gastrointestinalnog trakta. Nezreo plod nije u stanju da otpušta mekonijum u plodovu vodu. Sa druge strane teorija fetalne patnje, koju je još Aristotel uveo u akušerstvo, objašnjava otpuštanje mekonijuma kao znak ugroženosti ploda hipoksijom i posledičnim nakupljanjem ugljene kiseline ili redistribucije krvi u uslovima centralizacije krvotoka.

Međutim, činjenice ukazuju da se mekonijum ne nalazi uvek udružen sa fetalnom patnjom i varijabilnim deceleracijama, već sa povećanom količinom intestinalnog polipeptida Motilina. Motilin je odgovoran za pojavu kontrakcija glatkih mišića intestinalnog trakta i nađen je u povećanoj koncentraciji kod plodova sa mekonijalnom

plodovom vodom, ali i patološkim CTG zapisom.

Distenzija debelog creva sa jasno uočljivim haustracijama i eventualno vidljivom peristaltikom, označava terminsku fazu graviditeta. Postmaturne trudnoće karakteriše dominantno ispunjen digestivni trakt sa jasno vidljivim mekonijumom koji distendira i haustriira debelo crevo uz prisutnu peristaltiku. Ovakav nalaz na kraju prvog i početkom drugog trimetra sugerira postojanje prepreke u pasaži mekonijuma i eventualne genetske anomalije.

Pupčanik je kod postmaturusa tanji od 14mm na uzdužnom preseku većem od 3cm, kao posledica gubitka tečnosti iz veziva. Ovakav pupčanik je značajan faktor rizika u porođaju jer je posebno osetljiv na pritisak i zatezanje.

Od 38. do 42. nedelje rast ploda je nešto sporiji, a posle 42. nedelje često i potpuno prestaje. U slučajevima prestanka rasta ploda, prenošenjem trudnoće osifikacioni centri dugih kostiju nastavljaju sa rastom standardnom brzinom od 1mm nedeljno. Ova činjenica dokazana je još daleke 1945. godine rentgenografijom, a koristi se i danas u proceni postmaturiteta primenom neškodljivog ultrazvuka.

Upotrebom UZ-a omogućena su ponovljena merenja, koja su zbog svoje štetnosti bila smetnja rentgenografiji. Tako je na osnovu kontinuiranog rasta zrna osifikacije dugih kostiju moguće odrediti starost trudnoće i kod prestanka rasta ploda. Za ove namene najčešće se koristi distalno zrno osifikacije femura jer, svojom veličinom, omogućava laku vizuelizaciju. Već u 32 nedelji vidljivo je distalno zrno osifikacije femura, u 34 proksimalno tibijalno, a u 36 proksimalno humerusno. U terminu distalno zrno osifikacije femura iznosi najmanje 6mm, pa je veličina ovog zrna od 8mm granična za posttermnsku gestaciju.

Dijagnostička vrednost iznetih parametara postmaturiteta dokazana je u radovima mnogih autora. Uz njihovu upotrebu postmaturitet se može dokazati sa specifičnošću od 85% i senzitivnošću od 79%, pozitivnom prediktivnom vrednošću 86% i negativnom od 96%. Ultrazvučnim pregledom u terminu se određuju etalonske

vrednosti za slučaj produžavanja trudnoće i potvrđuje njena zrelost:

- 1) procenom mase ploda;
- 2) količinom plodove vode;
- 3) stepenom zrelosti posteljice;
- 4) dužinom distalnog zrna osifikacije femura;
- 5) merenjem debljine pupčanika; i
- 6) distendiranosti debelog creva.

