

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU ISSN 0352-4825



35 godina

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU

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



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM. HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ĆU OVI
ZAKLETVU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM
MOĆIMA / SVOM RASUDIVANJU, 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 Andelković
Vladimir Marković
Miomir Prokopović.

Uređivački odbor:

Dragan Stanković,
Dragan Jovanović,
Radomir Mitić,
Jasmina Zdravković,
Tomislav Tasić,
Irena Ignjatović,
Suzana B. Mitić,
Svetislav Krstić,
Zoran Janković,
Sekula Mitić,
Nenad Zdravković,
Goran Mladenov,
Vanja Ilić.

Redakcijski kolegijum:

Dragan Krasić (Niš)
Dušan Mitrović (Beograd)
Biljana Radovanović-Dinić (Niš)
Stojanka Arsić (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miodrag Damjanović (Niš)
Sanja Mitrović (Beograd)
Stojan Radić (Niš)
Desimir Mladenović (Niš)
Željko Miković (Beograd)
Jovica Hadži-Đokić (Beograd)
Sanja Milenković (Zemun)
Lana Mačukanović-Golubović (Niš)
Boris Kamenov (Niš)
Svetozar Krstić (Beograd)
Svetozar Damjanović (Beograd)
Vladimir Kostić (Beograd)
Ivan Stefanović (Niš)
Dejan Petrović (Kragujevac)
Nevena Kalezić (Beograd)
Milan Stanković (Niš)
Goran Cvetanović (Leskovac)
Dragan Stojanov (Niš)
Mirjana Miljković (Leskovac).

Tehnički urednik:

Čedomir Đorđević

Štampa: SVEN - Niš
Tiraž: 300

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

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Svetozara Markovića 116

www.sld-leskovac.com

E-mail: sldle@ptt.rs i sldle@open.telekom.rs

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

SADRŽAJ

CONTENTS

REČ UREDNIKA EDITOR'S WORD

35 godina

35 years

Milorad Pavlović, gl. i odg. urednik

ORIGINALNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES

1. Aduktor kanal i IPACK blok za postopervativnu analgeziju nakon ugradnje totalne proteze kolena – prikaz slučajeva

Adductor Canal and IPACK Block for Postoperative Pain Management Following Total Knee Arthroplasty – Case Series

Nada Pejčić, R. Mitić1, I. Nikolić1, I. Veličković

6. Transfibularna artrodeza skočnog zgloba ostvarena kompresivnim šrafovima i spoljnim fiksatorom - prikaz slučaja

Transfibular ankle arthrodesis with compression screws and external fixator - case report

Marko D. Mladenović, K. Kutlešić, V. Jovanović, Z. Andđelković, D. Mladenović, V. Z. Andđelković, S. Babić, N. Babić

10. Apertov sindrom – prikaz slučaja

Apert Syndrome - case report

Gordana Stanković-Babić, R. R. Babić, S. Cekić, V. Kostovska, M. Vujanović

14. Novi terapijski pristup za prevenciju bubrežnog oštećenja i lečenje obolelih od dijabetesa i srčane slabosti

New therapy approach for prevention of kidney injury and treatment of patients with diabetes and heart failure

Danijela Tasić, S. Glogovac, B. Mitić, Z. Dimitrijević, R. Veličković Radovanović

ODABRANI RADOVI SELECTED ARTICLES

17. Terapija ulceroznog kolitisa Ulcerative colitis therapy

Ivan Grgov, D. Benedeto Stojanov, T. Tasić, S. Grgov

ISTORIJA MEDICINE HISTORY OF MEDICINE

23. Fantastična četvorka

Fantastic four

Rade R. Babić, G. Stanković-Babić, S. Babić, A. Marjanović, D. M. Pavlović, L. M. Pavlović

31. Aktivnosti Podružnice SLD u Leskovcu za 2019. godinu

37. IN MEMORIAM

Uputstvo autorima

Instructions to authors

REČ UREDNIKA

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS OKRUŽNE PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU ISSN 0352-4825

35 GODINA

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

Ove godine navršava se 35 godina od izlaska iz štampe prvog broja časopisa Apolinem medicum et Aesculapium i 40 godina od izlaska iz štampe prvog Zbornika radova Okružne podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu.

Od 1979. do 1983. godine izašla su četiri Zbornika, koje je uredio prim. dr Božidar Jović. Naredne, 1984. godine, Zbornik prerasta u časopis, a prvi urednik je dr Miomir Milovanović. Postavljena je nova koncepcija i časopis je dobio ime: Appolinem medicum et Aesculapium, o čemu tadašnji urednik govori u svojoj uvodnoj reči. Primarijus dr Vukadin Ristić je 1991. godine imenovan za glavnog i odgovornog urednika.

Nakon dvogodišnje pauze, 2002. godine, mr sci. med. Đorđe Cekić postavlja se za glavnog i odgovornog urednika, obnavlja časopis i uvodi novine po uzoru na vodeće časopise u medicini. Pored nove i savremenije koncepcije uvodi numeraciju časopisa po volumenima. Časopis izlazi redovno, godišnje u dva dvobroja.

Sadašnja redakcija, na čelu sa glavnim i odgovornim urednikom prim. dr Miloradom Pavlovićem, je preuzeila časopis 2005. godine i nastavila kontinuitet, s tim što sada izlazi kvartalno, a pored štampanog ima i elektronsko izdanje na zvaničnoj internet prezentaciji Podružnice SLD Leskovac (www.sld-leskovac.com), gde je predstavljen sa svim svojim elektronskim izdanjima i dostupan širem auditorijumu.

Apolinem medicum et Aesculapium zauzima važno mesto među domaćim naučnim časopisima za medicinske nauke u Republici Srbiji, važi za redovno izdanje sa velikim izborom kvalitetnih radova autora iz Srbije i inostranstva.

U čast 30. godišnjice časopisa izdata je elektronska verzija na DVD izdanju svih dotadašnjih štampanih izdanja.

Svi urednici su svojim nesebičnim angažovanjem ostavili dubok trag u kreiranju koncepcije časopisa, održanju kontinuiteta i višeg rangiranja časopisa.

Osnovni zadaci uredništva i redakcije u narednom periodu su da održi kontinuitet, poboljša kvalitet objavljenih stručnih radova, tehničku opremljenost časopisa, kao i kadrovsku obnovu.

Prim. dr Milorad Pavlović,
glavni i odgovorni urednik

ORIGINALNI RADOVI

ADUKTOR KANAL I IPACK BLOK ZA POSTOPERATIVNU ANALGEZIJU NAKON UGRADNJE TOTALNE PROTEZE KOLENA – PRIKAZ SLUČAJEVA

Nada Pejčić¹, Radomir Mitić¹, Ivana Nikolić¹, Ivan Veličković²

¹ Služba anesteziologije i reanimatologije, Opšta bolnica Leskovac

² SUNY Downstate Medical Center, Bruklin, Njujork, SAD

SAŽETAK

Uvod. Ugradnja totalne proteze kolena (TPK) je veoma bolna procedura i zahteva dobru postoperativnu kontrolu bola kako bi se omogućila rana rehabilitacija i ustajanje pacijenata. Nove ultrazvučno vođene tehnike regionalne anestezije – aduktor kanal blok (ACB) i infiltracija lokalnog anestetika između poplitealne arterije i zadnje kapsule kolena (Infiltration between the Popliteal Artery and Capsule of the Knee), tzv. IPACK blok predstavljaju alternativne analgetiske mogućnosti kod ugradnje TPK.

Prikaz slučajeva. Predstavljamo preoperativnu primenu kombinacije ACB i IPACK bloka kod 9 pacijenata povrnatih ugradnjih TPK. Pacijenti su operisani u spinalnoj ili opštoj anesteziji. Postoperativno su dobijali NSAIL i paracetamol. Svi su imali dobru kontrolu bola. Nije bila potrebna postoperativna upotreba opioida.

Diskusija. Upotreba perifernih nervnih blokova u kombinaciji sa različitim sistemskim analgeticima smanjuje ukupni postoperativni bol i postoperativnu upotrebu opioida kod ugradnje TPK. ACB i IPACK blok su postali izuzetno popularni zahvaljujući svojoj analgetskoj efikasnosti uz očuvanje motorne funkcije doprinoseći većem obimu pokreta, ranijem ustajanju i kraćem bolničkom lečenju pacijenata u odnosu na pacijente koji su dobili femoralni i ishijadični blok, koji su praćeni motornom slabosću noge.

Zaključak. ACB i IPACK blok doprinose boljem i bržem postoperativnom oporavku nakon ugradnje TPK. Mnoge studije preporučuju primenu ovih tehniki u sklopu multimodalne perioperativne terapije bola kod ugradnje TPK.

Ključne reči: Aduktorski kanal blok, ACB, IPACK blok, ultrazvučno vođena regionalna analgezija

SUMMARY

Introduction. Total knee arthroplasty (TKA) is very painful procedure and pain relief is very important in the postoperative period to enable ambulation and physiotherapy. Novel ultrasound-guided regional techniques, including the adductor canal block (ACB) and the local anesthetic infiltration between the popliteal artery and capsule of the knee (IPACK) block, provide an alternative approach for controlling pain following TKA.

Case series. We report preoperative use of ACB and IPACK block as a part of perioperative pain management in 9 patients that underwent TKA. Surgery was done under spinal or general anesthesia. NSAIDs and acetaminophen were used postoperatively. All patients had good pain control. They did not need opioids postoperatively.

Discussion. The use of peripheral nerve blocks in conjunction with a variety of systemic analgesics has reduced postoperative pain and decreased postoperative opioid use. The ACB and IPACK block have become increasingly popular due to their analgesic efficacy and muscle sparing characteristics. The result is better rate of motion and ambulation, with a decrease in length of stay compared with a femoral and sciatic motor nerve block in patients undergoing TKA.

Conclusion. The ACB and IPACK block contribute to a smoother and quicker postoperative course following TKA. Many studies strongly support both ACB and IPACK block use within a multimodal analgesic pathway.

Keywords: Adductor canal block, ACB, IPACK block, ultrasound-guided regional analgesia

UVOD

Ugradnja totalne proteze kolena (TPK) je veoma bolna intervencija koja zahteva dobru postoperativnu analgeziju kako bi se obezbedila rana rehabilitacija. U Opštoj bolnici Leskovac, postoperativna terapija bola nakon ugradnje TPK zasnovana je na intravenskoj primeni analgetika (paracetamol, nesteroidni antiinflamator-

ni lekovi – NSAIL, tramadol i petidin od opioida) i sporadičnoj primeni epiduralne analgezije intermitentnim bolusima lokalnog anestetika kroz epiduralni kateter. Od 2017. godine, u Opštoj bolnici Leskovac se izvode ultrazvučno vođene regionalne tehnike anestezije/analgezije¹, te jedan deo pacijenata dobija jednokratni aduktorski kanal blok (adductor canal block-single shot/ACB-SS). Prema poslednjim preporukama za postoperativnu terapiju bola nakon ugradnje

TPK, centralno mesto u multimodalnoj analgeziji pripada regionalnim tehnikama – kombinaciji ACB i IPACK (Interspace between the Popliteal Artery and posterior Capsule of the Knee) bloka.²

PRIKAZ SLUČAJEVA

U Opštoj bolnici Leskovac, jula meseca 2019. godine počeli smo sa primenom kombinacije ACB-SS i IPACK bloka, kao deo postoperativne multimodalne terapije bola za ugradnju TPK.

U četvoromesečnom periodu od 16. jula do 15. novembra 2019. godine, u Opštoj bolnici Leskovac urađeno je ukupno 36 implantacija TPK. Od toga je 31 pacijent operisan u spinalnoj anesteziji (SA), 4 pacijenta u opštoj anesteziji (OA), a jedan pacijent je dobio epiduralnu anesteziju sa epiduralnim kateterom za postoperativnu terapiju bola. Devetoro pacijenata (jedan od pacijenata operisanih u OA i osmoro pacijenata operisanih u SA) dobilo je kombinaciju jednokratno datog ACB i IPACK bloka. Blokovi su izvedeni preoperativno (20 ml 0,25% levo/bupivakaina + 2 mg deksametazona po bloku). Operacije su rađene u SA (kombinacija lokalnog anestetika levo/bupivakain i fentanil), a jedna u balansiranoj opštoj anesteziji (uvod propofolom, fentanil i sevofluran za održavanje). Postoperativno je ordninirana kombinacija NSAIL i paracetamol, a tramadol je korišćen za proboj bola.

Pacijenti koji su dobili regionalnu analgeziju su imali zadovoljavajuću postoperativnu kontrolu bola prvih 18 do 24 sata, sa minimalnim stepenom bola (0-3/10 na numeričkoj skali bola). Ovi pacijenti nisu dobijali postoperativno opioide, za razliku od pacijenata koji nisu imali ACB i IPACK blok.

IZVOĐENJE BLOKOVA

ACB podrazumeva aplikaciju lokalnog anestetika u aduktor kanal (slika 1 i slika 2), mišićno-aponeurozni tunel u unutrašnjoj loži natkolenice, koji se pruža od vrha femoralnog trougla do hijatus magnusa, gde femoralni krvni sudovi prelaze u poplitealnu fosu.³ Njegove zidove čine anterolateralno m. vastus medialis, a posterome-

dijalno m. adductor longus (u proksimalnom delu) i m.adductor magnus (u distalnom delu). Krov čini vastoaduktorna membrana (ultrazvučno se detektuje kao hiperehogena linija, markantan je taktilni osećaj njene perforacije). Superficijalno uz membranu naleže m.sartorius. Otuda naziv subsartorialni kanal. U ovom kanalu se pored femoralne arterije i vene nalaze nervus saphenus, n. vastus medialis i povremeno ramus posterior n. obturatorii.

N. saphenus je senzitivni nerv, inerviše anteromedijalnu ložu kolena i unutrašnju stranu potkoljenice i članka. N. vastus medialis inerviše istoimeni mišić. Smatra se da ima doprinos senzitivnoj inervaciji anteromedijalne lože kolena. Takođe, dovodi se u pitanje mogućnost njegove blokade u aduktor kanalu, jer se smatra da je obavijen sopstvenom fascijom.³

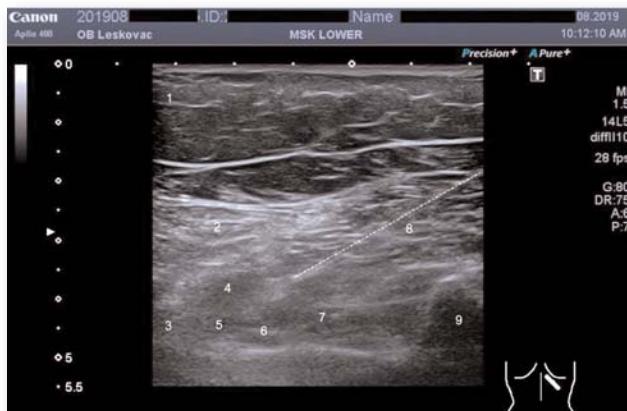
Ramus posterior n. obturatorii je motorni živac, inerviše m. obturator externus i m. adductor magnus. Pomenuti mišići nemaju važnu funkciju u kretanju, tako da, i kada su blokirani, to neće izazvati nestabilnost pacijenta ili nemogućnost kretanja. Slabost kvadricepsa je opisani neželjeni efekat pri klasičnom izvođenju femoralnog nervnog bloka (FNB) u ingvinalnoj regiji i za posledicu ima rizik za pad pacijenta i odlaganje rehabilitacije.²



Slika 1. Aduktorski kanal blok: položaj pacijenta i ultrazvučne sonde

ACB se lako izvodi pod kontrolom ultrazvuka. Najbolji nivo blokade još uvek nije precizno definisan. Zbog anatomskih varijacija, savetuje se izvođenje bloka 3 cm distalno od sredine natkolenice.^{3,4} Dovoljna je identifikacija femoralne arterije ispod m. sartoriusa (nekompresibilna,

pulsirajuća kružna hipoehogena senka, ispod koje se nalazi kompresibilna hipoehogena senka prateće vene). Igla se uvodi “in plane” tehnikom do arterije (slika 2).

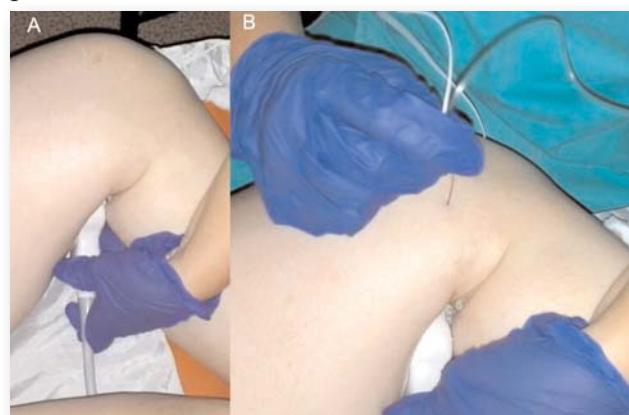


Slika 2. Aduktor kanal blok - ultrazvučna slika (1. Koža i potkožno tkivo; 2. M. sartorius; 3. M. adductor longus/magnus; 4. A. femoralis; 5. V. femoralis; 6. Lokalni anestetik; 7. M. vastus medialis; 8. Igla; 9. Femur)

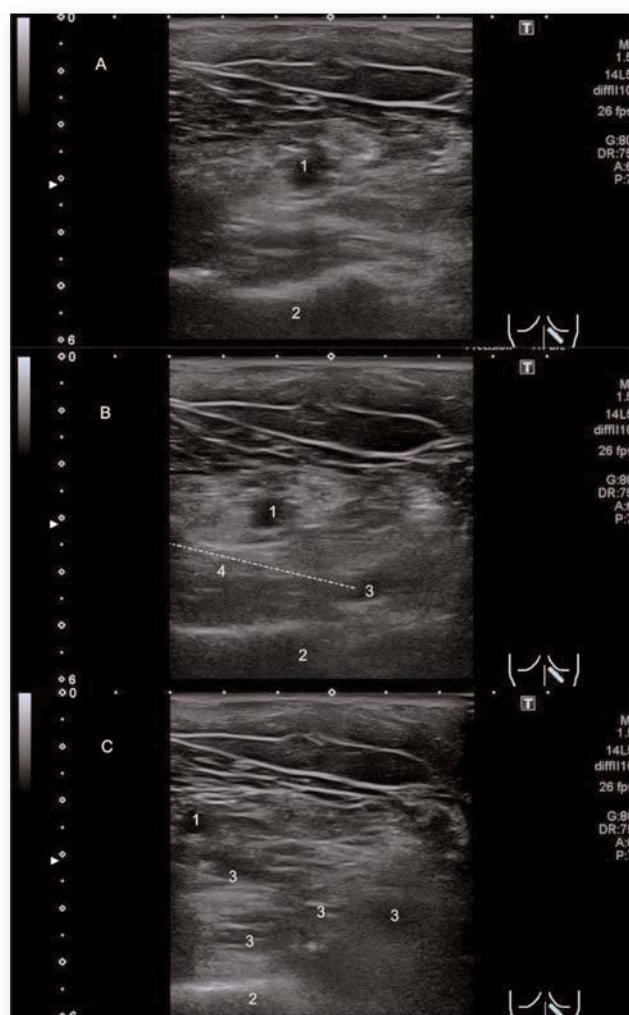
Frakcionirano davanje lokalnog anestetika se vidi kao kružno širenje hipoehogene senke oko pulsirajuće hipoehogene senke arterije. Dakle, nije neophodna identifikacija nerva, jer se u najvećem broju slučajeva nerv ne vidi na ultrazvučnom prikazu. Naravno, upotreba tupih igala za periferne nervne blokove je neophodna. Ukoliko se na putu tupoj igli nađe nerv, ona će ga odgurnuti od sebe, neće se zabosti u njega kao što to čini oštra igla. Takođe, neophodan je oprez pri ubrizgavanju rastvora lokalnog anestetika. Pacijent nema nikakav osećaj tokom aplikacije lokalnog anestetika. Bilo kakvo peckanje, strujanje, žmarci i slično, znak su da je igla u kontaktu sa nervom. Ukoliko se pojave takve senzacije, neophodno je povući iglu blago unazad.

