

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

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



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. HIPO-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA ĆU OVI
ZAKLETVU I OVO PRIZIVANJE, PREMA SVOJIM
MOĆIMA I SVOM RASUĐIVANJU, U POTPUNOSTI
OČUVATI...

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

Glavni i odgovorni urednik:

Ninoslav Zlatanović

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)
Jovan Hadži-Dokić (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

Izdavač časopisa: Okružna podružnica SLD Leskovac

Za izdavača: Predsednik Okružne podružnice Srpskog lekarskog društva u
Leskovcu prim. dr Milan Petrović

ADRESA UREDNIŠTVA: Leskovac, Rade Končara 9

www.sld-leskovac.com

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

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

Kategorizacija časopisa: M53

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES

1. Refraktivna ambliopija dece predškolskog uzrasta

Refractory amblyopia of pre-school children

Vinka J. Repac, B. Stanimirov, Z. M. Vitković, M. M. Repac, E. B. Đukić

PREGLEDNI RADOVI REVIEW ARTICLES

7. Uloga vitamina D u prevenciji i tretmanu akutnih respiratornih infekcija virusnog porekla

The role of vitamin D in the prevention and treatment of acute respiratory infections of viral origin

Bojan Cvetković, D. Veličković, V. P. Petrović

13. Četvrta industrijska revolucija i medicina

Fourth industrial revolution and medicine

Strahinja Babić, A. Marjanović, N. Babić, G. Stanković-Babić, R. R. Babić

STRUČNI RADOVI PROFESSIONAL ARTICLES

23. Radiološko-klinički aspekti eponima urotrakta

Radiological and clinical aspects eponyms urinary tract

Rade R. Babić, G. Stanković-Babić, S. Babić, A. Marjanović, N. Babić

PRIKAZI SLUČAJEVA CASE REPORT

29. Möbiusov sindrom - okulofacialna pareza, prikaz slučaja

Möbius syndrome - occulofacial paresis, case report

Gordana Stanković-Babić, S. Babić, A. Marjanović, N. Babić

32. Sarkoidoza - značaj radioloških metoda pregleda, prikaz slučaja

Sarcoidosis - the importance of radiological examination methods, case report

Stefan Stankov, D. Stojanov, R. Babić

38. Syndroma Hoigné - nealergijska reakcija nakon primene penicilina, prikaz slučaja

Syndroma Hoigné - non-allergic reaction after penicillin application, case report

Dalibor Veličković, B. Cvetković, V. P. Petrović

INM

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

REFRAKTIVNA AMBLOPIJA DECE PREDŠKOLSKOG UZRASTA

**Vinka J. Repac¹, Branislava Stanimirov², Zoranka M. Vitković¹,
Marija M. Repac³, Elena B. Đukić⁴**

¹ Dom zdravlja Žitište,

² Dom zdravlja Novi Sad,

³ Prirodnomatematički fakultet Novi Sad - student,

⁴ Medicinski fakultet Beograd - student

SAŽETAK

Uvod. Ambliopija je najčešća patologija vida kod dece i vodeći uzrok monokularnog slepila. Definiše se kao smanjenje ili gubitak dela vidnih funkcija, a bez prisutne vidljive bolesti oka. Ako se ne prepozna ili se ne leči u ranom periodu razvoja života deteta, slabovidno oko neće nikada više moći povratiti dobar vid, može postati i funkcionalno slepo.

Cilj ovog istraživanja je da pokažemo kako krajnja vidna oština deteta predškolskog uzrasta zavisi od vremena otkrivanja refraktivne ambliopije, kao i visine refraktivne greške.

Materijal i metod rada. Urađeno je prospektivno istraživanje vidne oštine za 2010-2016. godinu dece od 2,5 do 6 godina, koje je obuhvatilo 136 dece sa refraktivnom greškom od 3-7 Dspf. Ispitivanje je urađeno uz prisustvo i pristanak roditelja.

Diskusija. Analizom dobijenih podataka vidimo da je korigovana vidna oština bolja kod dece od 2-4 godine, te da je refraktivna greška najčešće hipermetropna.