Procena plućne zrelosti ima smisla samo pre 37. nedelje, kada je već moguće registrovati najviši stepen zrelosti kao znak normalnog tempa u razvoju plućne maturacije. Ovaj stepen plućne maturacije karakteriše hiperehogenost u odnosu na sonolentnost jetre. Međutim, hipoehogenost pluća u odnosu na jetru nije indikator njihove nezrelosti čak i posle 40. nedelje.¹²

Na temelju vlastitog iskustva, svaki kliničar koristi i druge parametre upotrebljive u proceni postmaturiteta. Pomenućemo smanjenje obima trbuha koje se pripisuje resorpciji amnionske tečnosti i spuštanju glavice u malu karlicu pred kraj trudnoće. Zatim, neznatna kifoza kičme i proširenje suture na glavici. Težina majke, koja se povećava do termina a onda zbog resorpcije amnionske tečnosti počinje da pada, takođe je znak postmaturiteta. Pozitivan Dolfov znak je pojava bola kod ležanja na trbuh, što je karakteristično za trudnoću pre termina. On je negativan, odnosno nema bola kod ležanja na trbuh ako je trudnoća iza termina ili je plod već uginuo. Opisana je i pojava uterinih kontrakcija nakon frikcija bradavica kao dokaz zrelosti trudnoće.

Ovi jednostavni testovi vraćaju fizikalni pregled trudnica u akušersku praksu, gde imaju svoje mesto u prepartalnom dokazivanju postmaturiteta. Merenje hormona i placentnog specifičnog proteina u serumu trudnica posle očekivanog datuma porođaja ima sličnu dijagnostičku vrednost kao ocena placentne zrelosti po Grannan-u. Zato je ovaj metod uglavnom napušten i

ima više istorijsku nego praktičnu vrednost u današnjoj evaluaciji trudnoća posle očekivanog datuma.

Indukcija porođaja

Mišljenja o indukciji porođaja posle termina su podeljena. Stavovi se kreću od rutinske indukcije raznim metodama, pa sve do njenog potpunog negiranja kao svrsishodnog postupka u rešavanju ovih trudnoća. Većina autora u svojim radovima dokazuju da indukcija porođaja kod TPODP daju povišeni mortalitet kao i povećanu učestalost carskih rezova. U postavljanju indikacija naglašava se značaj sledećih parametara: procena stanja cerviksa, karlične mere, godine starosti i paritet trudnice kao i veličina i položaj fetusa, njegova zrelost i eventualna intrauterina ugroženost.

Paritet i opstetička anamneza imaju važnost relativnih indikacija za indukciju porođaja. Uspeh indukcije zavisi pre svega od zrelosti grlića i dobrog intrauterusnog stanja fetusa. U slučaju dobrog stanja ploda indukciju treba započeti tek posle pune 42 nedelje gravidarne amenoreje.

Danas je opšte prihvaćeno da su antepartalne intervencije nophodne u rešavanju TPODP, ali vrsta intervencije je sporna. Takođe je sporno i vreme kada će biti primenjene ove metode.

Predlažu se indukcije Syntotonom a za maturaciju grlića prostaglandini, laminarije i davanje estradiola. Najčešće vreme za intervenciju o kome se diskutuje su 41. ili 42. nedelja, što u oba slučaja podrazumeva čekanje posle očekivanog datuma porođaja uz obavezu praćenja stanja ploda.¹³

Koristeći podatke Američkog društva perinatologa i opstetičara iz 1990 godine nalazimo da je približno oko dve trećine indukcija porođaja u 41. nedelji bilo sa zrelim grličem. U 42. nedelji 58% trudnoća je indukovano pošto je grlič sazreo farmakološki, dok je kod ostalih 42% preporučena antepartalna evaluacija testovima

za procenu stanja ploda sve dok cerviks nije zreo za indukciju porođaja.¹⁴

Najčešća prepreka za indukciju kod većine TPODP je nezreo grlič. Za ovaj problem farmaceutska industrija je ponudila rešenje u vidu preparata za veštačku maturaciju grlića, a ista svojstva imaju i relaksin i estradiol. Iako većina protokola za indukciju porođaja posle očekivanog datuma koristi prostaglandin E2 u pokušaju prevazilaženja problema nezrelosti grlića, njihova efikasnost u praksi nije dokazana. Mnoge studije dokazuju da taj efekat nije veći od efekta koji ima placebo. Da PGE2 nije bitno uticao na tok porođaja u bilo kom njegovom segmentu upoređujući ga sa porođajem koji je indukovan samo Syntotinomom.