IPACK blok je ime dobio po akronimu prostora u koji se ubrizgava lokalni anestetik – prostor između poplitealne arterije i zadnje kapsule kolena (interspace between the popliteal artery and posterior capsule of the knee). U tom prostoru nalazi se plexus poplitealis koji čine senzitivne grane n. tibialisa, n. peroneusa i n. obturatoriusa. On inerviše zadnju ložu kolena. Dakle, lokalni anestetik se ubrizgava u prostor između a. poplitealis i femura (slika 3 i 4). Ultrazvučnu sliku je lako naći. Potrebno je identifikovati pulsirajuću hipoehogenu senku poplitealne arterije i

hiperehogeni odjek femura u nivou gde kondila prelaze u telo kosti.⁵



Slika 3. IPACK blok – položaj pacijenta (A. Skeniranje poplitealne jame; B. Uvođenje igle s medijalne strane kolena)



Slika 4. IPACK blok – ultrazvučni prikaz (A. Skeniranje poplitealne jame; B. Uvođenje igle s medijalne strane kolena do lateralnog kondila; C. Ultrazvučna slika nakon frakcioniranog ubrizgavanja lokalnog anestetika pri povlačenju igle unazad; 1. A. poplitealis; 2. Femur; 3. Lokalni anestetik; 4. Igla)

Arteriju prati istoimena vena, koje se ultrazvučno vidi kao hipoehogena kompresibilna ovalna senka. Na tom nivou je poplitealna arterija dovoljno udaljena od tibijalnog i peronealnog nerva, tako da ovde aplikovan lokalni anestetik neće izazvati nikakav motorni blok.⁶ Pod kontrolom ultrazvuka igla se uvodi sa medijalne strane noge "in plane" tehnikom i vodi do nivoa lateralnog kondila (slika 3 i 4). Povlačeći iglu nazad, uz ponavljane aspiracione probe, frakcionirano se aplikuje lokalni anestetik dajući ultrazvučnu sliku nepravilne ovalne hipoehogene senke između pulsirajuće arterije i hiperehogogenog femura.

DISKUSIJA

Koncept multimodalne terapije bola omogućava dobru perioperativnu analgeziju kombinacijom više analgetika različitih mehanizama dejstava, kako bi se smanjila ukupna količina primenjenih opioida i njihovih neželjenih efekata. Primena regionalne tehnike u kombinaciji sa paracetamolom, nesteroidnim antiinflamatornim lekovima i gabapentinoidima^{7,8} doprinosi značajnom smanjenju potrošnje opioida, boljem funkcionalnom oporavku i satisfakciji pacijenata povrgnutih ugradnji proteze kuka i kolena.^{2,9}

Meta analiza¹⁰ 170 randomizovanih kontrolisanih studija je pokazala da najbolju postoperativnu analgeziju za ugradnju TPK postiže kombinacija ishijadičnog i femoralnog bloka (FNB) u poređenju s jednim perifernim nervnim blokom, periartikularnom injekcijom lokalnog anestetika i epiduralnom analgezijom. Međutim, kombinacija ovih blokova pored dobre analgezije, može da da motornu slabost noge što odlaže rehabilitaciju i rizikuje pad pacijenta.

Studije su pokazale da ACB daje podjednako potentnu analgeziju kao i FNB, ali nema slabosti kvadricepsa, te omogućava bolje uslove za raniju rehabilitaciju, raniju vertikalizaciju pacijenata i brži oporavak pacijenata nakon implantacije TPK.^{2,11-13}

Blok ishijadicusa pored dobre analgezije daje i motornu slabost noge, sa visećim stopalom što odlaže rehabilitaciju i rizikuje povredu pacijenta.

IPACK blok je alternativa koja omogućava dobru analgeziju, a rizik za motornu slabost noge je svedena na minimum. Dodavanje IPACK bloka FNB-u smanjuje potrošnju opioida,¹⁴ a dodavanje IPACK bloka ACB-u, pored smanjene potrošnje opioida, olakšava rehabilitaciju pacijenata i skraćuje trajanje bolničkog lečenja.¹³⁻¹⁵

Kim i saradnici¹⁶ su pokazali da kombinacija ACB i IPACK bloka daje signifikantno potentniju analgeziju i smanjenje potrošnje opioida u odnosu na periartikularnu infiltraciju lokalnog anestatika nakon ugradnje TPK. Eccles i saradnici¹⁷ su pokazali da ACB i IPACK blok daju bolje uslove za ranu rehabilitaciju, uz smanjenu upotrebu opioida i kraću hospitalizaciju nakon ugradnje TPK u odnosu na kombinaciju ishijadični blok i FNB.

Zbog potentne analgezije i očuvanja mišićne funkcije, ACB i IPACK blok preporučuju se za postoperativnu terapiju bola nakon implantacije TPK u programu jednodnevne hirurgije.¹⁷

ZAKLJUČAK

ACB i IPACK blok su ultrazvučno vođene tehnike regionalne analgezije koje se relativno jednostavno izvode. Preporučuje se primena ova dva bloka u sklopu multimodalne terapije bola nakon ugradnje TPK jer doprinosi dobroj kontroli postoperativnog bola, smanjenju ukupne potrošnje opioida, ranijoj rehabilitaciji pacijenata i kraćem bolničkom lečenju.

Literatura

1. Pejić N, Mitić R, Velickovic I. Quadratus Lumborum Block – Postoperative Analgesia Method Comes to Serbia Through the Doors of Leskovac General Hospital. Apollinem medicum et aesculapium. 2017; 15(1):16-20.
2. Soffin EM, Wu CL. Regional and Multimodal Analgesia to Reduce Opioid Use After Total Joint Arthroplasty: A Narrative Review. HSS J. 2019; 15(1):57-65.
3. Wong WY, Bjørn S, Strid JM, Børglum J, Bendtsen TF. Defining the Location of the Adductor Canal Using Ultrasound. Reg Anesth Pain Med. 2017; 42(2):241–5.
4. Thiayagarajan MK, Kumar SV, Venkatesh S. An Exact Localization of Adductor Canal and Its Clinical Significance: A Cadaveric Study. Anesth Essays Res. 2019; 13(2):284–6.
5. Tran J, Giron Arango L, Peng P, Sinha SK, Agur A,

- Chan V. Evaluation of the IPACK block injectate spread: a cadaveric study. *Reg Anesth Pain Med.* 2019; 44:689-94.
6. Kampitak W, Tansatit T, Tanavalee A, Ngarmukos S. Optimal location of local anesthetic injection into the interspace between the popliteal artery and posterior capsule of the knee (IPACK) for posterior knee pain after total knee arthroplasty: an anatomical and clinical study. *Korean J Anesthesiol.* 2019; 72(5):486-94.
7. Turnbull ZA, Sastow D, Giambrone GP, Tedore T. Anesthesia for the patient undergoing total knee replacement: current status and future prospects. *Local reg anesth.* 2017; 10:1-7.
8. Webb CA, Mariano ER. Best multimodal analgesic protocol for total knee arthroplasty. *Pain Manag.* 2015; 5:185-96.
9. Chang CB, Cho WS. Pain management protocols, peri-operative pain and patient satisfaction after total knee replacement: a multicentre study. *J Bone Joint surg Br.* 2012; 94:1511-6.
10. Terkawi AS, Mavridis D, Sessler DI, Nunemaker MS, Doaais KS, et al. Pain management modalities after total knee arthroplasty: A network meta-analysis of 170 randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2017; 126:923-37.
11. Li D, Yang Z, Xie X, Zhao J, Kang P. Adductor canal block provides better performance after total knee arthroplasty compared with femoral nerve block: a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2016; 40:925-33.
12. Gao F, Ma J, sun W, Guo W, Li Z, Wang W. Adductor canal block versus femoral nerve block for analgesia after total knee arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Pain.* 2017; 33:356-68.
13. Sankineani SR, Reddy ARC, Eachempati KK, Jangale A, Gurava Reddy AV. Comparison of adductor canal block and IPACK block (interspace between the popliteal artery and the capsule of the posterior knee) with adductor canal block alone after total knee arthroplasty: a prospective control trial on pain and knee function in immediate postoperative period. *Eur J Orthop Surg Traumatol.* 2018; 28(7):1391-5.
14. Thobhani S, Scalercio I, Elliott CE, Nossaman BD, Thomas IC, Yuratich D, et al. Novel regional techniques for total knee arthroplasty promote reduced hospital length of stay: an analysis of 106 patients. *Ochsner J* 2017;17:233-8
15. Eccles CJ, Swiergosz AM, Smith AF, Bhimani SJ, Smith LS, Malkani AL. Decreased Opioid Consumption and Length of Stay Using an IPACK and Adductor Canal Nerve Block Following Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* 2019 Nov 4. doi: 10.1055/s-0039-1700840.
16. Kim DH, Beathe JC, Lin Y, Ya Deau JT, Maalouf DB, et al. Addition of Infiltration Between the Popliteal Artery and the Capsule of the Posterior Knee and Adductor Canal Block to Periarticular Injection Enhances Postoperative Pain Control in Total Knee Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *Anesth Analg.* 2019; 129(2):526-35.
17. Cullom C, Weed JT. Anesthetic and Analgesic Management for Outpatient Knee Arthroplasty. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21(5):23.

TRANSFIBULARNA ARTRODEZA SKOČNOG ZGLOBA OSTVARENA KOMPRESIVNIM ŠRAFOVIMA I SPOLJNIM FIKSATOROM - PRIKAZ SLUČAJA

**Marko D. Mladenović¹, Katarina Kutlešić¹, Vladimir Jovanović¹, Zoran Andđelković²,
Desimir Mladenović³, Vladimir Z. Andđelković³, Strahinja Babić³, Nevena Babić³**

¹ Ortopedsko traumatološka klinika, Klinički centar Niš

² Ortopedsko traumatološko odelenje, Opšta bolnica Leskovac

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

SAŽETAK

Prelomi skočnog zgloba sreću se često u svakodnevnom životu i po učestalosti pojavljivanja nalaze se iza preloma ručnog zgloba i kuka. Nestabilni prelomi zahtevaju hiruršku operaciju, anatomsку repoziciju i stabilnu fiksaciju.

Postoperativna infekcija je teška i ozbiljna komplikacija koja izaziva posttraumatski artritis, a u zadnjoj fazi mora se uraditi artrodeza skočnog zgloba. Najveći zahtev ove operacije je pravilna pozicija stopala i fuzija tibije i talusa.

U prikazanom slučaju uradili smo artrodezu transfibularnim pristupom, a fiksaciju postigli kanuliranim šrafovima i spoljnim fiksatorom koji je imao privremenu ulogu stabilizatora ove regije za četiri nedelje. Krajnji ishod je dobar - postigli smo fuziju i stopalo ima korektnu poziciju.

Ključne reči: prelom maleolusa, postinfektivni artritis, artrodeza, pozicija stopala

SUMMARY

The ankle fractures are often found in everyday life and are found behind the wrist and hip fractures in terms of frequency of occurrence. Unstable fractures require surgery, anatomic repositioning, and stable fixation.

Postoperative infection is a serious and serious complication that causes post-traumatic arthritis, and an ankle arthrodesis must be done in the last stage. The biggest requirement of this surgery is proper foot position and fusion of the tibia and talus.

In the case presented, we did arthrodesis with a transfibular approach, and the fixation was achieved with canulated screws and an external fixator, which had a temporary stabilizer role for this region for four weeks. The end result is good - we have fused and the foot is in the correct position.

Keywords: Maleolus fracture, post-infectious arthritis, arthrodesis, foot position

UVOD

Zadnji stadijum osteoartritisa skočnog zgloba limitira njegovu funkciju i stvara loš kvalitet života.¹ Osteoartritis može imati različitu etiologiju: posttraumatski, reumatski, metabolički, postinfektivni i dr. U njegovojo trećoj- zadnjoj fazi², nastaju neprestani bolovi i otok u skočnom zgobu i stopalu, zbog nestajanja zglobnog prostora nastaje ograničena pokretljivost i ispad funkcije. Sa vremenom nastaje varus deformacija zadnjeg dela stopala, kao i razvoj osteoartritisa u subtalarnom i talonavikularnom zgobu.³ Pacijenti bez ili sa srednjim stepenom degenerativnih promena u subtalarnom zgobu mogu kompenzova-

ti deformitet skočnog zgloba. Pacijenti sa posttraumatskim osteoartritom su mlađi i radno aktivni ljudi kod kojih je stepen povrede veliki, način lečenja ne adekvatan i imaju komorbiditet.^{4,5} Artrodeza skočnog zgloba remeti aktivnosti i radnu sposobnost.⁶

Postoji veliki broj (preko 40) različitih operativnih procedura kojima se radi artrodeza skočnog zgloba.⁷ Artrodeza menja kinematiku skočnog zgloba i menja način hoda. Posle artrodeze skočnog zgloba totalna mobilnost stopala opada za 70% u sagitalnom planu.⁸ Osnovni zahtev artrodeze mora biti ispunjan, a odnosi se na poziciju stopala u AP i LL planu, to je esencijalni uslov dobre operacije.⁹ Loša pozicija stopala posle artrodeze izaziva hroničnu bol u zadnjem delu stopala¹⁰, a naglašena plantarna fleksija do-

Adresa autora: dr Marko D. Mladenović, Ortopedsko traumatološka klinika, Niš.

E-mail: mladenovicdmarko@gmail.com

vodi do velikog opadanja pokretljivosti stopala u sagitalnoj ravni.¹¹

Optimalna pozicija stopala pri artrodezi skočnog zgloba je: neutralna fleksija, lagani (0-50) valgus zadnjeg dela stopala i 5-100 spoljašnja rotacija stopala.¹² U toku i posle operacije na radiološkim snimcima treba odrediti frontalni i sagitalni tibiotalarni ugao (FTTA i STTA), oni imaju veoma važnu ulogu u ishodu lečenja.¹³ Pozicioniranje i merenje uglova treba da urade dva iskusna ortopeda.

Artrodeza skočnog zgloba može biti primarno urađena na artrotično izmenjenom zglobu, može biti i sekundarni hirurški zahvat u slučajevima gde je primarno urađena artroplastika zgloba, ali zbog lošeg ishoda i dezintegracije proteze, ona se vadi i sledi artrodeza.¹⁴

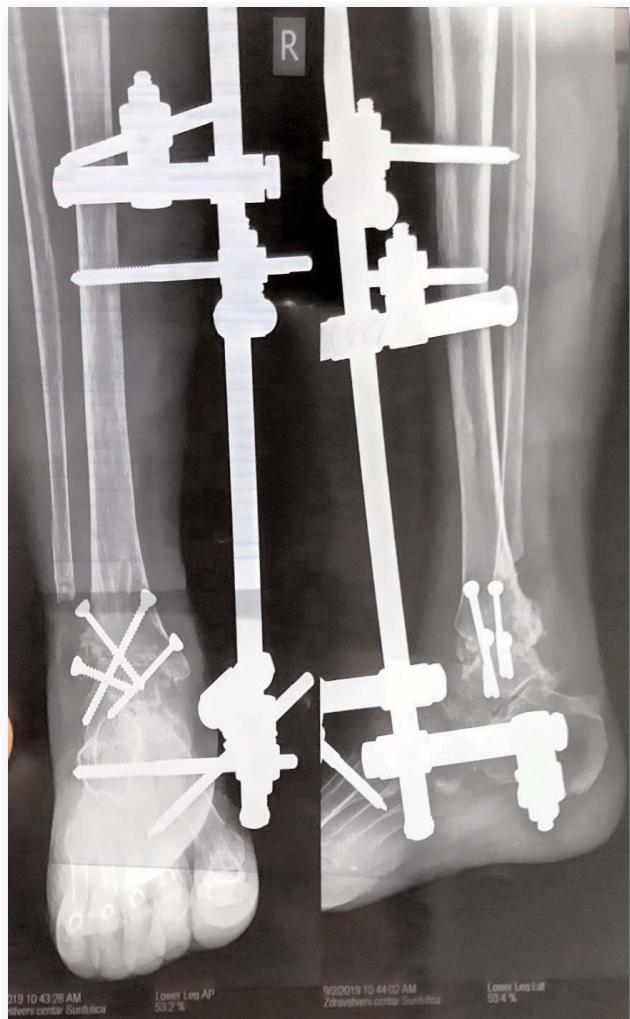
CILJ RADA

Cilj rada je ukazivanje na tešku komplikaciju sa kojom se srećemo pri lečenju preloma skočnog zgloba (postoperativna infekcija), način saniranja i definitivnog ishoda preloma koji se završio artrodezom.

PRIKAZ SLUČAJA

Prikazujemo pacijenta koji je klizanjem i padom povredio skočni zglob i zadobio luksirani bimaleolarni prelom. Lečen je u inostranstvu - postavljena je gipsana longeta bez repozicije skočnog zgloba i predložena operacija koju je on odbio. Pacijent se prvi put javio posle 2,5 meseca kada je skinut gips i utvrđena loša pozicija maleolusa i subluksacija skočnog zgloba. Urađena je operacija, repozicija fragmenata i skočnog zgloba, ali posle dva meseca javlja se infekcija, a pacijent je dijabetičar na oralnoj terapiji. Pacijent je opet hospitalizovan i lečen previjanjem i antibioticima prema antibiogramu. Infekcija se smirila, ali posle mesec dana nastaje egzarcevacija infekcije i urađeno je vađenje osteosintetskog materijala. Dozvoljen je hod uz pomoć štaka bez oslonca i redovno previjanje, te posle dva meseca rana sanira. Tada je dozvoljen oslonac na nogu i predložena fizička terapija, ali posle par meseci, pacijent dolazi sa otokom skočnog zgloba, crvenilom i redukcijom pokre-

ta. Na radiološkom snimku evidentna je subluksacija skočnog zgloba i osteoliza lateralnog maleolusa sa razvijenim osteoartritom i destrukcijom hrskavice.



Slika 1. a, b

Nakon saniranja lokalnog nalaza, a posle 16 meseci od povrede, odlučeno je da se uradi artrodeza skočnog zgloba. Zbog defekta lateralnog maleolusa i njegove poznate uloge u stabilnosti skočnog zgloba, odlučili smo da se uradi transfibularni pristup skočnom zglobu. Uklonili smo osteolitični deo lateralnog maleola i uradili osteotomiju distalnog dela fibule, a taj deo je povučen distalno i fiksiran šrafom. Na ovaj način formirali smo potpunu zglobnu viljušku gde smo uglavili talus. Skinut je ostatak hrskavice sa plafona tibije i talusa. Medijalnim rezom smo prišli medijalnom maleolusu i sa njega skinuli hrskavicu – ovako smo postigli dobru kongruenciju talusa u tibije. Sa cristae illiace je uzet spon-

giozni grefon i popunili tibio-talarni defekt i ostvarili njihov bolji kontakt. Stabilizaciju smo postigli fiksacijom šrafovima i spoljnim fiksatorom (slika 1a,b). Posle 4 nedelje skinuli smo spoljni fiksator, rane su bile mirne i postavili smo gipsanu potkolenu longetu, dozvoljen je hod uz pomoć štaka i bez oslonca na nogu. Posle tri meseca, uz radiološku kontrolu, skinut je gips, a položaj stopala je bio dobar uz znakove fuzije talusa i tibije.

Pet nedelja posle, pacijent dolazi sa bolovima, otokom i crvenilom u skočnom zglobu. Uključena je antibiotska terapija, ali znaci infekcije perzistiraju, pa je odlučeno da se izvadi osteosintetski materijal. Posle toga infekcija se smirila, otok povukao i bolovi su prestali. Nakon dva meseca na Rtg snimku je evidentna fuzija, više sa medijalne strane, ali prisutni su prvi znaci aseptične nekroze talusa. Dozvoljen je hod i oslonac na nogu.