Zaključak. Sva bi deca u četvrtoj ili prvoj polovini pete godine trebala obaviti oftalmološki pregled koji se smatra zlatnim standardom u otkrivanju ambliopije i rizičnih faktora. Samo su dve bolesti predškolskog uzrasta koje prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji zadovoljavaju kriterijume za sprovođenje programa prevencije, opravdanog u medicinskom i ekonomskom smislu: slabovidnost (ambliopija) na prvom mestu i oštećenje sluha.

Ključne reči: ambliopija, prevencija, dete.

SUMMARY

Introduction. Amblyopia is the most common pathology of vision in children and the leading cause of monocular blindness. It is defined as a reduction or loss of a part of visible functions, and no visible eye disease is present. If it is not recognized or if it is not treated at an early stage in the development of a child's life, the weak eye will never be able to regain good vision and the eye can become functionally blind.

The aim of this study is to show that the final visual acuity of a pre-school age patient depends on the time of discovery of refractive amblyopia, as well as the height of the refractive error.

Materials and methods. A prospective visual acuity survey for 2010 -2016 was undertaken for children from 2 and up to 6 years of age, which included 136 children with a refractive error of 3-7 Dspf. The examination was done with the presence and consent of the parents.

Discussion. By analyzing the obtained data, we can see that the corrected visual acuity is better in children from 2-4 years old, and that the refractive error is most often hypermetropic.

Conclusion. All children, in the fourth or first half of the fifth year of life, should perform a complete ophthalmological examination which is considered to be the gold standard in the discovery of amblyopia and risk factors. There are only two diseases of pre-school age that meet the criteria for implementing a prevention program that is justified in the medical and economic sense according to the World Health Organization: first of all, weakness (or amblyopia) and hearing impairment.

Key words: amblyopia, prevention, child.

UVOD

Ambliopija je najčešća patologija vida kod dece i vodeći uzrok monokularnog slepila. Definiše se kao smanjenje ili gubitak dela vidnih funkcija bez prisutne vidljive bolesti oka. Ako

se ne prepozna ili se ne leči u ranom periodu razvoja života deteta, slabovidno oko neće nikada više moći povratiti dobar vid, može postati i funkcionalno slepo.

Pažljivim pregledom organa oka i ocenom vida pri redovnim sistematskim pregledima u ordinaciji primarne zdravstvene zaštite dece, pe-

Adresa autora: Prim. dr Vinka J. Repac, oftalmolog, Dom zdravlja Žitište.

E-mail: oko@dzzitiste.rs

dijatar može otkriti različite uzroke za razvoj ambliopije.

Lečenje ambliopije može biti uspešno, uz potpunu korekciju vidne oštine i dobru saradnju pacijenta, najdalje do šeste godine života. Zato je bitno njeno pravovremeno otkrivanje sa ciljem prevencije. Sva deca sa navršene četiri godine života trebala bi biti upućena na pregled vidne oštine oftalmologu.¹⁻⁴

Strabizam koji spontano ne nestane do trećeg meseca života i svaki kasnije nastali strabizam kod deteta, zahteva kompletan oftalmološki pregled kako bi se isključila organska patologija. Test pokrivanja (cover test) i otkrivanja (uncover test), uvek se sprovode zajedno.^{5,6}

CILJ

Cilj ovog istraživanja je da pokažemo kako krajnja vidna oština pacijenta predškolskog uzrasta zavisi od vremena otkrivanja refraktivne ambliopije, kao i visine refraktivne greške.

MATERIJAL I METOD RADA

U istraživanje je uključeno 136 pacijenata. Nisu uvršteni oni pacijenti koji imaju druge bitne promene koje utiču na razvoj vidne oštine (nistagmus, kongenitalna katarakta, ptoza gornjeg kapka, itd). Urađeno je prospektivno istraživanje za period 2010-2016. godina.

Oftalmološki pregled je podrazumevao: uzimanje heteroanamneze o očnim bolestima u porodici, Cover test /Uncover test, ispitivanje motiliteta, funkcija pupile, odnosno reakcija zenice na svetlost i akomodaciju, skijaskopija (nakon atropinizacije očiju u toku 5 dana), autorefrakto-keratometrija za decu stariju od 3 godine, oftalmoskopija, korišćenje vizuskopa radi utvrđivanja fiksacije (centralna, ekscentrična).