Dakle, pravo pitanje je kako, a ne da li treba poroditi trudnicu čija trudnoća prelazi gornju granicu normalnog trajanja. Takođe se svi autori slažu da tamo gde zrelost grlića dozvoljava indukciju nije opravdano čekati spontane kontrakcije.¹⁵

Perinatalna smrtnost u 41. nedelji, iako je manja u odnosu na 40. nedelju, najčešće je posledica placentalne insuficijencije i zastoja u rastu koji nastaje pre 40. nedelje. Očigledno da se placentalna insuficijencija na žalost kasno registruje, najčešće u 40. nedelji kad već dovede do fetalne smrti. Zbog toga se sugeriše i strategija prepoznavanja ovog rizika u zadnjem mesecu trudnoće protokolom kojim treba registrovati i fetuse male za tu dob.

U indukciji postterminalnih trudnoća postavlja se i pitanje da li indukciju započeti prokidanjem vodenjaka. Sa jedne strane prokidanje vodenjaka, zbog smanjenja količine plodove vode intrauterusno i „ogoljenog” pupčanika mogu da dovedu do varijabilnih deceleracija srčane radnje ploda, a sa druge njegovim prokidanjem iniciramo porođaj i dobijamo vredne podatke o eventualnom postojanju mekonijalne plodove vode i njenoj gustini. Tako odluka o prokidanju vodenjaka ostaje akušeru i njegovoj proceni od slučaja do slučaja.

Sledeći problem koji se često javlja u porođaju posle očekivanog datuma je makrozomija

jer može dovesti do veoma opasne distocije ramena. Za njeno vaginalno rešavanje koristimo više manevara, a u slučaju neuspeha vaginalnog porođaja Zavanellijev čak preporučuje vraćanje glavice u uterus i završavanje porođaja carskim rezom. Ovako ili onako ramena distocija je udružena sa visokom smrtnošću i neurološkim sevelama novorođenčeta.

Zbog ovih i drugih mogućih komplikacija, porođaj je opasan period kod TPODP, pa je neophodno hospitalizovati trudnicu nešto ranije, a sam porođaj monitorovati kardiotokografijom u celini.

Carski rez. Čini se da su cervikalna distocija i uterusna diskinezija faktori koji najčešće otežavaju indukciju kod trudnica kojima prođe očekivani datum porođaja, jer produžavaju vreme trajanja porođaja. Svako produžavanje porođaja povećava rizike po fetus, koji je često već ugrožen hroničnom intrauterusnom hipoksijom ili varijabilnim deceleracijama zbog tankog pupčanika.

Elektivni carski rez koristimo u rešavanju TPODP tamo gde postoje kontraindikacije za indukciju i uopšte vaginalni porođaj. Indikacija za elektivni carski rez može biti i teža fetoplacentalna insuficijencija sa zastojem u rastu ploda praćena nezrelim grličem, kada samo uz brz i operativno završen porođaj možemo da se nadamo dobrom ishodu. U tom slučaju najbolje je operaciju uraditi u spinalnoj analgeziji. Procenjena telesna masa ploda preko 4000 grama takođe je česta indikacija za elektivni carski rez kod TPODP. Kako bi se izbegle komplikacije vezane za ramene distocije i dug i težak porođaj, sa teškim povredama deteta i majke, vrlo je važno dobro proceniti masu ploda u odnosu na funkcionalne i anatomske mogućnosti materice i porođajnog puta.

Vakum i forceps. Ove metode operativnog završavanja porođaja imaju indikacije za primenu samo kod zastoja porođaja u ekpulziji zbog sekundarne inercije uterusa i vidno su zastupljene kod indukcije postterminalnih trudnoća procentom koji se kreće od 10 do 15%. Primena

forcepsa, počev od 60-ih godina je u opadanju u odnosu na vakum ekstrakciju, mada ima izveštaja koji ne nalaze značajnu razliku u primeni ove dve metode.¹⁶

Zaključak

Etiologija trudnoća posle očekivanog datuma objašnjava se razlikom u učestalosti koja se povezuje sa načinom života. Može se sa velikom sigurnošću zaključiti da je deficit adrenalnih steroida mehanizam odgovoran za odlaganje porođaja u najvećem broju slučajeva. Dakle, fetus doводи do inicijacije porođaja mehanizmima prenatalnog stresa na kraju trudnoće, kada njegove potrebe polako premašuju kapacitete materice.