DISKUSIJA

Artrodeza je tretman izbora kod zadnjeg stadijuma artoze skočnog zgloba.¹⁵ Može se izvesti različitim pristupima i metodama: najčešće se koristi prednji pristup skočnom zglobu, ili lateralni solo, ili lateralni i medijalni, ili transfibularni sa resekcijom fibule kada se resecirana fibula fiksira za tibiju i talus¹⁶ ili artroskopski pristup.¹⁷ Što se tiče osteosintetskog materijala koriste se kompresivni kanulirani šrafovi, ploča sa šrafovima koja je modelirana za prednju stranu tibije i talusa, intramedularni retrogradni klin kroz kalkaneus, talus i tibiju, Ilizarov spoljni fiksator kao i mnoge kombinacije.¹⁸⁻²¹

Cilj operacije je: adekvatna resekcija hrskavice sa tibije i talusa, dobra kompresija kosti, stabilna fiksacija i poštovanje postoperativnog protokola.¹⁵ U toku operacije mnogi koriste termokauter radi uklanjanja i paljenja hrskavice, ali to predstavlja veliku opasnost za nekrozu subhondralne kosti²², a to znatno umanjuje potencijal osteogeneze i dovodi se u pitanju sam proces fuzije talusa i tibije. Preporučuje se kiretiranje i minimalna osteotomija po obodu tibije i talusa sa namerom da se ukloni preostali hondralni sloj, a uz to i subhondralne perforacije kosti²³,

mi smo ovo izveli Kurchnerovom iglom. Ovim se povećava koštana prokrvljenost i stimuliše se proces osteogeneze kako bi se ostvarila sigurna fuzija.

Pozicioniranje stopala i skočnog zgloba je ključ artrodeze. Radi se od strane dva iskusna ortopeda sa ciljem da se stopalo postavi u neutralnu fleksiju, blagi valgus i spoljnu rotaciju do 100. Zbog ovoga se rade dodatne minimalne korekcije koštanih površina tibije i talusa i spora ivična osteotomija kako bi se postigla adekvatna pozicija stopala. U našem slučaju, uspeli smo da fleksija stopala bude neutralna, valgus od 30 i spoljašnja rotacija 6-70. Kod rigidne fiksacije pločom sa šrafovima, kao i kanuliranim šrafovima, pozicija stopala je fiksna i ne može se promeniti. Pozicija stopala se može menjati i popravljati samo u slučaju kada je artrodeza urađena Ilizarovim spoljnim fiksatorom – što je i najveća prednost ove metode.²⁰

Neki autori koriste i autogrefon, najčešće resecirana fibula.¹⁸ Mi smo koristili spongiosni grefon sa cristae illiacae, a sa ciljem da popunimo koštani defekt i podstaknemo fuziju.

Postoje i komplikacije artrodeze skočnog zgloba²⁴, one mogu biti: infekcija rane i kosti, nezarastanje – i do 8,6%¹⁵, bol, osteoartritis subtalarnog i talonavikularnog zgloba.^{25,26}

U literaturi se navode dobri rezultati artrodeze skočnog zgloba. U našem primeru, prema Olerud-Molander klasifikaciji²⁷ krajnji ishod je dobar, tj. došlo je do fuzije sa korektnim položajem stopala.

Zbog ukočenosti gornjeg skočnog zgloba, nastaje fenomen kompenzacije, tj. javlja se hiper-mobilnost u subtalarnom zglobu.²⁸

ZAKLJUČAK

Infekcija koštano zglobnog sistema je teška komplikacija i može dovesti do velikih posledica, u našem primeru ona je izazvala dezintegraciju osteosintetskog materijala, osteoartritis skočnog zgloba i tešku destrukciju hrskavice. Zbog deformiteta i velikih bolova u stopalu, urađena je artrodeza skočnog zgloba kao metoda spašavanja.

LITERATURA

1. Saltzman CL, Zimmerman MB, O'Rourke M, Brown TD, Buckwalter JA, Johnston R, et al. Impact of comorbidities on the measurement of health in patients with ankle osteoarthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2006;88:2366–2372.
2. Domsic RT, Saltzman CL. Ankle osteoarthritis scale. *Foot Ankle Int.* 1998;19:466–71.
3. Wang B, Saltzman CL, Chalayon O, Barg A. Does the subtalar joint compensate for ankle malalignment in end-stage ankle arthritis? *Clin Orthop Relat Res.* 2015 Jan;473(1):318–25.
4. Mladenović M, Kutlešić K, Jovanović V, Babić R, Babić S, Srećković V, Mladenović D, Andđelković V, Andđelković Z.: Bimaleolarni prelomi skočnog zgloba, lečenje i komplikacije. *Apolinem Medicum et Aesculapium.* 2019 april-jun;17(2):21-28.
5. Mladenović D, Kutlešić K, Mladenović M, Jovanović V, Babić R, Babić S, Srećković V, Andđelković V, Andđelković Z. Prelomi skočnog zgloba-tipovi, biomehanika i lečenje, revijalni prikaz. *Apolinem Medicum et Aesculapium.* 2019 april-jun;17(2):35-43.
6. Abdo R, Wasilewski SA. Ankle arthrodesis: a long - term study. *Foot Ankle Int.* 1992;13:307–312.
7. Glick JM, Morgan CD, Myerson MS, Sampson TG, Mann JA. Ankle arthrodesis using an arthroscopic method: long-term follow-up of 34 cases. *Arthroscopy.* 1996;12(4):428–34.
8. Naal FD, Impellizzeri FM, Loibl M, et al. Habitual physical activity and sports participation after total ankle arthroplasty. *Am J Sports Med.* 2009;37:95–102.
9. Coester LM, Saltzman CL, Leupold J, Pontarelli W. Long-term results following ankle arthrodesis for post-traumatic arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 2001. February;83-A(2):219–28.
10. Pellegrini MJ, Schiff AP, Adams SB, Queen RM, DeOrio JK, Nunley JA, et al. Conversion of Tibiotalar Arthrodesis to Total Ankle Arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2015. December 15;97(24):2004–13.
11. Schuh R, Hofstaetter JG, Hofstaetter SG, Adams SB, Kristen K-H, Trnka H-J. Plantar pressure distribution after tibiotalar arthrodesis. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2011. July;26(6):620–5.
12. Buck P, Morrey BF, Chao EY. The optimum position of arthrodesis of the ankle. A gait study of the knee and ankle. *J Bone Joint Surg Am.* 1987 Sep;69(7):1052–62.
13. Madeleine Willegger, Johannes Holinka, Elena Nemecek, Peter Bock, Axel Hugo Wanivenhaus, Reinhard Windhager, and Reinhard Schuh. Reliability of the Radiographic Sagittal and Frontal Tibiotalar Alignment after Ankle Arthrodesis. *PLoS One.* 2016; 11(4): e0154224.
14. Gross C, Erickson BJ, Adams SB, Parekh SG. Ankle arthrodesis after failed total ankle replacement: a systematic review of the literature. *Foot Ankle Spec.* 2015 Apr;8(2):143-51.
15. DeHeer, PA, Catoire, SM, Taulman, J, Borer, B. Ankle arthrodesis: A literature review. *Clin Podiatr Med Surg* 2012;29:509–27.
16. Akra, GA, Middleton, A, Adedapo, AO, Port, A, Finn, P. Outcome of ankle arthrodesis using a transfibular approach. *J Foot Ankle Surg* 2010;49:508–12.
17. Abicht BP, Roukis TS. Incidence of nonunion after isolated arthroscopic ankle arthrodesis. *Arthroscopy.* 2013 May;29(5):949-54.
18. Lee HJ, Min WK, Kim JS, Yoon SD, Kim DH. Transfibular ankle arthrodesis using burring, curettage, multiple drilling, and fixation with two retrograde screws through a single lateral incision. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2016 Apr;24(1):101-5.
19. Satoshi Kamijo, Tsukasa Kumai, Shogo Tanaka, Tsuyoshi Mano, and Yasuhito Tanaka. Comparison of compressive forces caused by various cannulated cancellous screws used in arthroscopic ankle arthrodesis. *J Orthop Surg Res.* 2017; 12: 7.
20. Eylon S, Porat S, Bor N, Leibner ED. Outcome of Ilizarov ankle arthrodesis. *Foot Ankle Int.* 2007 Aug;28(8):873-9.
21. Yasui, Y, Takao, M, Miyamoto, W, Innami, K, Komatsu, F, Narita, N. Technique tip: Open ankle arthrodesis using locking compression plate combined with anterior sliding bone graft. *Foot Ankle Int* 2010;31:1125–8.
22. Sharon, E, Shapira, L, Wilensky, A, Abu-Hatoum, R, Smidt, A. Efficiency and thermal changes during implantoplasty in relation to bur type. *Clin Implant Dent Relat Res* 2013;15:292–6.
23. Johnson, JT, Schuberth, JM, Thornton, SD, Christensen, JC. Joint curettage arthrodesis technique in the foot: A histological analysis. *J Foot Ankle Surg* 2009;48:558–64.
24. Cooper PS. Complications of ankle and tibiotalocalcaneal arthrodesis. *Clin Orthop Relat Res.* 2001 Oct;(391):33-44.
25. Jung, HG, Parks, BG, Nguyen, A, Schon, LC. Effect of tibiotalar joint arthrodesis on adjacent tarsal joint pressure in a cadaver model. *Foot Ankle Int* 2007;28:103–8.
26. Sheridan, BD, Robinson, DE, Hubble, MJ, Winson, IG. Ankle arthrodesis and its relationship to ipsilateral arthritis of the hind- and mid-foot. *J Bone Joint Surg Br* 2006;88:206–7.
27. Olerud C, Molander H. A scoring scale for symptom evaluation after ankle fracture. *Arch Orthop Trauma Surg* 1984;103:190-4.
28. Sealey, RJ, Myerson, MS, Molloy, A, Gamba, C, Jeng, C, Kalesan, B. Sagittal plane motion of the hindfoot following ankle arthrodesis: A prospective analysis. *Foot Ankle Int* 2009;30:187–96.

APERTOV SINDROM – PRIKAZ SLUČAJA

Gordana Stanković-Babić^{1,2}, Rade R. Babić³,
Sonja Cekić^{1,2}, Vesna Kostovska¹, Milena Vujanović¹

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

² Klinika za očne bolesti, Klinički centar Niš

³ Centar za radiologiju, Klinički centar Niš

SAŽETAK

Apertov sindrom (Eugène Charles Apert, 1906) je najčešće prepoznata kraniosinostoza. Predstavlja retku razvojnu malformaciju, koja se karakteriše kraniosinostozom, hipoplazijom srednjeg dela lica, simetričnom sindaktilijom na rukama i nogama. Prodromalne karakteristike za tipičan kraniofacijalni izgled su rana kraniosinostoza koronalne suture, baze kranijuma i agenezija sagitalne suture. Incidencija Apertovog sindroma je oko 15 slučajeva na 1000000 živorođenih. Nasledjuje se autozomno dominantno. Cilj ovog rada je prikaz Apertovog sindroma u dečaka, terminsko novorođenče, koji je sa 9 meseci izgubio levo oko zbog spontane perforacije, kao komplikacije neadekvatnog tretmana bakterijskog ulkusa rožnjače istog oka.

Ključne reči: kraniosinostoza, Apertov sindrom, kon genitalni poremećaji

SUMMARY

Apert Syndrome (Eugène Charles Apert, 1906) is the most widely recognized craniostenosis syndrome. It is a rare developmental malformation characterized by craniosynostosis, mid-face hypoplasia, symmetrical syndactyly of hands and feet. The prodromal characteristics for the typical cranio-facial appearance are early craniostenosis of the coronal suture, cranial base and agenesis of the sagittal suture. The incidence of Apert's syndrome is about 15 per 1,000,000 live births. It is inherited in an autosomal dominant fashion. The purpose of this paper is to report a case of Apert Syndrome in a term child, who had a loss of left eye as a 9 months old boy, due to spontaneous perforation, as a complication of inadequate treatment of bacterial corneal ulcer of the same eye.

Key words: Craniostenosis, Apert syndrome, Congenital disorder

Uvod

Kraniostenoze predstavljaju urođeno stanje, a manifestuju se deformacijom lobanje zbog prevremenog srastanja jedne ili više, izuzetno svih sutura. Najčešće prerano sraste koronalni, parijeto-okcipitalni i najzad sagitalni šav (normalno je da srastu i okoštavaju najpre sagitalni, koronalni i najzad parijeto-okcipitalni šav). Prema sraslim suturama, razlikuje se nekoliko varijeta kraniostenaza, a svaka od njih Oxycephalia, Scaphocephalia, Plagiocephalia, Trigonocephalia ima svoje rendgenološko-oftalmološke karakteristike.¹ Prevremeno srastanje kranijalnih sutura, najčešće koronalne i sagitalne, rezultiraju deformitetom i abnormalnim rastom lobanje, što pogađa rast i razvoj orbita, maksilarnog kompleksa, daje specifičan izgled lica obolelih,

uz odgovarajući oftalmološki, ORL, dentalni, neurološki nalaz kod obolelih. Dve najčešće kraniostenoze su sindromi Crouzon i Apert. Od navedenih, Apert spada u grupu retkih bolesti. Oba sindroma mogu, a i ne moraju da budu viđeni za čitav radni vek jednog lekara. Ono što je prepoznatljivo i razlikuje Apertov sindrom od drugih kraniostenaza je sindaktilia na rukama i nogama obolelog.^{1,2}

Iz 1906. godine potiče prva publikacija francuskog pedijatra Aperta (Eugène Charles Apert, 1868-1940) na temu akrocefalo-sindaktile, po kojem je ova kraniostenaza i dobila naziv Apertov sindrom. Odlikuje se najčešće izolovanom koronalnom sinostozom (acrocephalia) i sraslim prstima na ekskremetima. Čini približno 4,5% svih kraniostenaza. Nasleđuje se autozomno dominantno, sporadično, vezano za roditelje starijeg životnog doba, a u 25% slučajeva nalaze se sveže mutacije. Od deformiteta na lobanji, postoji oksicefalijska (acrocephalia), sa str-

Adresa autora: Doc. dr Gordana Stanković-Babić, oftalmolog. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu i Klinika za očne bolesti Kliničkog centra Niš. E-mail: gordanasb@mts.rs

mim čelom, hipoplazija srednjeg dela lica, kljunast nos, nisko postavljene uši, visoki nepčani lukovi, rascep nepca, plitke orbite, protruzija bulbusa i hipertelorizam. Mogući su mentalni poremećaji kod 30-50% obolelih, koji u 2% mogu da budu vrlo teški; takođe mogu da postoje i anomalije srca, pluća, bubrega. Sindaktilija varira od fuzije tri prsta, do fuzije svih prstiju ruku i nogu, klasifikovana je u tri tipa, prema izgledu šaka. Od promena na očima opisuju se: egzoftalmus, antimongoloidna pozicija otvora kapaka, keratokonus, ektopija sočiva, kongenitalni glaukom. Vid mogu da ugrose i atrofija optikusa, ali i keratitis e lagophtalmo zbog plitkih orbita, prateće protruzije bulbusa, time izloženošt rožnjače spoljnim atmosferskim uticajima. Sa redukcijom suznog film, stvaraju se pogodni uslovi za pridružene upale rožnjače, a ponekada i dodatne, neželjene komplikacije (ulcus cornea, endophtalmitis).^{1,4}

Prikaz slučaja

Terminsko muško novorođenče, uredna trudnoća, otac alkoholičar, starije životne dobi (51 godina), majka (39 godina) fenotipski odgovara Apertovom sindromu (viđena od strane oftalmologa tek kasnije po izlasku iz bolnice). Konservativni pregled oftalmologa se traži ubrzo po rođenju deteta u porodištu Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Niš, zbog upale vežnjače obostrano, više levo. Lokalno postoji otok gornjeg kapka levo, zbog kojeg je moguće samo pasivno kapke otvoriti, sa hiperemijom vežnjače i sekretom u medjukapačnom predelu; rožnjača je providna, dublje strukture oka uređne. Opšti aspekt deteta sa deformisanom lobanjom, anomalijama na licu (oksicefalija sa strim čelom, hipoplazija srednjeg dela lica, kljunast nos, nisko postavljene uši, antimongoloidna pozicija otvora kapaka, hipertelorizam, bez anomalija srca, pluća, bubrega), uz sindaktiliju na nogama i rukama, upućuje na Apertov sindrom (slika 1). Propisana lokalna terapija antibioticima u vidu kapi i masti, na koju na otpustu dolazi do poboljšanja lokalnog nalaza. Dete ponovo dovedeno u pratnji majke na oftalmološki pregled na Kliniku za očne bolesti KC Niš sa 8 me-

seci sa otokom kapaka levo, obilnom žuto zelenom sekrecijom u međukapačnom predelu, izrazitom hiperemijom vežnjače, široko infiltriranoj rožnjačom, sa spontanom perforacijom centralno. Pretpostavka da se bez odgovarajuće lokalne terapije i kontrole, na terenu najverovatnije zapostavljene upale vežnjače, razvio ulkus rožnjače i dalje komplikacije. Brak opterećen trzavicama, uz oca alkoholičara, neadekvatna opšta higijena i briga oko deteta, razlozi su za komplikacije na rožnjači, koje su odnele levo oko. Dete je upućeno radi hitnog operativnog lečenja u drugi zdravstveni centar, postoperativno je aplikovana očna proteza po meri. U uzrastu 9 meseci, viđeno je poslednji put na našoj Klinici (slika 2). Dalje praćenje nije bilo moguće, obzirom da se uz aktivnosti Centra za socijalni rad, dete ubrzo smešta u Dom za nezbrinutu decu van Niš; roditelji su u fazi razvoda.



Slika 1. Novorođenče sa Apertovim sindromom - deformisana lobanja, specifičan izgled lica, sindaktilija na ekstremitetima i spušten levi kapak u sklopu upale vežnjače istog oka



Slika 2. Stanje nakon enukleacije levo, sakus uloživ za očnu protezu po meri (fotografije deteta uz saglasnost majke)

Diskusija

Horbelt C. V. (2008) navodi da se urođene malformacije kraniofacijalne regije sreću kod oko 42 bolesnika na 1.000 rođenih, a jedan od razloga za njihovu pojavu su prematurusne sino-stoze kostiju lobanje i lica.³ Sindrom Apert se ubraja se u grupu „retkih bolesti“. Učestalost pojave ovog sindroma je prema literarnim podacima 1/70.000 novorođene dece; u USA do

1/88.000 novorođene dece, prosečno 15,5 bolesnika na 1.000.000 stanovnika.⁴

Bolest je genetski determinisana, autosomno dominantno nasledna. U 98% bolesnika uzrok je genska mutacija, koja uključuje susedne aminokiseline (Ser252Trp, Ser252Phe, Pro253Arg) povezane sa sekundarnim i tercijarnim ekstracellularnim imunoglobulinom područja FGFR2 na hromozomu 10q26. Mutacija u određenom delu gena FGFR2, menja protein i uzrokuje dugotrajanu signalizaciju, tako da nezrele ćelije tokom embrionalnog razvoja, postanu koštane, što dovodi do prerane fuzije kostiju glave, ruku i nogu.^{4,8} Mogućnost mutacije gena eksponencijalno se povećava sa starijom životnom dobi roditelja, posebno oca starijeg od 50 godina. Oboleli mogu biti i porodično opterećeni.^{9,10}

Rana fuzija kostiju lobanje i lica daje specifičan izgled glave obolelog, sa poremećajem razvoja zuba^{11,12}, uticajem na razvoj mozga, poremećajem intelektualnog razvoja, kognitivne sposobnosti obolelog, koje se kreću od normalnog, do blago umerenog poremećaja.¹³

Prepoznatljiva za sindrom sindaktilija na rukama i nogama, može da varira od fuzije tri prsta, do fuzije svih prstiju ruku i nogu. Ređe može da postoji i višak prstiju (polydactylia). Opisuju se tri oblika sindaktilije: tip 1 "ruka loptata", najčešća je i najlakša deformacija. Palac pokazuje radijalnu abdukciju i klinodaktiliju, odvojen je od kažiprsta. Kažiprst, srednji i domali prst su spojeni u distalnom interfalangealnom zglobu i čine ravan dlan. U početku fuzija nema uticaja na uzdužni rast prstiju, pa su oni normalne dužine.

Tip 2 se naziva "kašika" ili "rukavica". Teži je oblik anomalije, gde je palac u potpunosti ili delomično srastao s kažiprstom. Distalna falanga palca nije srasla i ima zaseban nokat. Budući da je fuzija prstiju na nivou distalnog interfalangealnoga zgloba, dlan ima konkavan oblik. Ovaj tip sindaktilije je bio na rukama našeg pacijenta, dok je na nogama imao fuziju tri središnja prsta.

Tip 3 "papak" ruka, najpređi je i najteži oblik deformiteta ruke. Kod ovoga tipa sindaktilije, koštani i hrskavični deo svih prstiju je srastao je i postoji jedan nokat. Palac je okrenut unutra i

teško je naći prste, pa se težina deformacije ne može odrediti samo običnim pregledom, nego je potrebno i rendgensko snimanje šaka.¹⁴

Dalja obeležja Apertovog sindroma mogu biti gluvoča, preterano znojenje, masna koža sa aknama, nedostatak obrva, fuzija kostiju vratnog dela kičmenog stuba, česte upale uha, koje mogu biti povezane s rascepom nepca.¹⁵

Problemi s vidom kod obolelih ponajčešće potiču od plitkih orbita, time izmenjene pozicije bulbusa obolelog, izloženosti spoljnim atmosferskim uticajima prednje okularne površine, sa redukcijom suznog filma, čime se smanjuje protektivna uloga suza i stvaraju uslovi za razvoj suvog oka, keratitisa i lagofitalmo, upala. Na takvom terenu su česte dalje komplikacije u vidu ulceracija na rožnjači, koje počinju kao površne, a lako mogu da se prošire u dubinu tkiva sem širine, da daju pad vidne oštchine, sa mogućnošću širenja infekcije na dublje delove oka u vidu endoftalmitisa ukoliko se ne leče ili neadekvatno leče. Krajnji ishod u tom slučaju je ne povoljan, jer može da dovede i do gubitka oka, što je bio slučaj i sa našim malim pacijentom.

Dijagnoza Apertovog sindroma bazira na detaljnem kliničkom pregledu i Rtg pregledu koštanog sistema, posebno glave, šake i stopala. Prenatalni 3D ultrazvuk i magnetna rezonanca u drugom trimestru trudnoće, mogu postaviti dijagnozu ovog sindroma. Mogućnost prenatalne dijagnoze daje detaljan ultrazvučni pregled koštanog sistema nakon 20. gestacione nedelje, kao i genetska savetovališta i analize.^{3,10,11}

Diferencijalno dijagnostički obično se postavlja problem razgraničenja sa Crouzon-ovim sindromom, zbog prisutnih anomalija lobanje i lica poput hipertelorizma, egzofthalmusa, strabizma, kljunastog nosa, kraće gornje usne, hipoplazije maksile, uz relativni mandibularni prognatzam, ali bez anomalija na prstima ekstremiteta. Sindrom Crouzon (CS) inače čini približno 4,8% svih kraniofizioza. Sa prevalencom je od 1 na 25.000 rođenih širom sveta. Nasleđuje se autozomno dominantno, a u 25% slučajeva se nalaze sveže mutacije. Nema predilekcije prema polu i rasi, varira u težini forme u kojoj se manifestuje. Godine 1912. francuski neurolog

Octave Crouzon (1874-1938) dao je prvi opis naslednog sindroma kraniofacijalne dizostoze majke i sina, koju čini trijada: deformiteti lobanje, anomalije lica i egzoftalmus.^{1,2}

Poremečaj vida takođe postoji kod CS, a povezan je sa disbalansom ekstraokularnih mišića, kornealnim oštećenjima zbog egzoftalmusa, pratećom refrakcionim anomalijama (najčešće hipermetropni astigmatizam), komplikacijama na optikusu. Od ORL komplikacija, mogući su gubitak sluha, sa ponavljanim infekcijama uva, stenoza slušnog kanala ili atrezija. Mentalni kapacitet obično je normalan ili postoji smanjena mentalna funkcija kod 12% bolesnika.

Blagovremena dijagnostika i odgovarajući tretman komplikacija oba sindroma, Apertovog i Crousonovog, svakako doprinosi redukciji oftalmoloških, ali i ostalih komplikacija, obzirom na kompleksnu kliničku sliku sindroma.²

Zaključak

Sindaktelija na rukama i nogama obolelog, razlikuje Apertov sindrom od drugih kraniosinuksa. Nema leka za Apertov sindrom, ali mnogo može biti urađeno u cilju prevencije ili tretmana komplikacija, uz anagžovanja lekara različitih specijalnosti (dečji hirurg, heurohirurg, ORL, oftalmolog, neurolog, kardiolog, fizijatar, psiholog i sl.) i na taj način, pomoći deci sa ovim sindromom, koliko god je moguće, da normalno rastu.

Literatura

1. Babić RR, Stanković-Babić G, Vujanović M, Čukić S, Đorđević-Jocić J, Pavlović-Radojković A. Kraniosinuksa rendgenološko oftalmološki aspekt. Acta Ophthalmologica 2014; 40 (1): 25-29.
2. Stanković-Babić G, Babić RR. Oftalmološko – rendgenološka slika sindroma Krouzon – prikaz bolesnika. Acta Medica Medianae 2009; 48(2): 37-40.
3. Milovanović J., Čukalović M., Krdžić B., Odalović D., Milanović T. Milovanović J., Čukalović M., Krdžić B., Odalović D., Milanović T. APERTOV SYNDROM (ACROCEPHALOSYNDACTYLIA). PRAXIS MEDICA 2014; 43 (1) 43-45.
4. Čičak M, Kljajić N, Stoini E, Krezo S, Begović B. Sindrom Apert - prikaz bolesnice. Med Jad 2016;46(3-4):133-139.
5. Wilkie AO, Slaney SF, Oldridge M, et al. Apert syndrome results from localized mutations of FGFR2 and is allelic with Crouzon syndrome. Nat Genet. 1995;9:165-72.
6. Moloney DM, Slaney SF, Oldridge M, et al. Exclusive paternal origin of new mutations in Apert syndrome. Nat Genet. 1996;13:48-53.
7. Oldridge M, Zackai EH, McDonald-McGinn DM, et al. De novo alu-element insertions in FGFR2 identify a distinct pathological basis for Apert syndrome. Am J Hum Genet. 1999;64:446-61.
8. Glaser RL, Broman KW, Schulman RL, Eskenazi B, Wyrobek AJ, Jabs EW. The paternal-age effect in Apert syndrome is due, in part, to the increased frequency of mutations in sperm. Am J Hum Genet. 2003;73:939-47.
9. Allanson JE. Germinal mosaicism in Apert syndrome. Clin Genet. 1986;29:429-33.
10. Cunniff C. Prenatal screening and diagnosis for pediatricians. Pediatrics. 2004;114:889-94.
11. Saritha S., Sumangala, Supriya G, Praveen M. Apert syndrome(Acrocephalosyndactyly): a case report. Int J Res Med Sci 2013;1:36-40.
12. Kreiborg S, Cohen MM, Jr. The oral manifestations of Apert syndrome. J Craniofac Genet Dev Biol. 1992; 12:41-48.
13. Patton MA, Goodship J, Hayward R, Lansdown R. Intellectual development in Apert's syndrome: a long term follow up of 29 patients. J Med Genet. 1988; 25:164-167.
14. Fearon JA. Treatment of the hands and feet in Apert syndrome: an evolution in management. Plast Reconstr Surg. 2003;112:1-12.
15. Holt GR, Watson MJ. The otolaryngologist's role in the craniofacial anomalies team. Otolaryngol Head Neck Surg. 1984;92:406-409.

NOVI TERAPIJSKI PRISTUP ZA PREVENCIJU BUBREŽNOG OŠTEĆENJA I LEČENJE OBOLELIH OD DIJABETESA I SRČANE SLABOSTI

Danijela Tasić^{1,2}, Stevan Glogovac², Branka Mitić^{1,2},
Zorica Dimitrijević^{1,2}, Radmila Veličković Radovanović^{1,2}

¹ Medicinski fakultet, Univerzitet Niš,
² Klinika za nefrologiju, Klinički centar Niš

SAŽETAK

Dijabetesna nefropatija je najčešći uzrok hronične bolesti bubrega i terminalne bubrežne insuficijencije. Dosađnja terapija je odlagala, ali nije mogla da zaustavi progresiju bolesti bubrega. Novi hipoglikemici imaju specifičnu kardioprotektivnu i renoprotektivnu ulogu. Iako su zbog svojih nesumnjivih pozitivnih efekata zasluženo dobili mesto u najnovijim preporukama dobre kliničke prakse za dijabetes i kardiovaskularne bolesti postoje dokazi da oni mogu da povećaju rizik za akutno ostećenje bubrega.

Ključne reči: SGLT2 inhibitori, prevencija, neželjeni efekti

SUMMARY

Diabetic nephropathy is the most common cause of chronic kidney disease and terminal renal failure. Previous therapy delayed but could not stop the progression of kidney disease. New hypoglycemics have a specific cardioprotective and renoprotective role. Although due to their undoubtedly positive effects, they have deservedly gained a place in the latest recommendations of good clinical practice for diabetes and cardiovascular disease, there is evidence that they may increase the risk of acute kidney damage.

Keywords: SGLT2 inhibitors, prevention, side effects

Uvod

Smatra se da je hronična bolest bubrega jedan od pet najbrojnijih uzroka smrtnog ishoda. Jedan od razloga koji doprinose ovakvom bilansu je da aktuelna terapija, može da odloži, ali ne i da zaustavi progresiju bubrežne bolesti. Najčešći uzrok hronične bubrežne bolesti, ali i terminalne insuficijencije bubrega je dijabetesna nefropatija. Novi hipoglikemici imaju specifičnu kardio protektivnu i reno protektivnu ulogu. Medjutim, pored dokazanih pozitivnih efekata na progresiju hronične bolesti bubrega postoje dokazi da oni mogu da povećaju rizik za akutno ostećenje bubrega.

Prevencija ostećenja bubrega kod bolesnika sa dijabetesom

Inhibitori natrijum glkoznog kotransportera 2 (SGLT2 inhibitori) su odobreni od strane agencije za hranu i lekove (eng. FDA-Food and Drug

Administration) u primarnoj i sekundarnoj prevenciji zbog svog kardioprotektivnog i renoprotektivnog efekta koji se ogleda u smanjenju rizika za kardiovaskularnu smrt, infarkt miokarda, slog i smanjenom broju hospitalizacija zbog dekompenzovane srčane insuficijencije, kao i stabilizovanja hronične bubrežne bolesti kod obolelih od dijabetesa.¹

Renoprotektivni efekat je takav da SGLT2 inhibitori smanjuju hiperfiltraciju dejstvom na tubuloglomerularni povratni mehanizam, tako što indukuju paracelularnu sekreciju natrijuma pospesujući natriuretski efekat u distalnom nefronu, blokiraju resorpciju glukoze na nivou proksimalnih tubula, smanjuju proinflamatorni i profibrotični efekat, smanjuju energetsku i potrebu za kiseonikom u ćelijama proksimalnih tubula. Svojim glikozuričnim, natriuretskim, kaliuretskim i diuretskim efektom poboljšavaju kontrolu krvnog pritiska, glikemije, telesne težine i utiču na nivo mokraćne kiseline uprkos smanjenom broju funkcionalnih nefrona.²

Adresa autora: dr Danijela Tasic, Medicinski fakultet, Univerzitet Niš.

E-mail: danijeladt@gmail.com

Studije EMPA-REG, CANVAS PROGRAM i DECLARE TIMI su analizirale prvenstveno kardiovaskularni ishod, a sekundarni ishod je bio efekat leka na bubrežnu funkciju. CREDENCE studija je obuhvatila isključivo bolesnike sa dijabetesnom nefropatijom, a primarni cilj je bila terminalna bubrežna insuficijencija ili udvostručavanje vrednosti serumskog kreatinina ili smrtni ishod dok je sekundarni cilj bila kardiovaskularna prevencija.³⁻⁷ Studije EMPA Kidney, DAPA CKD i DIAMOND koje obuhvataju bubrežne bolesnike sa i bez dijabetesa su u toku (tabela 1).⁸

Tabela 1. Studije sa novim terapijskim pristupom u lečenju obolelih sa dijabetesom

Studija	SGLT2i	iJGF (mL/min/1.73m ²)	Albuminurija (mg/g)	Proteinurija (mg/g)
EMPA-REG	empagliflozin	30-45 (8%)	>300 (11%)	
CANVAS PROGRAM	kanagliflozin	< 45 (5.5%)		
DECLARE TIMI	dapagliflozin	<60 (10%)		
CREDENCE	kanagliflozin	>30-90	<300-3500	
EMPA KIDNEY	empagliflozin	20-25	>200	>500
DAPA CKD	dapagliflozin	20-25	>200	>500
DIAMOND	dapagliflozin	20-25	>200	>500

Rizik za akutno ostećenje bubrega

Zahvaljujući pozitivnim efektima SGLT2 inhibitora na lečenje dijabetesne nefropatije i rezultatima zasnovanim na dokazima ovi lekovi su ušli kao preporuka nivoa Ia za terapiju u najnovije vodiče dobre kliničke prakse.⁹

Postoje i dokazi koji ukazuju na povezanost između ovih lekova i akutnog ostećenja bubrega. Iako je većina pacijenata sa prijavljenim neželjenim efektom ovih lekova tretirana kraće od jednog meseca i bila starosti između 28 i 79 godina imala oporavljenu bubrežnu funkciju, bilo je i onih koji su imali progresiju bubrežnog ostećenja u hroničnu bolest bubrega, ili su pak lečenje završili smrtnim ishodom.¹⁰

Prepostavljeni patofiziologiski mehanizam koji je odgovoran za ostećenje bubrega baziran je na osmotskoj diurezi koja nastaje kao posle-

dica glikozurije i natriureze koja uzrokuje dehidrataciju i visok rizik za povećanje osmolarnosti. Pored toga redukcija nivoa mokraćne kiseline koja je postignuta za 5-10%, dešava se zahvaljujući urikozuriji.

SGLT2 inhibitori su poznati po svojim urokozuričnim efektima i redukciji krvnog pritiska. Na eksperimentalnom modelu je pokazano da se ovaj efekat postiže uz pomoć transporter-a glukoze GLUT-9b koji se nalaze na apikalnoj membrani ćelija proksimalnih tubula i koji funkcionišu tako da reapsorbuju glukozu iz urina u zamenu za molekule mokraćne kiseline. Iako je ovaj efekat praćen smanjenjem pritiska u glomerulima, on je i rizik faktor za akutno ostećenje bubrega koje uzrokuje različitim mehanizmima, a koji su slični onima opisanim u sindromu lize tumora. Pored toga ostećenje bubrega može da se desi i kao posledica aktivacije gena koji kodira aldosa reduktazu koja je osetljiva na promenu osmolarnosti urina i sintezu fruktoze.

Razgradnja fruktoze putem fruktokinaze dovodi do povećanja intratubularnog oksidativnog stresa, sinteze mokraćne kiseline, ovi mehanizmi aktivacijom MAP kinaza puta stimulišu lokalnu inflamaciju i ostećenje tubula.

I na kraju, zadnji prepostavljeni mehanizam za ostećenje bubrega zasniva se na intraćelijskoj akumulaciji fruktoze i sorbitola koji dovode do smanjenja nivoa intracelularnih osmolita.¹¹ To stanje zajedno sa povišenim vrednostima glikemije potenciraju komplikacije dijabetesa i nastanak akutnog ostećenja bubrega. Navedeni mehanizmi uz izlaganje radiokontrastu, dehidrataciji i forsiranoj upotrebi diuretika povećavaju rizik za nastanak akutnog ostećenja bubrega.

Zaključak

U nadi da ćemo postići pozitivne efekte u kardiovaskularnoj prevenciji i dostići dalekosežne efekte renoprotekcije potrebno je da sa oprezom započnemo i pratimo rezultate novih hipoglikemika vodeći se uvek individualnim pristupom u kome procenjujemo rizik od akutnog ostećenja bubrega uvezvi u obzir i odnos rizika i koristi lečenja kod pojedinih bolesnika.

Literatura

- 1) Ramos AM, Fernandez-Fernandez B, Gomez Perez MV, Carriazo Julio MS, Sanchez-Nino Mdet al. Design and optimisation strategies for thedevelopment of new drugs that treat chronic kidnez disease. Expert Opinion on Drug Discoverz. 2019;1-15. doi 10.1080/17460441.2020.1690450.
- 2) Nespoux J, Vallon V. Renal effects of SGLT2 inhibitors: an update. Current Opinion in Nephrology and Hypertension.2019;1. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000584>.
- 3) Waner C, Inzucchi SE, Lachin JM, FitchettD, von Eynatten M et al. Empagliflozin and Progresion of Kidnez Disease in Type 2 Diabetes . N Engl J Med. 2016;375(4):323-334.
- 4) Neumiller JJ, Kalyani RR. How Does CREDENCE Inform Best Use of SGLT2 Inhibitors in CKD? CJASN;2019: 14 (11) 1667-1669; DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.05340419>.
- 5) Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M et al.: EMPA-REG OUTCOME Investigators: Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med.2016;375: 323–334.
- 6) Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G et al. CANVAS Program Collaborative Group: Canagliiflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. N Engl J Med ; 2017: 377: 644–657.
- 7) Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators: Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med.2019; 380: 347–357.
- 8) Aličić RZ, Neumiller JJ, Johnson EJ, Dieter B, Tuttle KR.: Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition and diabetic kidney disease. Diabetes . 2019;68: 248–257.
- 9) American Diabetes Association: 11. Microvascular complications and foot care: Standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care.2019; 42[Suppl 1]: S124–S138.
- 10) Menne J, Dumann E, Haller H, Schmidt BMW. Acute kidney injury and adverse renal events in patients receiving SGLT2- inhibitors: A sistematic review and metaanalysis.PloS Med.2019;16(12):e1002983.doi:10.1371/journal.pmed.1002983
- 11) Hahn K, Ejaz AA, Kanbay M, Lanasa MA, Johnson RJ. Acute kidnez injurz from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. Nat Rev Nephrol. 2016;16:12 (12):711-712.

ODABRANI RADOVI

TERAPIJA ULCEROZNOG KOLITISA

Ivan Grgov¹, Daniela Benedeto Stojanov², Tomislav Tasić³, Saša Grgov³

¹ Opšta bolnica Leskovac (lekar na stažu)

² Klinika za gastroenterologiju i hepatologiju Klinički centar Niš, Medicinski fakultet Univerziteta Niš

³ Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju, Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Ulcerozni kolitis (UK) je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva, lokalizovano u mukozi, koje zahvata rektum i različitu dužinu debelog creva u kontinuitetu. Može biti zahvaćen samo rektum (30%), promene mogu biti distalno od lijenalne fleksure (40%) ili se može raditi o ekstenzivnom ili pankolitisu (30%). Ekstenzivnost ima uticaja na prognozu, te od nje zavisi vreme otpočinjanja i učestalost endoskopskog praćenja u cilju ranog otkrivanja karcinoma. Takođe, od ekstenzivnosti bolesti zavisi i selekcija tretmana. U proceni težine UK koriste se različiti indeksi na bazi kliničkih, biohumoralnih i endoskopskih pokazatelja, od kojih su najčešće u upotrebi Truelove-Witts' index, Mayo skor i parcijalni Mayo skor. Pre terapije je potrebno odrediti kliničku aktivnost bolesti i prisustvo ekstraintestinalnih manifestacija (EIM), odrediti endoskopsku i patohistološku aktivnost bolesti i proceniti ekstenzivnost bolesti. U lečenju UK koriste se antiinflamatorni lekovi tipa aminosalicilata i kortikosteroida (KS), imunomodulatorni lekovi i biološka terapija. Terapijski ciljevi su lečenje aktivne bolesti, održavanje remisije bez KS, prevencija komplikacija bolesti, smanjenje potreba za hospitalizacijom i operacijama, održavanje dobrog nutritivnog statusa i poboljšanje kvaliteta života. Mortalitet kod pacijenata sa UK može biti povezan sa samim oboljenjem, ali celokupni mortalitet nije veći u odnosu na opštu populaciju. Povećan mortalitet se opservira kod starijih pacijenata sa UK. Mortalitet je takođe povećan kod razvoja komplikacija UK, najčešće kod razvoja toksičnog megakolona.