U savremenoj akušerskoj praksi zaživeo je princip aktivnog vođenja trudnoće u terminu. Posle očekivanog datuma porođaja plod zaslužuje posebnu pažnju kao pacijent visokog rizika, za čiji je život odgovornost potpuno u našim rukama. Zato u uslovima precizno utvrđenog datuma porođaja, 41 nedelja gestacije gornja je granica kada u hospitalnim uslovima treba planirati porođaj.

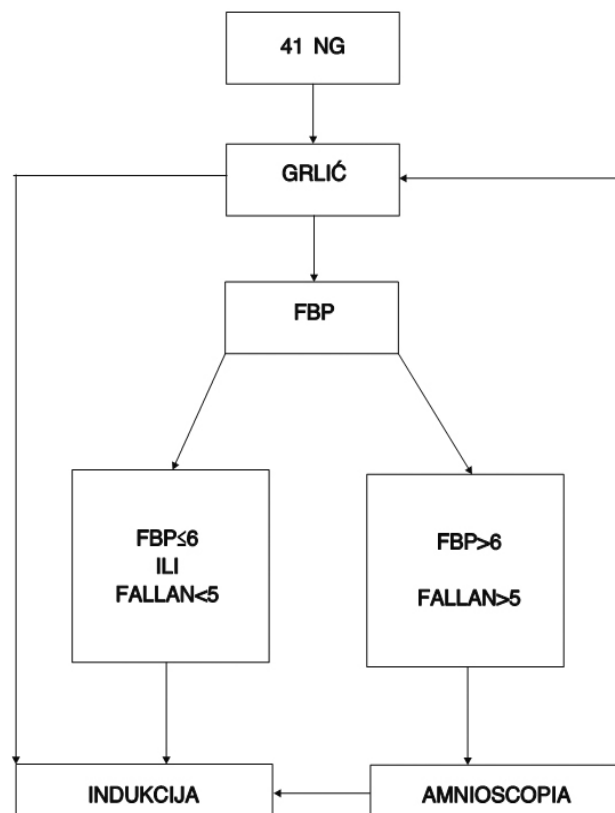
Najčešći praktični problem, koji se stavlja pred akušera kada izostane pravovremeni signal za početak porođaja, svakako je nizak pelvis scor po Bishop-u. Preparati koji su danas na raspolaganju u rešavanju ovog problema ne skraćuju vreme trajanja porođaja ni u jednom njegovom segmentu u odnosu na klasičnu indukciju Syntotinomom.

Vreme koje je potrebno za maturaciju grlića možemo bezbedno „kupiti“ zadovoljavajućom brzinom, cenom i preciznošću jedino primenom FBP-a. Rezultati ukazuju na činjenicu da primena FBP-a omogućuje diferencijaciju normalnih i konpromitovanih plodova, unutar populacije trudnoća posle očekivanog datuma porođaja. S obzirom na dokazanu dijagnostičku vrednost FBP-a jednostavnu primenu i relativno nisku cenu koštanja on zauzima centralno mesto u protokolu vođenja trudnoća PODP-a.¹⁷

Tačnost procene parametara FBP-a raste scorum postmaturnosti i proverom tipa rasta, kao specifičnim pokazateljima stanja fetoplacentne

jedinice PODP-a. Naši rezultati pokazuju da su nosioci njihovog perinatalnog rizika pre svega deca sa poremećajem u rastu, odakle i potreba njegovog pravovremog prepoznavanja u prevenciji morbiditeta, mortaliteta i izbora adekvatnog porođaja.

Precizno prepoznavanje ploda u riziku placentne insuficijencije, uz isto tako preciznu antenatalnu procenu mogućih akušerskih komplikacija, primenom ovih testova omogućen je racionalan i selektivan pristup. Tako se povećava broj spontanijih porođaja, skraćuje vreme njegovog trajanja, smanjuje broj carskih rezova zbog distresa u porođaju i ne utiče na perinatalni mortalitet i morbiditet.



Prikazana je šema protokola korišćena u evaluaciji trudnoća PODP-a. Selekcijom neugroženih trudnoća ovim protokolom postigli smo odlične rezultate sa većim brojem spontanijih porođaja i uspešnih indukcija.