Ključne reči: ulcerozni kolitis, terapija

SUMMARY

Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease of the colon, localized in the mucosa, which affects the rectum and the different length of the colon in continuity. Only rectum (30%) can be affected, changes may be distal to splenic flexure (40%) or may be extensive or pancolitis (30%). Extension has an impact on prognosis, and it depends on starting time and the frequency of endoscopic monitoring for the early detection of cancer. Also, the selection of treatment depends on the extent of the disease. Different indices based on clinical, biohumoral and endoscopic indicators are used in the UC weight estimation, of which the Truelove-Witts' index, Mayo score and partial Mayo score are most commonly used. Before the therapy, it is necessary to determine the clinical activity of the disease and the presence of extraintestinal manifestations (EIM), to determine the endoscopic and pathohistological activity of the disease and to estimate the extent of the disease. In UC treatment, antiinflammatory drugs such as aminosalicylate and corticosteroid (CS), immunomodulatory drugs and biological therapy are used. Therapeutic goals are the treatment of active disease, maintenance of remission without CS, prevention of complications of the disease, reduction of hospitalization and operations needs, maintaining good nutritional status and improving the quality of life. Mortality in patients with UC may be associated with the disease itself, but the overall mortality is no greater than the general population. Increased mortality is observed in elderly patients with UC. Mortality has also been increased in the development of UC complications, most commonly in the development of toxic megacolon.

Key words: ulcerative colitis, therapy

Uvod

Inflamatorne bolesti creva (IBC) su idiopatske hronične zapaljenske bolesti creva u čijem nastanku igra ulogu neadekvatan imunološki odgovor uz uticaj kompleksne interakcije genetskih faktora, faktora sredine i crevne mikrobiote. U grupu IBC spadaju ulcerozni kolitis (UK), Kronova bolest (KB) i nedeterminisani kolitis.

Oko 10% pacijenata kod kojih postoji IBC, ali nisu ispunjeni histološki kriterijumi za razgraničenje UK i KB svrstano je u grupu pacijenata sa nedeterminisanim kolitisom. UK je hronično inflamatorno oboljenje debelog creva, lokalizovano u mukozi, koje zahvata rektum i različitu dužinu debelog creva u kontinuitetu.

Bolest se manifestuje epizodama pogoršanja (relapsi) koje smenjuju mirne faze bolesti (remisija), a manji broj pacijenata ima hronično aktivan tok bolesti. Simptomi bolesti zavise od

Korespondent: prim. dr sci. med. Saša Grgov, internista-gastroenterolog. Odeljenje za gastroenterologiju i hepatologiju, Opšta bolnica Leskovac

Email: grgovs@gmail.com

ekstenzivnosti, stepena težine bolesti, ekstrain-testinalnih manifestacija i terapije.¹⁻⁷

Incidenca UK je 8.7 do 11 novih slučajeva godišnje na 100.000 stanovnika, dok je prevalenca 37 do 246 na 100.000 stanovnika. U Srbiji je incidenca UK 5.6 na 100.000 stanovnika, dok je prevalenca 54 na 100.000 stanovnika.

Najčešće se javlja između 30 i 40 godina života, a drugi pik ovog oboljenja je između 60 i 70 godina života, mada se dijagnoza može postaviti u bilo kom životnom dobu. Podjednako se javlja kod oba pola, po nekim pokazateljima nešto češće kod žena.

Krajem XX veka porast incidence IBC primetan je i u zemljama u kojima je ubrzani ekonomski razvoj. Početkom XXI veka primećen je porast učestalosti UK i IBC uopšte. Mortalitet kod blažih oblika UK ne razlikuje se od mortaliteta opšte populacije, ali je povećan u inicijalnoj fazi bolesti i u slučaju ekstenzivne bolesti.^{1,2,8-12}

Terapija ulceroznog kolitisa

Izbor terapije zavisi od ekstenzivnosti bolesti (proktitis, levostrani kolitis, ekstenzivni kolitis), aktivnosti bolesti i ekstraintestinalnih manifestacija. Ukoliko se radi o relapsu UK izbor terapije zavisi od prethodnog toka bolesti (frekvencija relapsa) i dosadašnje terapije (odgovor na prethodne lekove, nuspojave). Važno je identifikovati pacijente sa teškim oblikom UK, koji zahtevaju hospitalizaciju i intenzivno lečenje.

Pre terapije je potrebno:

- Odrediti kliničku aktivnost bolesti i prisustvo EIM
- Odrediti endoskopsku i patohistološku aktivnost bolesti
- Proceniti ekstenzivnost bolesti

Terapijski ciljevi

- Lečenje aktivne bolesti - eliminisanje simptoma, primena leka sa minimalnim nuspojavama, redukcija intestinalne inflamacije i postizanje kompletног zarastanja sluznice (mucosal healing)
- Održavanje remisije bez kortikosteroida (KS)

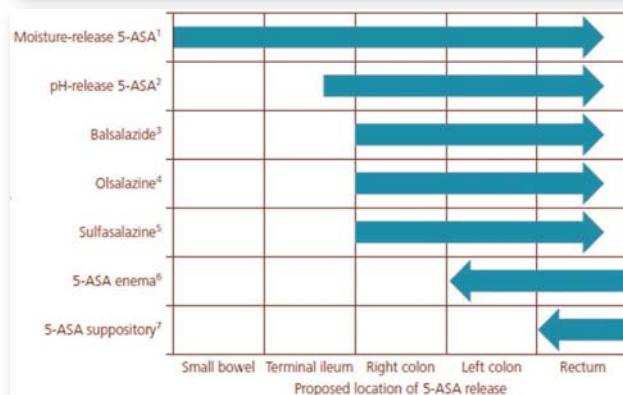
- Prevencija komplikacija bolesti i terapije
 - Smanjenje potreba za hospitalizacijom i operacijama
 - Održavanje dobrog nutritivnog statusa
 - Poboljšanje kvaliteta života

Lekovi koji se koriste u lečenju ulceroznog kolitisa

U lečenju UK koriste se antiinflamatorni lekovi tipa amminosalicilata i KS, imunomodulatorni lekovi i biološka terapija (tabela 1 i 2).

Tabela 1. Antiinflamatori lekovi koji se koriste u lečenju ulceroznog kolitisa

Antiinflamatori lekovi	Doze	Nuspojave
Aminosalicilati Oblici leka: tablete, supozitorije, mikrokлизме. Lekovi: Sulphasalazin (AZO vez), Pentasa (kontrolisana oslobadanje), Asacol (pH 7 zavisni), Salofalk (pH 6 zavisni), MMX (multi matrix colonic delivery) mesalazin (1x dnevno)	Aktivna bolest: 2 - 4.8 gr/dnevno Remisija: 2gr (najbolje ista doza kojom je postignuta remisija). Odgovor na terapiju u 50-70% pacijenata. Remisija u 15-40% blagih do umereno aktivnih UK	Glavobolja, mučnina, bol u želucu, proliv, agranulocitoza, alveolitis, Sy Stiven's-Johnes, raš, trombocitopenija, intersticijski nefritis što zahteva pružanje ureje i kreatinina
Kortikosteroidi (KS): Intravenozno 5-7 dana, ne duže od 10 dana: metilprednizolon 40-60mg/dnevno, hidrokortizon 4x100mg/dnevno, dexamazon 2x4mg/dnevno; Peroralno: prednizolon, prednizolon, 40-60mg dnevno tokom 7 dana, smanjivati dozu leka za 5mg/nedelju do 20mg, potom 20mg tokom mesec dana, zatim smanjivati za 2.5mg-5mg nedeljno do ukidanja	0,75mg/kgTM do 1mg/kg TM. Ne započinjati terapiju nižim dozama - doza Prednisolona ≤ 15 mg dnevno nije efikasna za aktivnu bolest. Primena KS < 3 nedelje povezana je sa ranim relapsima. U relapsu dati ne duže od tri meseca, ukoliko postoji potreba za više od 1x godišnje uvesti imunosupresiju	Infekcije, osteoporozu, krvarenje, diabetes mellitus, kataraka
Lokalni KS - Budesonid MMX tablete, mikrokлизme, supozitorije, rektalna pena	Dovode do brzog kliničkog odgovora. Nemaju mesto u terapiji održavanja	Manje neželenih efekata od klasičnih KS (metabolisu se u jetri)



Slika 1. Mesto oslobođanja različitih formulacija 5-aminosalicilne kiseline

Formulacije 5-aminosalicilne kiseline (5-ASA, mesalamin, mesalazin) razlikuju se po mestu oslobođanja aktivne supstance, jačini lokalnog i sistemskog dejstva. Optimalni preparat se oslobađa na mestu inflamacije, ima jako lokalno i slabo sistemsko dejstvo. Ovi preparati se primenjuju oralno i lokalno (topički) u vidu su-

pozitorija i mikroklizmi. Rektalne formulacije u vidu supozitorija postižu lokalno dejstvo u rektumu do 15-20 cm. Mikroklizmama se postiže lokalni efekat do lijenalne fleksure kolona ili do distalnog dela transferzuma (slika 1).¹³

Tabela 2. Imunomodulatori i biološki lekovi koji se koriste u lečenju ulceroznog kolitisa

Imunomodulatori	Doza	Nuspojave
AZA - Azatioprin (Imuran) Kortikozavisni, hronično aktivni UK (58% slučajeva uводи u kliničku i endoskopsku remisiju). Spor početak dejstva, tri meseca do početka dejstva, a 6 meseci do punog dejstva. Ne postoji preporuka kada ukinuti lek (stabilna remisija tokom 5 godina)	2.0-2.5mg/kgTM/dnevno	Mijelosupresija (pratiti leukocite-1 mesece: 1x nedeljno, II mesec: 2x mesečno, zatim 1x mesečno). Hepatotoksičnost, infekcije, pankreatitis, limfoproliferativne bolesti (naročito kod mladih muškaraca ako se daje u kombinaciji sa anti TNF)
6 Merkaptopurin (MP)		
Ciklosporin A (CsA) Druga linija terapije za lečenje izrazito aktivnog UK koji ne reaguje na i.v. KS. Kontraindikacija: hipoholesteroljemija <3.0 mmol/l, hipoMg <0.50 mmol/l	Doza 0.75-1.5mg/kg TM/dnevno 2-4mg/kgTM/dnevno i.v. 5-7 dana, potom per os 4-8mg/kgTM, naredna tri meseca uz uvođenje AZA	Nefrotoksičnost, neurotoksičnost, infekcije, hepatotoksičnost, tremor, parestezije, hiperplazija desni, hiruzitam. Pratiti krvni pritisak, hemogram, Mg, holesterol, ureju, kreatinin, koncentraciju CsA (ciljna 100-200ng/ml) u 0, 1 i 2 nedelji, potom mesečno
Biološka terapija	Doza	Nuspojave
Anti TNF terapija i ostala biološka terapija. Druga linija terapije u izrazito aktivnom, kortikorefraktarnom UK i imunorefraktarnim oblicima UK	Infliximab 5mg/kgTM, i.v. indukcija 0, 2 i 6 nedelja, održavanje na 8 nedelja	Infuzione reakcije, aktivacija TBC, infekcije, maligni tumori, limfomi, hepatosplenični T celjski limfom

Biološka terapija se koristi u lečenju kortikosteroid zavisne i/ili kortikosteroid refraktarne forme UK i kod intolerancije na konvencionalnu imunosupresivnu terapiju. Pravovremena primena biološke terapije omogućava mukozalno zceljenje, smanjuje potrebu za hirurgijom i rizik za postoperativni recidiv. Terapijski efekat biološkog leka procenjuje se nakon indupcionog protokola u 14. nedelji terapije, kada bi pored kliničkog i laboratorijskog odgovora pacijenta na terapiju trebalo proveriti i koncentracije leka i antitela na lek u krvi, u cilju pravovremene ko-rekcije doze leka ili zamene drugim lekom.¹⁴

Postoje različine vrste bioloških lekova:

1. Antitela na TNF alfa: infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, avaximab
2. Antiintegrinska antitela: vedolizumab (anti α4β7), etrolizumab (anti-rhuMab β7), tofacitinib (inhibitor Janus kinaze-JAK), anti MadCAM (antitelo na adresin, molekul koji posreduje adheziju ćelija)

3. Biološki slični lekovi (biosimilari) su kopije odobrenog originalnog leka, kome je pravna zaštita podataka istekla. Biosimilar mora da se razvije na osnovu obimnih poređenja sa originalnim (referentnim) lekom, kako bi se osigurala velika sličnost u pogledu fiziko-hemijskih i bioloških karakteristika, bezbednosti i efikasnosti. Primena ovih lekova je u porastu u prvom redu zbog cene leka.

Terapija blagih i umereno aktivnih oblika bolesti

Terapija proktitisa

Prva linija terapije: supozitorije mesalazin 1gr dnevno. Veće doze od 1gr nisu efikasnije. Supozitorije su superiornije u odnosu na mikroklizme zbog bolje tolerancije od strane pacijenta i deluju na mestu upale u rektumu, dok samo 10-40% sadržaja klizme se nakon 4h detektuje u rektumu.

Druga linija terapije: kombinacija lokalne i oralne mesalazinske terapije, ili lokalna KS terapija. Oralni mesalazini kao monoterapija su manje efikasni. Lokalni KS su manje efikasni od mesalazina, te ih treba koristiti kao drugu liniju terapije samo kada pacijenti ne tolerišu mesalazin.

Treća linija terapije: pacijenti koji se ne poboljšaju na peroralne i lokalne mesalazine i lokalne KS treba tretirati peroralnim KS.

Terapija levostranog kolitisa

Prva linija terapije: klizme mesalazin 1gr/dan u kombinaciji sa peroralnim mesalazinom u dozama većim od 2gr/dan. Monoterapija je manje efikasna. Doziranje mesalazina 1 x dnevno se pokazalo efikasnije zbog bolje komplijanse. Kod levostranog kolitisa odgovor na terapiju je dozno zavistan, tako da se preporučuju doze ≥ 2,0 gr/dan i mogu se povećavati u zavisnosti od aktivnosti. Oralni mesalazin nije superiorniji od Sulfasalazina (4-8gr/dan), ali se bolje toleriše.

Druga linija terapije: sistemski KS se prime-juju ako se simptomi aktivnog kolitisa ne poboljšavaju na mesalazinske preparate. Stoga, ako se simptomi pogoršavaju, rektalno krvarenje potraje duže od 10-14 dana, ili dugotrajnije

poboljšanje svih simptoma nije postignuto nakon 40 dana mesalazinske terapije, treba započeti terapiju peroralnim KS. Međutim, veći broj pacijenata koji nisu odgovorili na mesalazine tokom 8 nedelja, u kliničku remisiju uvedeni su narednih 8 nedelja sa 4.8 gr MMX mesalazina.

Terapija refraktarnih oblika proktitisa i distalnog kolitisa

Refraktarni distalni kolitis podrazumeva persistiranje simptomi uzrokovanih inflamacijom rektuma (proktitis) ili levog kolona do lijenalne fleksure, uprkos terapiji lokalnim i peroralnim mesalazinom u trajanju od 4-8 nedelja i peroralnim KS. Treba utvrditi da li je u pitanju UK refraktaran na primjenjenu terapiju ili se radi o lošoj komplijansi bolesnika (ne uzima ili neređovno uzima terapiju), neodgovarajućoj koncentraciji aktivnog leka na mesto inflamacije sluznice, neprepoznatim komplikacijama (proksimalni zatvor ili infekcije) i pogrešnoj dijagnozi (udruženi sindrom iritabilnog creva, mučozni prolaps, CRC). Rendgenski nativni snimak abdomena koristan je u dijagnostici proksimalnog zatvora. Naime, kad UK zahvata levi kolon, crevni tranzit kroz distalni kolon je ubrzan, a paradoksalno usporen u proksimalnom desnom kolonu, što može uticati na dopremanje lekova na mesto inflamacije.

Terapijske opcije uključuju: intravensku terapiju KS + oralno AZA, potom primenu ciklosporina ili infliximaba, te ukoliko nema odgovora na medikamentoznu terapiju treba razmotriti hirurško lečenje. Oko 10% kolektomiranih pacijenata je imalo samo distalnu bolest. Ishod proktokolektomije i pauča je uglavnom bio dobar.

Terapija ekstenzivnog ulceroznog kolitisa

Prva linija terapije: peroralni mesalazin u dozama >2gr/dan u kombinaciji sa lokalnim mesalazinima. Kombinovana terapija dovodi do kliničke remisije u 8 nedelji kod 64% bolesnika, u odnosu na 43% onih koji su uzimali samo peroralne mesalazine.

Druga linija terapije: peroralni KS, ako nema poboljšanja sa kombinovanom mesalazinskom terapijom.

Ako bolesnik ima relaps na terapiji održavanja (mesalazini u dozi >2gr/dan) indikovano je lečenje KS, ne duže od tri meseca, uz planiranje strategije za dalje lečenje (step up uvođenje imurana i/ili antiTNF).

Terapija teškog oblika ulceroznog kolitisa bez obzira na lokalizaciju

Prevalenca teškog ataka UK je oko 18,8% u prvoj manifestaciji bolesti, dok 17,6% svih pacijenata u toku trajanja bolesti ima bar jedan težak relaps bolesti. Mortalitet je znatno manji nego prethodnih decenija i iznosi 2.9%, dok je još niži u specijalizovanim centrima (<1%).

Pacijenti koji imaju ≥ 6 krvavih tečnih stolica na dan i bar jedan znak sistemske intoksikacije: tahikardiju (puls preko 90/min), febrilnost (37.8°C i više), anemiju (Hb 105 g/L ili manje), ili SE 30 mm/h ili više, imaju težak kolitis i treba ih odmah hospitalizovati i započeti intenzivni tretman. Njima je potrebno uraditi fleksibilnu rektosigmoidoskopiju sa biopsijama, bez pripreme pacijenta, da bi potvrđili dijagnozu UK i isključili CMV infekciju (često povezana sa kortikorefraktarnim oblikom bolesti), koprokulturu i test na Clostridium difficile toksin A i B, koji je sve češći kod pacijenata sa teškim UK i povezan je sa većim morbiditetom i mortalitetom.

Intenzivna terapija je neophodna kako bi se na vreme prepoznali kortikorefraktarni oblici bolesti i primenila terapija spasa (ciklosporin ili infliksimab). Odgovor na intravenski primenjene KS najbolje se procenjuje oko trećeg dana. Terapijske opcije, uključujući i kolektomiju, treba razmatrati jer je odlaganje hirurgije kod pacijenata koji ne reaguju na medikamentnu terapiju povezano sa visokim morbiditetom. Faktori koji ukazuju na visok rizik od kolektomije su: visok CRP, acidoza, hipoalbuminemija, SE >75 ili febrilnost preko 38°C na prijemu (5-9 x veći rizik), dilatacija kolona veća od 5.5 cm (75% proktokolektomija), ileus (73% proktokolektomija), duboke ulceracije na endoskopiji.

Prva linija terapije: intravenski KS, metilprednizolon 60-80 mg/24 h ili hidrokortizon 100 mg četiri puta dnevno. Nije dokazano da su veće doze efikasnije, ali je potvrđeno da su niže doze

manje efikasne. Primena duže od 7-10 nije se pokazala korisnom. Monoterapiju ciklosporinom (2mg/kg/dan) razmotrili za pacijente sa teškim kolitisom koji imaju psihozu, kod pacijenata sa teškom osteoporozom ili kod onih sa loše kontrolisanim dijabetesom. Suportivne i supstitucione mere obuhvataju primenu infuzijskih rastvora, korekciju elektrolitskog disbalansa (hipokalijemija i hipomagneziemija mogu indukovati toksičnu dilataciju kolona), transfuzije krvi (održavati hemoglobin iznad 80-100g/L), profilaktičku primenu niskomolekularnog heparina i enteralnu ishranu koja je povezana sa značajno manje komplikacija nego parenteralna ishrana (9% vs 35%). Neophodno je isključiti antikolinergike, antidijsariske, nesteroidne antiinflamatorne lekove (NSAIL) i opioidne lekove, jer mogu dovesti do nastanka toksičnog megakolona.

Druga linija terapije: ciklosporin ili infliximab. Primenom Ciklosporina (CsA) i.v (2-4mg/kg/dan) 76%-85% pacijenata će odgovoriti na terapiju i izbeći kolektomiju. Prosečno vreme za očekivani odgovor je četvrti dan, što omogućava pravovremenu kolektomiju kod refraktarnih slučajeva. Pravi kandidati za CsA su pacijenti koji nisu bili na terapiji AZA, jer primena CsA uz uvodenje AZA, obezbedjuje kontrolu bolesti do početka delovanja AZA. Pacijenti koji su već na terapiji sa AZA nisu dobri kandidati za primenu CsA kao terapije spasa. Infliximab (IFX), 5mg/kgTM 0, 2, 6, potom održavanje na 8 nedelja, je efikasna terapija spasa kod pacijenata sa teškim UK refraktarnim na intravensku primenu KS.

Koju terapiju izabrati, CsA ili IFX?

Primena CsA je kontraindikovana kod hipo-cholesterolemije i hipomagnezinemije, zbog povećane incidence neuroloških komplikacija. Ako pacijent ima težak akutni kolitis, a na terapiji je AZA u odgovarajućoj dozi i trajanju terapije, bolji izbor je IFX. Vreme poluraspada CsA daje potencijalnu prednost nad IFX, u slučaju da je proktokolektomija ipak izvesna, jer su septičke komplikacije glavni uzrok postoperativnog morbiditeta i mortaliteta. Dugotrajno korištenje

KS je i dalje glavni faktor rizika za postoperativne komplikacije.

Ako nema poboljšanja u roku od 4-7 dana od primene terapije spasa preporučuje se proktokolektomija. Prediktivni indeksi za proktokolektomiju: ukoliko drugog dana intravenske primene KS pacijent ima preko 12 stolica dnevno procenat kolektomija je 55%, a ukoliko trećeg dana ima preko 8 stolica dnevno ili 3-8 stolica sa CRP većim od 45mg/L predviđen procenat kolektomija je 85% (Oxford Criteria).

Terapija relapsa ulceroznog kolitisa

Terapija podrazumeva primenu lekova koji su u toku prethodnog relapsa bili efikasni, uz optimizaciju terapije održavanja. Rani relaps zahteva dodatnu indupcionu terapiju (najčešće KS) i započinjanje imunosupresivne terapije (AZA) ukoliko je pacijent prethodno bio na mesalazinima, odnosno započinjanje anti TNF terapije ukoliko je bio na AZA (imunorefrakteran oblik bolesti).

Treba imati u vidu da će od 80% pacijenata koji odgovore na KS terapiju, bilo da postignu kompletnu ili parcijalnu remisiju, za godinu dana samo oko 50% imati prolongiran odgovor, 22% će postati kortikozavisno, a oko 30% će zahtevati hiruršku intervenciju. Zbog toga, pacijente kojima se uvode KS uvek treba spremiti za druge terapijske opcije. Treba uvesti AZA/MP uz Prednizolon 40 mg/dan u aktivnoj fazi. Ukoliko ovi pacijenti ne postignu remisiju za 3 meseca treba uključiti anti-TNF terapiju.

Terapija održavanja ulceroznog kolitisa

Cilj ove terapije je održavanje kliničke i endoskopske remisije bez primene KS. Izbor terapije zavisi od ekstenzivnosti i toka bolesti, učestalosti relapsa, neuspeha prethodne terapije održavanja i primenjene terapije u poslednjem relapsu bolesti.

Prva linija terapije su preparati mesalazina (oralni ili lokalni). Minimalno efikasna doza oralnih preparata je 1.2 gr/24h, a rektalnih 3 gr/nedeljno. Terapiju treba individualizovati i primeniti minimalno efikasne doze.

Druga linija terapije su AZA/MP. Ove lekove treba primeniti kod pacijenata sa blagom do umerenom aktivnosti bolesti sa čestim ili ranim relapsima a koji su na terapiji održavanja mesalazinima u optimalnim dozama. Takođe, treba je primeniti i kod pacijenata koji ne tolerišu mesalazine, kod kortikozavisnog oblika bolesti ili ukoliko je remisija indukovana ciklosporinom ili anti TNF. Preporuka je nastavak primene mesalazina zbog redukcije rizika od ravoja CRC.

Pacijenti koji imaju aktivnu bolest ili relaps uprkos primeni AZA u terapijskim dozama (imunorefraktarni oblik UK) u trajanju minimum tri meseca (AZA 2–2.5 mg/kg/dan ili mercaptopurine 1-1.5 mg/kg/dan bez leukopenije), treba lečiti anti TNF terapijom.

Zbog nedostaka adekvatnih kliničkih studija ne postoji preporuka koliko dugo primenjivati AZA i anti TNF, iako je prolongirana upotreba ovih lekova preporučljiva u slučajevima gde je neophodna.¹

Literatura

1. Matsuoka K, Kobayashi T, Ueno F, Matsui T, Hirai F, Inoue N, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol* 2018; 53 (3): 305-53.
2. Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Gearry R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation global guidelines: inflammatory bowel disease: update August 2015. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50 (10): 803-18.
3. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344 (11): 808-14.
4. Ananthakrishnan AN. Epidemiology and risk factors for IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 12 (4): 205-17.
5. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50 (8): 942-51.
6. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55 (6): 749-53.
7. Burisch J, Munkholm P. Inflammatory bowel disease epidemiology. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29 (4): 357-62.
8. Ochsenkühn T, D'Haens G. Current misunderstandings in the management of ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60 (9): 1294-9.
9. Narula N, Alshahrani AA, Yuan Y, Renisch E, Colombel JF. Patient-reported outcomes and endoscopic appearance of ulcerative colitis - a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019; 17 (3): 411-8.
10. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105 (3): 501-23.
11. Mao R, Xiao Y-L, Gao X, Chen B-L, He Y, Yang L, et al. Fecal calprotectin in predicting relapse of inflammatory bowel diseases: a meta analysis of prospective studies. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 (1): 1894-9.
12. D'Haens G, Ferrante M, Vermeire S, Baert F, Noman M, Moortgat L, et al. Fecal calprotectin is a surrogate marker for endoscopic lesions in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18 (12): 2218-24.
13. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2011; 106 (4): 601-16.
14. Singh S, George J, Boland BS, Vande Casteele N, Sandborn WJ. Primary non-response to tumor necrosis factor antagonists is associated with inferior response to second-line biologics in patients with inflammatory bowel diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn Colitis* 2018; 12 (6): 635-43.

ISTORIJA MEDICINE

FANTASTIČNA ČETVORKA

Rade R. Babić^{1,2}, Gordana Stanković-Babić^{3,4}, Strahinja Babić⁴, Aleksandra Marjanović⁴, Dimitrije M. Pavlović⁴, Lazar M. Pavlović⁴

¹ Centar za radiologiju Klinički centar Niš

² Visoka zdravstvena škola strukovnih studija "Hipokrat" u Bujanovcu

³ Klinika za očne bolesti Klinički centar Niš

⁴ Medicinski fakultet u Nišu

SAŽETAK

Fantastična četvorka, Wilhelm Conrad Röentgen (1845–1923), Nikola Tesla (1856–1943), Mihajlo Idvorski Pupin (1854–1935) i Marija Skłodowska Kiri (1867–1934) sa otkrićem i proučavanjem X-zraka, postavili su temelj nove grane medicine – radiologija. X-zrake je 8. novembra 1895. godine otkrio nemački fizičar Vilhelm Konrad Rentgen. Radom se obeležava 120 godina od otkrića X-zraka.

Ključne reči: X-zraci, Wilhelm Conrad Röentgen, Nikola Tesla, Mihajlo Idvorski Pupin, Marija Skłodowska Kiri

SUMMARY

Fantastic four Wilhelm Conrad Röentgen (1845–1923), Nikola Tesla (1856–1943), Mihajlo Idvorski Pupin (1854–1935) and Maria Skłodowska Curie (1867–1934) with the discovery and study of X-rays, laid the foundation a new branch of medicine - radiology. X-rays on November 8, 1895 discovered by German physicist Wilhelm Conrad Röntgen. The work is marked 120 years since the discovery of X-rays.

Keywords: X-rays, Wilhelm Conrad Röentgen, Nikola Tesla, Mihajlo Idvorski Pupin, Maria Skłodowska Curie

Uvod

X-zraci (rendgenski zraci) su elektromagnetični talasi. Talasne dužine su od 0,01–10 nm. U spektru elektromagnetskog zračenja nalaze se između ultraljubičastog i gama (γ) zračenja. Ubrajaju se u ionizujuća zračenja. Otkrio ih pre 120 godina Vilhelm Konrad Rentgen (8. novembar 1895. godine).¹⁻²

Otkrićem i proučavanjem X-zraka, fantastična četvorka: **Wilhelm Conrad Röentgen** (1845–1923), **Nikola Tesla** (1856–1943), **Mihajlo Idvorski Pupin** (1854–1935) i **Marija Skłodowska Kiri** (1867–1934) postavili su temelj nove grane medicine – radiologija.¹⁻¹⁶

Decembra 2015. godine obeležava se 120 godina od otkrića X-zraka.

Fantastična četvorka - Vilhelm Konrad Rendgen o otkriću X-zraka

Vilhelm Konrad Rendgen (nemački: Wilhelm Conrad Röntgen; 27. mart 1845. godine, Lenep,

Pruska – 10. februar 1923. godine, Minhen, Nemačka) nemački fizičar koji je 8. novembra 1895. godine otkrio X-zrake (slika 1).^{1,2}



Slika 1.

U toku 1895. godine Redgen je u svojoj laboratoriji ispitivao efekte visokog naponu na električno pražnjenje u razredjenim gasovima u vakumskim cevima. U pripremi jednog takvog eksperimenta, u mraku, na jedan metar od aparature, Rendgen je primetio nekakvo svetlucanje na radnom stolu, kad god bi uključi aparat. Na stolu se nalazila kesa sa barijumplatinocijandom, koji je tu bio smešten za neki od sledećih eksperimenata. Sledećih nekoliko nedelja Rendgen nije izlazio iz svoje laboratorije, gde je od uzbudjenja danonoćno sprovodio eksperimente, jeo i spavao. Rendgen je nagadjao da se radi o nekoj novoj vrsti zračenja. Pošto nije znao o kojem zračenju je reč Rendgen je ove zrake nazvao X-zracima.

Slučajno, u jednom od svojih eksperimenata u kojem je ispitivao svojstva raznih materija da zaustave X-zrake prineo je ruku flueroskopskom zaklonu i ugledao kosti svoje šake. Ta slika je ostavila tako snažan utisak na njega da je odlučio da dalje eksperimente nastavi u tajnosti.

Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft 1895.

W. C. Röntgen: Ueber eine neue Art von Strahlen.

(Vorläufige Mittheilung.)

1. Lässt man durch eine *Hittorf'sche Vacuumröhre*, oder einen genügend evakuierten *Lenard'schen*, *Crookes'schen* oder ähnlichen Apparatur die Entladungen eines grösseren *Ruhmkorff's* gehen und bedeckt die Röhre mit einem ziemlich eng anliegenden Mantel aus dünnem, schwarzem Carton, so sieht man in dem vollständig verdunkelten Zimmer einen in die Nähe des Apparates gebrachten, mit Bariumplatinocyanür angestrichenen Papier schirm bei jeder Entladung hell aufleuchten, fluoresciren, gleichgültig ob die angestrichene oder die andere Seite des Schirmes dem Entladungsapparat zugewendet ist. Die Fluorescenz ist noch in 2 m Entfernung vom Apparat bemerkbar.

Man überzeugt sich leicht, dass die Ursache der Fluorescenz vom Entladungsapparat und von keiner anderen Stelle der Leitung ausgeht.

2. Das an dieser Erscheinung zunächst Auffallendste ist, dass durch die schwarze Cartonhülse, welche keine sichtbaren oder ultravioletten Strahlen des Sonnen- oder des elektrischen Bogenlichtes durchlässt, ein Augens hindurchgeht, das im Stande ist, lebhafte Fluorescenz zu erzeugen, und man wird deshalb wohl zuerst untersuchen, ob auch andere Körper diese Eigenschaft besitzen.

Man findet bald, dass alle Körper für dasselbe durchlässig sind, aber in sehr verschiedenem Grade. Einige Beispiele führe ich an. Papier ist sehr durchlässig:¹⁾ hinter einem eingebundenen Buch von ca. 1000 Seiten sah ich den Fluorescenzschirm noch deutlich leuchten; die Druckerschwärze bietet kein merkliches Hinderniss. Ebenso zeigte sich Fluorescenz hinter einem doppelten Whistspiel: eine einzelne Karte zwischen Apparat

¹⁾ Mit „Durchlässigkeit“ eines Körpers bezeichne ich das Verhältniss der Helligkeit eines dicht hinter dem Körper gehaltenen Fluorescenzschirmes zu denjenigen Helligkeit des Schirmes, welcher dieser unter denselben Verhältnissen aber ohne Zwischenschaltung des Körpers zeigt.

Slika 2.

Rentgen je pedeset dana od otkrića X-zraka 28. decembra 1895. godine objavio rad o X-zracima - "O novoj vrsti x-zraka" (Wilhelm Conrad

Röntgen: Über eine neue Art von Strahlen. In: Sitzungsberichte der Würzburger Physik.-Medic.-Gesellschaft. 1898.; slika 2).²⁾

Na slici 3 prikazana je jedan od prvih rendgenograma koje je Vilhelm Konrad Rendgen naprino. Bio je to rendgenogram šake švajcarskog anatoma i psihologa Alberta von Kelikera (njemački: Albert Von Kölliker; 6. jul 1817 – 2. novembar 1905).



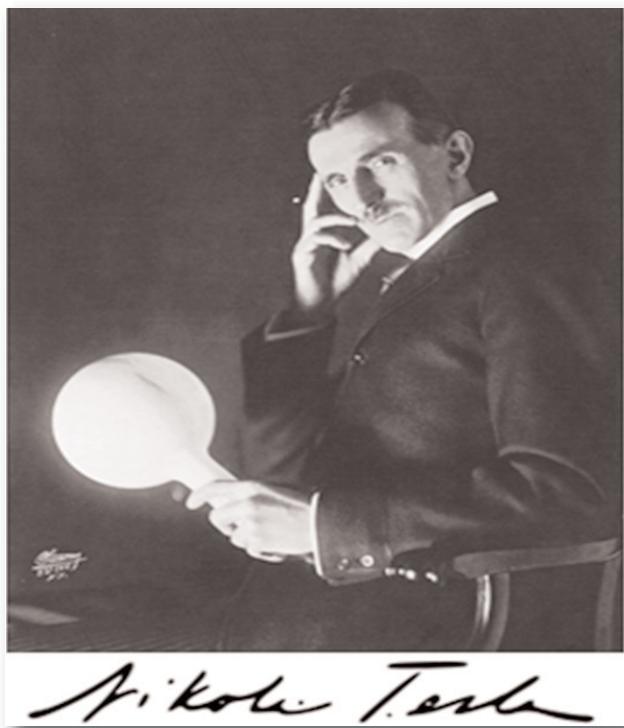
Slika 3.

Za ovo otkriće Vilhelm Konrad Rendgen je 1901. godine dobio Nobelovu nagradu za fiziku. Novac od Nobelove nagrade Vilhelm Konrad Rendgen je pokloni Univerzitetu u kojem je radio. Iz moralnih razloga odbio je da patentira svoj izum. U čast Vilhelma Konrada Rendgena X-zraci su nazvani rendgenski zraci, a novembra 2004. godine. Internacionalna unija za čistu i primenjenu hemiju dala je 111. elementu periodnog elementarnog sistema ime rendgenijum.

Fantastična četvorka - Nikola Tesla o X-zracima

Nikola Tesla (10. jul. 1856. godine, Smiljan, Austrougarska carevina - 7. januar 1943. godi-

ne, Njujork, USA; slika 4) je proučavao X-zrake.³⁻¹¹ Po svom običaju, Nikola Tesla je proverio i eksperiment prof. Rentgena, i dobio je iste rezultate.



Slika 4.

Nikola Tesla je 11. marta 1896. godine objavio prvi rad o X-zracima (O rendgenskim zracima, Electrical Review) i do 11. avgusta 1897. godine objavio je ukupno deset radova iz ove oblasti. Svi Teslini radovi o X-zracima bili su eksperimentalni, što je osobenost Teslinog rada. Tesla je zapisao: "Sada je nesumljivo pokazano da se u ma kom delu tela mogu nepogrešivo otkriti mali metalni predmeti ili koštane ili krečne senke".⁷

Po obavljenim eksperimentima, Nikola Tesla je poslao prof. Vilhelmu Konradu Rendgenu slike senki koje je dobio pomoću tog „naročitog zračenja“. Rentgen je odgovorio: „Slike su vrlo interesantne. Ako biste samo hteli da budete tako ljubazni i da mi otkrijete način na koji ste ih dobili...“.⁸

O vrednosti i lepoti rendgenograma (slika 5) Tesla je zapisao: "Jasne senke kostiju ljudskih udova dobijene su ekspozicijom izmedju četvrtine časa i jednog časa, a neki od snimaka pokazuju toliku količinu pojedinosti da je gotovo ne-

moguće poverovati da su posredi samo senke. Na primer, načinjen je snimak jedne noge sa cipelom, pa se vidi svaki nabor na koži, pantalonom, čarapi itd., dok se mišići i kosti oštro ističu."^{7,9}



Slika 5.

Nikola Tesla je bio oduševljen snagom X-zraka: „...rendgenovo otkriće kojim nam je omogućio da vidimo, primenom fluorescentnog zastora, kroz neprovidnu materiju, smatram čak i lepšim od onog da snimamo na ploču....“.⁷

Nikola Tesla je prvi ukazao na postojanje štetnog dejstva X-zraka na živu ćeliju. On brižljivo beleži vidljive efekte štetnog dejstva X-zraka na ljudsko telo i nastoji da dâ objašnjenje štetnog dejstva X-zraka na živu ćeliju. U cilju zaštite od štetnog dejstva X-zraka trudi se da pronađe sredstva za zaštitu od njihovog štetnog dejstva. Tesla predlaže da se u zaštiti od štetnog dejstva X-zraka primeni aluminijumska ploča postavljena između osobe koja se prosvetjava X-zracima i rendgenske cevi i ukazuje na značaj primene kvadratnog zakona.

Nikola Tesla je brižljivo beležio štetno dejstvo X-zraka na ljudsko telo: „Prilikom izlaganja glave jakom zračenju zapaženi su neobični efekti. Na primer, našao sam da se javlja sanjnost i izgleda kao da vreme brzo prolazi. Postoji opšti efekat smirenja, a ja sam imao osećaj toplote u gornjem delu glave“.⁷

U proleće 1897. Tesla se misteriozno razboleo, bolovao je više nedelja, izjavivši da su mu X-zraci prouzrokovali šok za oči i da se od njih razboleo.⁸ „No, istovremeno se ne može poreći da se jednako ne preporučuje i ignorisanje opasnosti, sada kada znamo da one postoje, pod izvesnim okolnostima, stvarno postoje. Smatram da je sve potrebnije biti svestan tih opasnosti...“⁹

U čast Nikole Tesle uvedena je jedinica za magnetnu indukciju tesla (T). Tesla je izvedena jedinica SI sistema. Tesla je magnetna indukcija homogenog magnetnog polja koje deluje silom 1 N (njutn) na pravolinijski provodnik, dužine 1 m (metar), postavljen upravo na pravac polja kad je u provodniku struja jačine 1 A (amper), odnosno $1\text{T}=1\text{N}/1\text{m}\cdot1\text{A}$. Manja jedinica za magnetnu indukciju je gaus (Gs), gde je $1\text{Gs}=10^{-4}\text{T}$.

Tesla se može prikazati i putem vebera. Veber (Wb) je jedinica za magnetni fluks. To je izvedena jedinica SI sistema. Veber je magnetni fluks kroz ravnu površinu od 1 m^2 (kvadratni metar) koja je upravna na pravac homogenog magnetnog polja indukcije 1 T (tesla), odnosno $1\text{Wb}=1\text{T}\cdot1\text{m}^2$. Manja jedinica od vebera je maksvel (Mx) pri čemu je $\text{Wb}=108\text{ Mx}$. Služeći se analogijom teslom, lako je zaključiti da je $\text{Mx}=\text{Gs}\cdot\text{cm}^2$.

Danas se snaga magnetnerezonantnih aparata izražava u jedinicama tesla (T), pa tako postoje magnetnerezonantni aparati snage od 0,5T, 1,0T, 1,5T i dr.