Протокол трудноћа после очекиваног датума порођаја

Ključno mesto u ovom protokolu ima FBP i to visokom prediktivnom vrednošću pozitivnog testa (FBP ≤ 4) koji u kombinaciji sa proverenom zrelošću ploda predstavlja apsolutnu indikaciju

za prekid trudnoće hitnim, brzim i lakim porođajem. Da ne bi došli u tu situaciju hitnosti, kod trudnoća koje imaju veću ocenu, mi smo za donju granicu, kada je porođaj indikovao, uzeli $FBP \leq 6$ i normalnu količinu plodove vode. Postmaturnost i tip fetalnog rasta sa procenjenom fetalnom masom uspešno su korišćene kao pomoćne metode, specifične za ovu gestaciju u potvrdi parametara FBP. Amnioskopiju takođe smatramo pogodnom pomoćnom metodom kod trudnoća koje su pred porođajem.

Literatura

1. Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO): Report of the FIGO Subcommittee on Perinatal Epidemiology and Health Statistics following a workshop in Cairo, November 11-18, 1984. London International Federation of Gynecology and Obstetrics, 1986, p 54.
2. Farr V: The definition of some external characteristics used in the assessment of gestational age in the newborn infant, *Develop Med Child Neurol* 8:507, 1996.
3. Ballantyne JW: The problem of the postmature infant. *J Obstet Gynecol Br. Emp.* 2:522, 1992.
4. Đukić-Tadić M: Klinički osvrt na posttermnsku trudnoću i obstetrički postupci. Doktorska disertacija. Beograd 1980.
5. Krstić D. (2006): Stress and duration of pregnancy. *Acta facultatis medicae naissensis*. Vol. 23. broj 2. strana 65-8.
6. O'Reilly-Green C: Positive and negative predictive values of estimated fetal weight, for macrosomia in postdate patients. *Am J Obstet Gynecol* 174:35, 1996.
7. Rushton DI: Pathology of placenta. In Wieglesworth JS, Singer DB (eds): text book of fetal and perinatal pathology. Boston, Black well, 1991, p171.
8. Fischer RL: Amniotic fluid volume estimation in the postdate pregnancy: A comparison of techniques. *Obstet Gynecol* 81:698, 1993.
9. Divon MY: Perinatal outcome in a large cohort of postdate pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 174:351, 1996.
10. Miković Ž: Važnost savremenih ultrasonografskih biometrijskih parametara i njihovih odnosa u proceni intrauterusnog zastoja rasta ploda, Magistarska teza, Beograd 1990.
11. Marković A: Značaj ultrazvučne dijagnostike u intenzivnom nadzoru trudnoća visokog rizika. Zbornik radova II Jugoslovenskog kongresa perinatalne medicine, 385-7, Beograd 1986.
12. Đukuć M: Mogućnost ultrasonografske dijagnostike postmaturnog sindroma, *Ultrazvuk*, 2:2-4,109-14,1991.
13. Crowley P: Elective induction of labor at 41 + weeks gestation. In Chalmers I(ed): Oxford database of perinatal trials. Version 1.2, disk issue 6, record 4144, autumn 1998.
14. Harris BA: The unfavorable cervix in postterm pregnancy. *Obstet Gynecol* 62:171, 1983.
15. Sawai SK: Patient-administered outpatient intravaginal prostaglandin E2 suppositories in postdate pregnancies: A double-blind, randomized placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 84:807, 1994.
16. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units: A clinical trial of induction of labor versus expectant management in postterm pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 170:760. 1994.
17. Manning FA: The abnormal fetal biophysical profile scoring. V. Predictive accuracy according to score composition. *Am J Obstet Gynecol* 162:918, 1990.

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

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

Priprema rada

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

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

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

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

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

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

govarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. ^{99}Tc , IL-6, O₂, B₁₂, CD₈).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Radove slati na adresu:

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

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Summary (100-250 words)

Original article:

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

Case report:

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

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

- Uvod
- Prikaz bolesnika
- Diskusija
- Literatura (Vankuverski stil)

Saopštenje ili rad iz istorije medicine (do 5.000 reči)

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

OSTALO

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

SLANJE RADA

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