Fantastična četvorka - Mihajlo Idvorski Pupin i X-zraci

Na proučavanju prirode X-zraka radio je i Mihajlo Idvorski Pupin (9. oktobar 1854. godine, Idvor, Austrougarska carevina – 12. mart 1935. godine, Njujork, USA; slika 6).¹²⁻¹⁵

Mihajlo Idvorski Pupin je februara 1896. godine, odmah posle otkrića X-zraka počeo svoj istraživački rad na X-zracima, X-fluoroskopiji i skraćenju ekspozicije. U sklopu ovih istraživanja Pupin je otkrio sekundarne X-zrake, nazavši ih „H-zracima“. Po njihovom otkriću Pupin je obavestio Akademiju nauka (6. april 1896).

Otkriveni sekundarni X-zraci našli su veliku primenu u medicini i atomskoj fizici. Primena sekundarnih X-zraka zasniva se na činjenici da svaki hemijski element ozračen X-zracima reflektuje elektromagnetne talase određene talasne dužine, karakterističnog spektra, koji odgovara samo tom hemijskom elementu. Danas, ovo Pupinovo otkriće nalazi ogromnu primenu u vavionskim istraživanjima, ali i u rendgenologiji. Naime, folije koje danas koristimo pri rendgenografisanju emituju svetlost određene talasne dužine, tj. svetlost određene boje na koju je rendgenski film osjetljiv. Ovim se postiže prenos latentne rendgenske slike u vidu svetlosti iz folija na rendgenski film, čime ona postaje vidljiva.¹⁰⁻¹³



Slika 6.

Mihajlo Idvorski Pupin uspeo je tokom prosvetljavanja tela bolesnika X-zracima da skrati vreme ekspozicije, nazvavši ga „pronalažak brzog snimanja pomoću X-zraka“. Do ovog otkrića Pupin je došao tako što je postavio fotografsku ploču iza fluorescentnog zastora, čime je smanjio vreme ekspozicije sa jednog sata na nekoliko sekundi.

U autobiografiji „Sa pašnjaka do naučenjaka“ Pupin iznosi detalje o svom doprinisu razvoju radiologije, tada nove grane medicine, u poglavljju „Moj pronalažak brzog snimanja pomoću X-zraka“. U njemu Pupin kaže: „7. febru-

ara 1896. godine slavni hirurg dr Bul poslao mi je jednog bolesnika sa blizu sto malih sačmi u sači. Njegovi i moji prijatelji umoliše me da pomoću X-zraka izradim snimak šake, kako bi dr Bul bio u stanju da nađe mnogobrojne sačme i povadi ih. Prvi pokušaji nisu uspeli, jer je bolesnik bio isuviše slab da izdrži skoro čitav sat vremena potrebnog za ovo snimanje. Moj dobri prijatelj Tomas Edison poslao mi je nekoliko izvanrednih dobrih fluorescentnih kartona (ekrana), te smo pomoću njihove fluorescentne svetlosti mogli i ja i bolesnik videti mnogobrojne male sačme. Već na prvi pogled jasno je bilo da je kombinacija fluorescentnog kartona i očiju mnogo osetljivija od foto ploče. Zato pokušah da kombinujem Edisinov fluorescentni karton sa foto pločom. Fluorescentni karton stavio sam na foto ploču, a na karton ruku bolesnika. Tako su X-zraci prvo delovali na ekran, a ekran pomoću svoje fluorescencije delovao je na foto ploču. To je ispalo mnogo bolje nego što sam očekivao. Sa ekspozicijom od nekoliko sekundi dobili smo krasan snimak. Na fotografskoj ploči pokazaše se mnogobrojne loptice, kao da ih je neko nacrtao perom i mastilom“.¹⁵



Slika 7.

Dakle, ovaj Pupinov pronalazak „brzog snimanja pomoću X-zraka“, koji je skratio vreme

eksponacije sa jednog sata na nekoliko sekundi, bio je koliko genijalan, toliko i jednostavan. Ovo originalno Pupinovo otkriće danas je u širokoj primeni. Pupin je do pronašla „brzog snimanja pomoću X-zraka“ došao 40 dana nakon što je Rendgen otkrio X-zrake. Ovo otkriće Pupin nije patentirano.

Rendgenogram šake koji je 7. februara 1896. dodine Pupin načinio kod bolesnika kojeg mu je poslao dr Bul, uzima se za datum prvog načinjenog rendgenograma u USA (slika 7). Ujedno, to je i datum kada je u SAD učinjena prva hirurška intervencija uz pomoć rendgenograma. Zato se Mihajlo Idvorski Pupin smatra ocem američke radiologije.¹²

Fantastična četvorka – Marija Sklodovska Kiri i mobilna sala sa X-zracima

Marija Sklodovska Kiri (poljski: Maria Skłodowska-Curie; 7. novembar 1867. godine Varšava, Poljska – 4. jul 1934. godine, Salanš, Francuska; slika 8) je za vreme Prvog svetskog rata radila na stvaranju mobilne sale sa X-zracima (slika 9).¹⁶⁻¹⁸ Savez francuskih žena obezbeđio je materijalna sredstva za stvaranje jedne ovakve mobilne sale sa X-zracima. Tako su 1914. godine nastala prva pokretna "radiološka kola", kasnije nazvana "mali Kiri". Marija Sklodovska Kiri je svetu pokazala kako da se u automobil instalira rendgen aparat i kako da se dinamo, koji pokreće automobil, iskoristi za proizvodnju električne struje za rad rendgen aparata.

Na molbu Marije Kiri mnoge bogate francuskinje su za vreme I svetskog rata, za odbranu Francuske i spas francuskih vojnika, poklonile automobile kako bi se u njih ugradio rendgen aparat. U ovoj akciji, Marija Kiri je opremila 20 kola sa pokretnom rendgenološkom laboratorijom i obučila 150 lica da na njima radi. Od dvadeset kola, zadržala je jedna za ličnu upotrebu, kako bi mogla da stigne u zonu ratnog dejstva i da obući i osposobi medicinsko osoblje da na njima radi, tj. da rendgengrafišu povređene vojnike u vanbolničkim uslovima.



Slika 8.

Ovim genijalnim radom Marija Skłodovksa Kiri omogućila je da se ranjenicima na lini fronta, na osnovu rendgenskih snimaka dijagnostikuju povrede, da se odredi prisustvo i lokalizacija zaostalih delova granata u telu, kao i da se dijagnostikuju prelomi kostiju i dr. Ovim radom Marija Kiri u medicinu uvodi nešto sasvim novo – mobilnu radiološku dijagnostiku i ratnu radiologiju.^{17,18}



Slika 9.

Danas, moge vojske sveta imaju savremenu mobilnu radiološku službu. Tako, na primer, vojska bivšeg SSSR-a imala je kamione u kojima su bili ugrađeni rendgen aparati sa fotolabotrijom, koji su se pravili kod nas u Elektronskoj industriji u Nišu. Danas, čuveni proizvođači rendgen aparata proizvode i ugrađuju u ka-

mione sa prikolicama standardne rendgen aparate, CT aparat, MR aparat (slika 10), sa ili bez eho-aparata, čineći ih na taj način mobilnim i dostupnim svim sredinama, u svim vremenskim uslovima, u ratnim ili mirnodopskim uslovima života. Pa, zar autobusi sa fluorografskim aparatom koji su se koristili za pregled stanovništva u prevenciji od tuberkuloze pluća nije ono što je zamislila, stvorila i u praksi primenila Marija Skłodowska Kiri.¹⁶⁻¹⁸



Slika 10.

Zaključak

X-zraci (rendgenski zraci) su elektromagnetični talasi, koji se ubrajaju se u ionizujuća zračenja, talasne dužine su od 0,01-10 nm, koji se u spektru elektromagnetskog zračenja nalaze se između ultraljubičastog i gama (γ) zračenja. Otkorio ih pre 120 godina (8. novembar 1895. godine) Vilhelm Konrad Rentgen (1845-1923). Njihovu prirodu su izučavali Nikola Tesla (1856-1943), Mihajlo Idvorski Pupin (1854-1935) i Marija Skłodowska Kiri (1867-1934). Ova fantastična četvorka Vilhelm Conrad Röntgen, Nikola Tesla, Mihajlo Idvorski Pupin i Marija Skłodowska Kiri postavila je temelj nove grane medicine – radiologije.

Literatura

1. Вилхелм Конрад Рендген <http://sr.wikipedia.org/sr>
2. Wilhelm Conrad Röntgen: Über eine neue Art von Strahlen. In: Sitzungsberichte der Würzburger Physik.-Medic.-Gesellschaft. 1898.
3. Babić RR: Nikola Tesla i x-zraci. Acta Medica Medianae; 2004: 43(4): 81–82.
4. Babić RR: Nikola tesla i osnove rendgenografiranja. Acta Medica Medianae 2005;44(1): 85-87.
5. Babić RR: Nikola tesla o štetnom dejstvu x-zraka. Acta Medica Medianae 2005;44 (3): 67 – 69.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

jun-septembar/2019.

Vol. 17 - Broj 3

6. Babić RR : Tesla o x-zracima. Vojnosanitetski pregled. 2006 : 63(11) : 979-982.
7. Marinčić A. Nikola Tesla – članci. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 1995.
8. Matić M. Teslino proročanstvo. Beograd: No limit books–Bata; 2001.
9. Dimić G, Ilić D, Tomić J. Fizika. Beograd. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva. 1975.
10. Babić RR, Babić S, Marjanović A, Pavlović MD, Pavlović M, Stanković-Babić G: Magnetna rezonanca. Materia Medica 2014; 30 (2):1121-1130.
11. Babić RR, Babić S, Marjanović A: Osnovi magnetne rezonance. Apollinem medicum et aesculapium 2014; 12 (1): 45-51.
12. Babić RR: Michael Idvorsky Pupin founder of American radiology. Acta Medica Medianae 2005; 44(4): 89–91.
13. Babić RR: Povodom 155. Godina od rođenja Mihajla Idvorskog Pupina. Vojnosanit Pregl 2009; 66(5): 407–410.
14. Bubnjević S. Boys in Idvor. Mladi fizičar 2004; 96: 20–3.
15. Čikarić S. X-rays in Belgrade. RAK 2006; 61: 26–32.
16. Babić RR: Sedamdeset godina od smrti Marije Sklodovski Kiri. Acta Medica Medianae. 2004; 3: 85–86.
17. Babić RR, Stanković-Babić G: Marija Sklodovska Kiri (1867-1934) - doprinos razvoju ratne radiologije Acta Medica Medianae 2009, Vol.48(4)
18. Babić RR, Stanković-Babić G: Marija Sklodovska Kiri (1867-1934) – doprinos razvoju radiologije. Med Pregl 2011; LXIV (3-4): 229-233.

AKTIVNOSTI PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU ZA 2019. GODINU

Stručni skupovi i predavanja

21. marta 2019. godine, Leskovac

Nacionalni seminar kategorije 2

Tema:

Aktuelne nefrološke teme

Predavači:

- mr sci. med. dr Slobodan Davinić,
- mr sci. med. Dr Stevan Glogovac,
- dr Miodrag Sokolović,
- prim. dr Miomir Prokopović

20. maja 2019. godine, Leskovac

Stručni skup 1. kategorije

Tema:

Nesanica - terapijske mogućnosti

Predavač:

- sci. med. dr Tatjana Jovanović

19. novembra 2019. godine, Leskovac

Stručni skup 1. kategorije

Tema:

Prevencija kardiovaskularnih bolesti (Šta je novo u prevenciji KVB danas?)

Predavači:

- sci. med. dr Aleksandar Stanković,
- sci. med. dr Gabrijela Stojković

29. novembra 2019. godine, Leskovac

Stručni skup 1. kategorije

Tema:

Uloga D-dimera u dijagnostici venske tromboembolije

Predavač:

- dr Mirjana Kovač

23. novembra 2019. godine, Leskovac

Dečje odeljenje

Stručni skup 1. kategorije

Tema:

Aktuelna pitanja u pedijatriji V

Predavači:

- prof. dr Silvija Sajić,
- prof. dr Jelena Vojinović,
- prof. dr Andelka Stojković

13. septembra 2019. godine, Niš

Udruženje za kardioneftrologiju Srbije

Kategorija 1. Nacionalni seminar

Tema:

Savremeni aspekti etiopatogeneze, dijagnoze i liječenja rezistentne arterijske hipertenzije

Predavači:

- prof. dr Sonja Radenković,
- doc. dr Dijana Stojanović,
- prof. dr Goran Koračević

27-28. 6. 2019.

Neakreditovano predavanje

Tema:

Laparoskopska operacija debelog creva i rektuma

Predavač:

- prof. dr Amjad Parvaiz

**EDUKACIONI CENTAR
OPŠTE BOLNICE LESKOVAC**

1. novembra 2019. godine, Leskovac

Centar za edukaciju, odeljenje za anesteziologiju i reanimatologiju

Nacionalni seminar 1. kategorije

Tema:

Značaj regionalne anestezije i analgezije u ortopediji i akušerstvu

Predavači:

- dr. Oleg Turkot,
- dr. Neti Sadana,
- dr. Atanas Sivevski,
- dr. Denis Odobašić,
- dr. Vladimir Milić ,
- dr Ivan Veličković,
- dr Borislava Pujić,
- dr Radomir Mitić,
- dr Nada Pejčić

20. juna 2019 godine, Leskovac

Odeljenje interne medicine

Stručni skup 1. klase

Naučne i stručne aktivnosti naših lekara van Opšte bolnice Leskovac

5.-7. aprila 2019. godine, Beograd

4. Beogradski anestezija forum

Tema:

Quadratus lumborum blok nakon abdominalne hirurgije

Predavači po pozivu

- dr Mitić Radomir,
- dr Pejčić Nada.

Tema:

Quadratus lumborum blok kod pedijatrijskih pacijenata

Predavači:

- dr Pejčić Nada,
- dr Mitić Radomir,
- dr Velickovic Ivan.

Tema:

Savremena prevencija tromboembolijskih komplikacija kod pacijenata sa atrijskom fibrilacijom

Predavač:

- dr Dinka Despotović

14. jun 2019. godine, Leskovac

Stručni skup interne medicine, 1. kategorija

Tema:

Mehaničke komplikacije u akutnom infarktu miokarda - podaci iz literature i izvještaj slučaja

Predavač:

- mr sci. med. dr Suzana Milutinović,
- dr Miodrag Miladinović

22. maja. 2019. godine, Dom zdravlja Vranje i 30. maja 2019. godine, Leskovac

Tema:

Lečenje srterijske hipertenzije – juče, danas, sutra

Predavač:

- dr Miodrag Miladinović

1.-5. maja 2019. godine, Feniks, Arizona, SAD

51. Sastanak Društva anestezijologa, akušera i perinatologa - SOAP 51st Annual Meeting

Poster prezentacija:

The Influence of an International Teaching Visit on the Use of the Quadratus Lumborum Block after Cesarean Delivery in Serbia.

- Pejčić N, Mitić R, Akerman M, Pujić B, Kendrišić M, Velickovic I.

24.-25. maja 2019. godine, Novi Sad

9. Internacionalna škola akušerske anestezije

Tema:

Erector Spinae Plane Block.

Predavač po pozivu:

- dr Pejčić Nada.

Tema:

Ultrazvučna radionica – Erector Spinae Plane Block.

Predavač po pozivu

- dr Pejčić Nada.

Tema:

Ultrazvučna radionica – Pektoralni blokovi.

Predavač po pozivu:

- dr Mitić Radomir.

1-3. juna 2019. godine, Beč, Austrija

Sastanak Evropskog udruženja anestezijologa

- Euroanaesthesia 2019.

Poster prezentacija:

The Influence of an International Teaching Visit on the Use of Quadratus Lumborum Block in Leskovac General Hospital, Serbia.

- Pejčić N, Mitić R, Akerman M, Pujić B, Kendrišić M, Velickovic I.

30. avgusta 2019. godine, Leskovac

4. Škola regionalne anestezije.

Sastanak Sekcije za anestezijologiju, intenzivnu terapiju i terapiju bola Srpskog lekarskog društva.

Tema:

Interfascijalni blokovi.

Predavač:

- dr Mitić Radomir.

Tema:

Aduktor kanal blok i IPACK blok kao deo postoperativne terapije bola nakon ugradnje totalne proteze kolena.

Predavač:

- Pejčić Nada.

Radionica:

Ultrazvučno vođena regionalna anestezija – blokovi ruke, noge i trupa.

Predavači:

- dr Mitić Radomir;

- dr Kendrišić M,

- dr Pejčić Nada.

18.-21. septembra 2019. godine, Banja Luka, Republika Srpska, Bosna i Hercegovina

3. Internacionalni Kongres anestezije, intenzivne medicine i medicine bola

Tema:

Interfascijalni blokovi.

Predavač po pozivu:

- dr Pejčić Nada.

Radionica:

Ultrazvučno vođena regionalna anestezija

– Interfascijalni blokovi.

Predavač po pozivu:

- dr Pejčić Nada.

Radionica u operacionoj sali:

Ultrazvučno vođena regionalna anestezija

– Interfascijalni blokovi.

Predavač po pozivu:

- dr Pejčić Nada.

Tema:

Erector spinae plane blok – iskustva Opšte bolnice Leskovac

Predavači:

- dr Mitić Radomir;

- dr Pejčić Nada,

- dr Velickovic Ivan.

24.-27. oktobra 2019. godine, Ohrid, Severna Makedonija

VI Macedonian Congress of Anesthesiology, Reanimation, and Intensive Care with International Participation,

Poster prezentacija:

Quadratus Lumborum Block in Pediatric Patients in Leskovac General Hospital, Serbia – Two Year Experience.

- Pejčić N, Mitić R, Akerman M, Velickovic I.

Poster prezentacija:

Erector Spinae Plane Block for Postoperative Analgesia Following Hip Arthroplasty – The Leskovac General Hospital Experience.

- Mitić R, Pejčić N, Velickovic I.

1. novembra 2019. godine, Leskovac
Regionalna anestezija i akušerska analgezija.

Tema:

Kontinuirani periferni blokovi.

Predavač:

- dr Mitić Radomir.

Tema:

Interfascijalni blokovi.

Predavač:

- dr Pejčić Nada.

Radionica:

Ultrazvučno vodena regionalna anestezija – blokovi ruke, noge i trupa.

Predavač:

- dr Turkot Oleg,
- dr Mitić Radomir,
- dr Pejčić Nada.

13.-17. decembra 2019. godine, Njujork,
SAD

Poster prezentacija:

The Influence of Kybele Program on Regional Anesthesia Use in Leskovac General Hospital, Serbia.

- Mitić R, Pejčić N, Akerman M, Velickovic I.

Naučna izložba:

Global Anesthesia (Kybele) Program in Bosnia, Macedonia, and Serbia.

- Velickovic I, Iljazagić F, Mitić R, Sivevski A, Keser S, Pejčić N, Odobašić D, Owen M.

5. Kongres nefrologa Srbije - Beograd

Tema:

Prikaz centra za peritoneumsku dijalizu - Leskovac

Predavači:

- dr Miodrag Sokolović,
- dr Miomir Prokopović,
- dr Slobodan Davinić,
- dr Slađana Stanković,
- dr Stojan Stojanović,
- dr Stevan Glogovac

Poster prezentacija:

Lečenje anemije kod bolesnika sa transplantiranim bubregom – prikaz slučaja

- dr Miodrag Sokolović, dr Miomir Prokopović, dr Slobodan Davinić, dr Slađana Stanković, dr Stojan Stojanović, dr Stevan Glogovac

17.- 20. oktobra 2019. godine, Zlatibor

XXII Kongres udruženja kardiologa Srbije sa međunarodnim učešćem

Tema:

Prikaz slučaja br. 4. Forum žena u kardiologiji - interventna kardiologija.

Predavač:

- dr Stojković Gabriela.

Poster prezentacije:

Prikaz slučaja pacijentkinje sa akutnim infarktom miokarda i rupturom interventrikularnog septuma.

- Cvetanović Goran, Dimitrijević N, Milutinović S, Stanković A, Dimitrijević M.

Prikaz slučaja pacijenta sa akutnim infarktom miokarda i miksom leve pretkomore.

- Dimitrijević Nebojša, Cvetanović G, Milutinović S, Stanković A, Dimitrijević M.

Prikaz slučaja pacijenta sa akutnim infarktom miokarda i komplikacijama u toku perkutane intervencije.

- Stanković Aleksandar, Cvetanović G, Dimitrijević N, Milutinović S, Stojković G, Stojiljković G.

Prikaz slučaja onkološkog bolesnika sa recidivantnom plućnom trombo-embolijom.

- Cvetanović Goran, Dimitrijević N, Milutinović S, Stanković A, Božić O, Dimitrijević M.

Prikaz slučaja pacijenta sa disekantnom aneurizmom aorte.

- Milutinović Suzana, Cvetanović G, Dimitrijević N, Stanković A, Dimitrijević M.

Prikaz slučaja pacijentkinje posle dve komplikovane aortne intervencije.

- Mladenović-Marković G, Mihajlović M.

23. i 24. marta 2019. godine, Klinički centar Srbije, Beograd.

Predavanje po pozivu na Školi za mlade gastroenterhepatologe Udruženja gastroenterologa Srbije

Tema:

Greške u kliničkom radu i kako ih izbeći

Predavač:

- prim. dr sci med Saša Grgov

24. i 25. maja 2019. godine, Zlatibor

Predavanje po pozivu na Kongresu saveza zdravstvenih radnika na Zlatiboru

Tema:

Značaj interventne i dijagnostičke endoskopije u gastroenterologiji

Predavač:

- prim. dr sci med Saša Grgov

28. maja 2019. godine, Kragujevac

Predavanje na Gastroenterološkoj sekciji SLD u Kragujevcu

Predavač:

- prim. dr sci med Saša Grgov

7-9. novembra 2019. godine, Beograd

Predavanje po pozivu na IV Kongresu gastroenterologa Srbije sa međunarodnim učešćem u Beogradu

Tema:

Helicobacter pylori eradikacija u rastućoj rezistenciji na antibiotike

Predavač:

- prim. dr sci med Saša Grgov

3. decembra 2019. godine, Niš

Predavanje po pozivu

Tema:

Mezym forte u terapiji egzokrine pankreanske insuficijencije

Predavač:

- prim. dr sci med Saša Grgov

16. maja 2019. godine

24th European Hematology Association Congress.

Poster prezentacija:

Monitoring of biochemical parameters and thromboembolic complications in patients with Philadelphia negative myeloproliferative neoplasms.

- Evica Simonovic, V. Colic.

2019. godina, Zlatibor

XIX Kongres udruženja internista Srbije

Poster prezentacija:

Praćenje komplikacija kod pacijenata sa limfoproliferativnim neoplasmama

- Evica Simonović, V.Colić.

2019. godine, Niš

IV Kongres hematologa Srbije

Poster prezentacija:

Praćenje komplikacija kod pacijenata sa multiplim mijelomom.

- Evica Simonović, V. Colic.

IN MEMORIAM**Dr TOMISLAV STOJIČIĆ**

(1934. - 2019.)

Prim. dr Tomislav Stojičić je rođen 17. jula 1934. godine u Velesu, u svešteničkoj porodici. U Leskovcu je završio Gimnaziju, a Medicinski fakultet u Beogradu 1963. godine. Po završetku kursa iz eksfolijativne citologije 1965. godine postaje prvi stalni lekar Onkološkog dispanzera u Leskovcu. Godine 1967. započinje specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva, koju obavlja kod prim. dr Oskara Kiša, a operativnu hirurgiju uči od prim. dr V. Teokarevića, prim. dr D. Gavrilovića i prim. dr M. Pavlovića. Završni deo specijalizacije u trajanju od šest meseci obavio je u GAK Narodni Front u Beogradu, kod Prof. dr Dragomira Mladenovića. Specijalistički ispit položio je 27. maja 1971. godine. Kao specijalista nastavio je rad na ginekološko-akušerskom odeljenju Leskovačke bolnice. Bio je vrstan operator i obavljao je operacije iz najvišeg domena ginekološke hirurgije: radikalnu histerektomiju po Wertheim-Meigsu, vulvektomije, korekcije poremećaja statike urogenitalnih organa, kao i operativne procedure i intervencije iz oblasti akušerstva.

Bio je šef odseka ginekologije i načelnik ginekološko akušerske službe u periodu od 1984-1985. godine i od novembra 1990. godine do odlaska u penziju 1999. godine. Obučavao je brojne lekare na specijalizaciji iz ginekologije i akušestva, kao i druge specijalizante koji su u programu imali predviđen staž na ginekološkom odeljenju. Bio je mentor iz ginekologije i akušerstva na fakultetima u Beogradu i Nišu. Zvanje primarijusa dobio je 1982. godine.

Objavio je preko 40 stručnih radova. U tri mandata bio je član Predsedništva Podružnice SLD i predsednik od 1992. do 1996. godine. Bio je član Komisije za dodelu zvanja primarijus i član uredništva Podružnice "Appolinem medicum et Aesculapium". U više mandata bio je član Predsedništva Ginekološko akušerske sekcije Srpskog lekarskog društva, Predsedništva sekcije za sterilitet i fertilitet, kao i sekcije za citologiju. Jedan je od inicijatora pisanja istorije zdravstvene službe i član Upravnog odbora Naučnog društva za istoriju zdravstvene kulture Srbije. Organizator je drugog sastanka sekcije ginekologa i akušera Republike Srbije I Republike Makedonije. Za doprinos u radu podružnice i GAS dobitnik je više priznanja: diplome (1973. i 1993.), plakete (1986.), povelje (1989), povelje Udruženja ginekologa i opstetričara Jugoslavije (1977.), povelje SLD povodom 50 godina od osnivanja Podružnice u Leskovcu (1997.), medalje dr Nikola Hadži Nikolić (1998.).

Pod njegovim rukovodstvom ginekološko akušersko odeljenje dobilo je po drugi put Medalju dr Nikola Hadži Nikolić 1995. godine.

Posle kraće bolesti preminuo je 5. januara 2019. godine u Leskovcu. Iza sebe je ostavio suprugu Slovku, sina Doc.dr sci. med. prim. Milana, specijalistu plastične i rekonstruktivne hirurgije u KCS, čerku dr Jelenu i troje unučadi.

Dr DUŠAN CVETKOVIĆ

(1957. - 2019.)

Doktor Dušan Cvetković rođen je 15. otkobra 1957. godine. Osnovnu i srednju školu završio u Grdelici, Studije na medicinskom fakultetu u Nišu upisao 1976. i isti završava 1982. godine.

Septembra 1982. godine zasniva stalni radni odnos u Domu Zdravlja Grdelica. Nakon završetka specijalizacije radi kao šef Dispanzera medicine rada u Grdelici. Do marta 2006. godine obavlja poslove upravnika u Domu Zdravlja Grdelici, nakon toga radi kao izabrani lekar na Odelenju za zdravstvenu zaštitu odraslog stanovništva.

Ostaće upamćen kao izuzetno savesna i odgovorna osoba. Svojom stručnošću i zalaganjem, kao čovek i lekar cenjen u svim krugovima, stekao je ogromno poštovanje svojih saradnika i svojih pacijenata.

Doktor Dušan Cvetković, specijalista medicine rada, tragično je preminuo 14. maja 2019. godine, sahranjen je na lokalkom groblju u Grdelici.

Dr PETROVIĆ BORIVOJE

(1948. - 2019.)

Doktor Petrović Borivoje, specijalista neuropsihijatrije, rođen je 14. januara 1948. godine u Gornjem Sinkovcu. Osnovnu školu je završio u Turekovcu, a Gimnaziju u Leskovcu. Potom, 1969. godine upisuje Medicinski fakultet u Skoplju, diplomirao je 1978. godine.

Po odsluženju vojnog roka zaposlio se 1979. godine. Posle dve godine provedene u službi, odlazi na specijalizaciju u Beograd. Specijalizirao je 1985. godine i kao specijalista neuropsihijatar radi u Opštoj bolnici Leskovac, gde je dugo godina bio šef Odseka neurologije pri Neuropsihijatrijskoj službi.

Neuropsihijatrijska služba se 2007. godine deli na dve zasebne jedinice: Službu psihijatrije i Službu Neurologije. Dr Borivoje Petrović postaje šef odseka Neurologije.

Nakon penzionisanja ostaje i dalje radno aktivan u DZ „DCM“ do svoje smrti.

Preminuo je 15. juna 2019. godine, a sahranjen je na Svetolijskom groblju u Leskovcu.

Dr JOVAN KOSTIĆ

(1959. - 2019.)

Doktor Jovan Kostić, specijalista kliničke biohemije, rođen je 19. avgusta 1959. godine u Leskovcu, Osnovnu školi i srednju Medicinsku školu završio je u Leskovcu. Potom je upisao Medicinski fakultet u Nišu i završio 1986. godine.

Nakon studija započinje svoju radnu karijeru u Medicinskim centru Leskovac. Radio je kao lekar opšte medicine u Zdravstvenoj ambulanti Bogojevce, Lakošnica, u Službi za kućno lečenje.

Upisuje specijalističke studije 2005. godine na Medicinskom fakultetu u Nišu. Polaže specijalistički ispit iz kliničke biohemije u stiče zvanje specijaliste kliničke biohemije 2019. godine. Obavlja poslove šefa Odseka za biohemiju Odelenja laboratorijske dijagnostike Doma Zdravlja Leskovac. Jedno vreme radi i u nastavi kao predavač medicinske biohemije u srednjoj Medicinskoj školi u Leskovcu.

Bio je jedan od osnivača podružnice Sindikata lekara i farmaceuta - SLFS u Leskovcu i njegov predsednik od osnivanja. Bio je član predsedništva SLFS i predsedavajući predsedništva SLFS 2006. godine. Posle toga je izabran za potpredsednika SLFS za pravnu i radnu regulativu do 2009. godine. Nakon toga je bio član glavnog odbora.

Bio je član Biohemijske komore, član Lekarske komore i njen delegat do 2018. godine.

Doktor Jovan Kostić je bio uzoran suprug i otac dva odrasla sina.

Preminuo je 30. juna 2019. godine.

Dr NAJDAN MILIĆ

(1949. - 2019.)

U Vlasotincu je iznenada preminuo specijalista neuropsihijatrije u penziji Najden Milić (70), koji je čitav radni vek lečio Vlasotinčane i ostao upamćen kao veliki stručnjak i humanista. Rođen je u Grnčaru, a osnovnu školu, do koje je morao svaki dan da pešači, završio je u Ljuberađi. Školovanje je nastavio u Babušnici, a Medicinski fakultet je završio u Nišu. Završio je i Školu rezervnih vojnih oficira. Kao lekar opšte prakse sedamdesetih godina se zaposlio u Vlasotincu, a nakon 10 godina završio je i specijalizaciju u Specijalnoj bolnici u Gornjoj Toponici kod Niša. Nakon toga vratio se u Vlasotinec i bio je među prvim stručnjacima za akupunkturu. Vlasotinčani su ga smatrali za "čudotvorca", jer je "iglicama" uspevao da digne na noge i neke beznadežne slučajeve pogotovo posle moždanog udara ili povreda.

Pamtiće se njegov pristup prema pacijentima, imao je strpljenje da pažljivo sasluša, svaki pacijent mu je bio bitan, trudio se da dobije ispravnu dijagnozu i adekvatnu terapiju. Bio je uvek spremjan da pomogne i mlađim kolegama i podeli svoje znanje sa njima.

Bio je strastveni ribolovac, privržen otac Dejanu i Aleksandru i odan suprug Zagorki. Doktor Najden sahranjen je 27. jula na Vlasotinačkom groblju.

Dr DOBRIVOJE BUCA STOJANOVIĆ

(1965. - 2019.)

Doktor Dobrivoje Stojanović rođen je 16. juna 1965. godine u Leskovcu, gde je završio osnovno obrazovanje i srednju Medicinsku školu. Medicinski fakultet završava 1989. u Nišu, a specijalsitički ispit iz transfuziologije položio je 1997. godine u Beogradu. Od 1991. radi u Domu zdravlja u Grdelici kao lekar opšte medicine. Zvanje specijaliste transfuziologije stiče 1997. godine. Zvanje primarijusa stekao je 2014. godine.

Doktor Buca je bio dobar doktor i dobar čovek. Svojim radom unapredjivao je Službu i svoju profesiju. Velike medicinske izazove rešavao je sa sigurnošću i lakoćom velikog znalca svoje struke. Profesionalne kontakte koje je u životu ostvario bili su ujedno i prijateljski kontakti kojima je dr Buca davao poseban pečat svojom duhovitošću i lakoćom u komunikaciji.

Buca je bio voljeni suprug i požrtvovani otac četvoro dece, odani prijatelj, veliki humanista i sportista. Bio je 75 puta dobrovoljni davalac krvи. Učesnik je rata 1999. godine, gde je svojim angažovanjem kao doktor spasio živote velikom broju boraca.

Bio je aktivna član Podružnice srpskog lekarskog društva u Leskovcu i Sekcije za transfuziologiju. Takođe, bio je član je Predsedništva sekciјe za transfuziologiju. Radio je u Medicinskoj školi u Leskovcu 1990. i 1991. godine i od 2001. do trenutka kada zbog bolesti više nije mogao da obavlja posao. Aktivno je sarađivao i Crvenim krstom u Leskovcu.

Posle duge i teške bolesti u Leskovcu, 5. oktobra 2019. godine je preminuo doktor Dobrivoje Buca Stojanović, bivši načelnik Službe transfuzije leskovačke Opšte bolnice, sahranjen je na Svetiolijskom groblju u Leskovcu.

Dr DUŠAN KOLAK

(1941. - 2019.)

Doktor Dušan Kolak, specijalista neuropsihijatar, je rođen 13. avgusta 1941. godine u Leskovcu, gde je završio osnovnu školu i Gimnaziju. Medicinski fakultet u Beogradu završio je 1968. godine, a specijalizaciju neuropsihijatrije 1977. godine.

Od 1968. do 2006. godine radio je u Zdravstvenom centru Leskovac u perifernim ambulanta-ma. Po položenoj specijalizaciji radio je na Odeljenju neuropsihijatrije, gde je napredovao do šefa stručnog tima odeljenja, a zatim u Gerontološkom centru Leskovac, kao specijalista kon-sultant.

Dobitnik je mnogih pohvala i zahvalnica za svoj rad. Bio je mentor mnogim lekarima na speci-jalizaciji na odeljenju Neuropsihijatrije.

Kao lekar, sa činom kapetana prve klase, učestvovao je u odbrani zemlje na Kosovu i Metohiji 1999. godine.

Dugogodišnji je član Srpskog lekarskog društva i član Lekarske komore Srbije.

Preminuo je 4. novembra 2019. godine.

Dr VLASTIMIR PERIĆ

(1943. - 2019.)

Prim. dr Vlastimir Perić je rođen 1943. godine u Brešovcu. Osnovnu školu završio je u mestu rođenja, Gimnaziju u Leskovcu, a Medicinski fakultet u Nišu 1968. godine. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 1977. godine u Beogradu. Stručno usavrševanje nastavio je posle dve godine na Institutu za nuklearnu medicinu u Vinči, gde se usavršio u dijagnostici i primeni radio aktivnih izotopa u gastroenterologiji i primeni radioaktivnih izotopa u dijagnostici i terapiji štitne žlezde.

Bio je aktivan društveni radnik naročito u radu Podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu. Bio je sekretar Podružnice od 1982. do 1996. i predsednik od 1996. do 2001. godine. Bio je član Uredništva časopisa podružnice SLD "Apollinem Medicum et Aesculapium." Kao predsednik Podružnice organizovao je veliki broj stručnih sastanaka u Podružnici. Bio je predsednik Organizacionog odbora na proslavi povodom 50. godina od osnivanja Podružnice u Leskovcu. Aktivni učesnik sastanaka svoje sekcije. Objavio je preko 30 stručnih i naučnih rada. Predsednik je Opštinske organizacije Crvenog krsta u Leskovcu. Dobitnik je Diplome SLD (1992) i Povelje Podružnice SLD u Leskovcu 1997. povodom 50 godišnjice od osnivanja Podružnice. Primarijus je od 1997. godine.

Dr Vlastimir Vlasta Perić preminuo je u 76. godini života.

Dr ILIJA PEŠIĆ

(1970. - 2019.)

Lekar leskovačke Opšte bolnice Ilija Pešić, nakon duže i teške bolesti, izgubio je bitku sa životom u četrdesetdevetoj godini života.

Rođen je 16. januara 1970. godine u s. Kumarevo kod Leskovca. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Nišu 1995. godine. Potom dve godine radi u Domu zdravlja u Orašju, a na ORL dolazi u novembru 1999. godine. Specijalizaciju iz otorinolaringologije završio 2006. godine na Medicinskom fakultetu u Nišu.

Ovaj lekar specijalista ORL bio je omiljen među kolegama i pacijentima, strastveni lovac i borac za očuvanje prirode. U svojoj stručnoj karijeri ispoljavao je svoju stručnost, humanost, odgovornost i predanost profesiji sticanjem velikog poverenja i poštovanja svojih pacijenata. Njegove kritike su bile umesne, dobronamerne, uvek u „četri oka“ i u prijateljskoj atmosferi. Mladim kolegama je nesebično prenosio svoje znanje. Ostaće upamćen kao izuzetno savesna i odgovorna osoba. Svojom stručnošću i zalaganjem, kao čovek i lekar cenjen u svim krugovima, stekao je ogromno poštovanje svojih saradnika i svojih pacijenata.

U toku svog rada bio je aktivni član Srpskog lekarskog društva.

Ostaće upamćen kao kao izuzetno savesna i odgovorna osoba. Iza sebe je ostavio suprugu i troje dece.

Doktor Pešić je preminuo 11. decembra 2019. godine, a sahranjen je na lokalnom groblju u rodnom Kumarevu kraj Leskovca.

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, pretvodna saopštenja, prikaze slučajeva, metode lečenja i hirurških tehniki, radove iz eksperimentalne medicine, istorije medicine i zdravstva, revijske rade po pozivu, radove sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, pregledi stručne literaturu, pisma glavnom uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i abstracti 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 rezulta 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 tabulator 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 korišćenoj literaturi 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 pojmove iz strane literature treba da bude u duhu srpskog jezika. Sve strane reči ili sintagme, za koje postoji

odgovarajuće ime u našem jeziku zameniti tim nazivom. Za nazive lekova koristiti isključivo generička imena. Uređaji (aparati) se označavaju fabričkim nazivima, a ime i mesto proizvođača treba navesti u oblim zagradama. Ukoliko se u tekstu koriste oznake koje su spoj slova i brojeva, precizno napisati broj koji se javlja kao eksponent ili kao indeks (npr. 99Tc, 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, jednotorno na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Uvod: Sadrži cilj rada, jasno definisan problem koji se istražuje. Citirati reference iz relevantne oblasti, bez šireg prikaza radova i podataka sa zaključima 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 podrobno 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, poglavla 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 nавести 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 uvaženja teksta. Korišćene skraćenice u tabeli treba objasniti u legendi ispod tabele. Svaku tabelu odštampati na posebnom listu papira i dostaviti po jedan primerak uz svaku kopiju rada.

Skraćenice. Koristiti samo kada je neophodno i to za veoma dugačke nazive hemijskih jedinjenja, odnosno nazive koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba nавesti 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 zapremenu 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.

Propratno 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, imejmom ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u tri primerka i narezan na CD (snimljeni materijal treba da je identičan onom na papiru).

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

Radove slati na adresu:

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

LISTA ZA PROVERU

OPŠTA UPUTSTVA

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

PRVA STRANICA

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

SAŽETAK (100-250 reči)

Originalan rad:

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

Prikaz bolesnika:

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

Summary (100-250 words)

Original article:

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

Case report:

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

TEKST RADA

Originalan rad (do 5.000 reči):

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

Prikaz bolesnika (do 3.000 reči):

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

PRILOZI

Tabele (Word):

- Tabela 1.

Grafikoni (Excel, link u Word):

- Grafikon 1.

Slike (original, skenirano, 300 dpi)

- Slika 1.

Sheme (CorelDraw)

- Shema 1.

OSTALO

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

SLANJE RADA

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