Ispitivanje vidne oštine kod dece uzrasta od dve i po do tri i po godine vrši se pomoću Löhlenove table, a uzrast od tri i po do četiri godine pa naviše ispitivanje vidne oštine se vrši pomoću Snellenovih tablica (E test), slika 2. Dobijeni podaci su prikazani tabelarno i grafički.

REZULTATI RADA

Ispitivanje je izvedeno u uslovima realne kliničke prakse. Lečenje je urađeno prema pravilima o korekciji refraktivne greške. Etički aspekt ispitivanja je obezbeđen anonimnošću ispitanika analizom podataka od strane istraživača. Roditeljima je dato objašnjenje o učešću u ispitivanju pri čemu su svi dali dobrovoljni pristanak. Oština vida je sposobnost oka da vidi odvojeno dve tačke pod određenim minimalnim uglom. Oština vida nije data samim činom rođenja, već je funkcija koja se do 6. ili 7. godine stalno razvija.⁵

Naše istraživanje obuhvata period od 2010. do 2016. godine, u kome je pregledano 136 dece. Od toga 84 (61.8%) devojčice i 52 (38.2%) dečaka. Tabelarno je prikazana zavisnost stepena ambliopije u odnosu na vreme početka lečenja (tabela 1) i visine refraktivne greške u odnosu na uzrast deteta (tabela 3).

Tabela 1. Zavisnost stepena refraktivne ambliopije od vremena početka lečenja

Broj pacijenata	Uzrast pacijenta kod prvog pregleda	Stepen ambliopije /vizus sa 6 godina
5	do 2 godine	0.4
8	do 2 godine	0.5
10	do 2 godine	0.3
11	2-3 godine	0.8
13	2-3 godine	0.7
6	2-3 godine	0.4
9	2-3 godine	0.2
21	3-4 godine	0.7
9	3-4 godine	0.6
5	3-4 godine	0.5
4	3-4 godine	0.4
4	3-4 godine	0.2
15	4-6 godina	0.5
7	4-6 godina	0.3
5	4-6 godina	0.2
4	4-6 godina	0.1

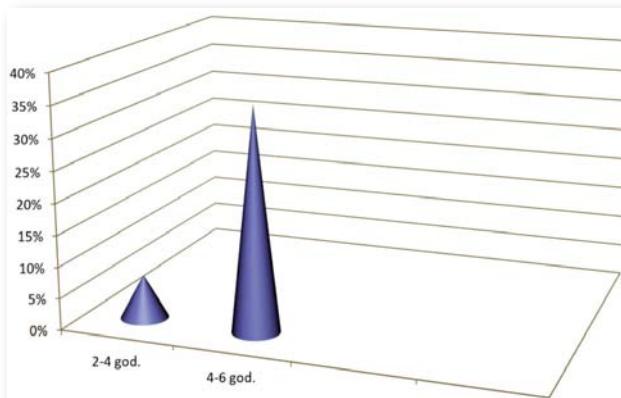
Kod starije dece vidna oština je bila manja što je refraktivna greška viša. Najbolji rezultati su postignuti kod manje dece gde je refraktivna greška korigovana ranije i po svim pravilima korekcije za taj uzrast.

Tabela 2. Oštrina vida desnog i levog oka u odnosu na ukupnom broju ispitanika

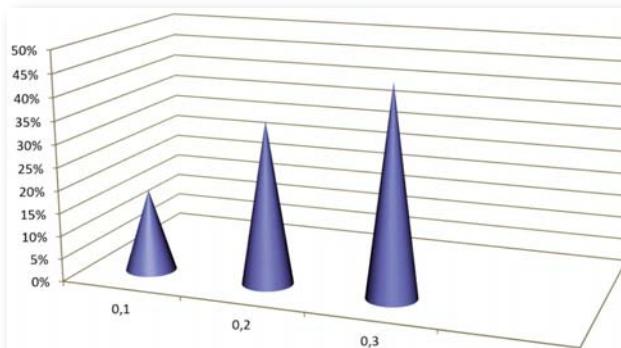
Vidna oštrina	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8
Desno oko	3	8	11	10	17	4	13	5
Levo oko	1	10	6	5	11	5	21	6

Tabela 3. Zavisnost stepena refraktivne ambliopije od visine refraktivne greške kod dece određenog uzrasta

Broj pacijenata	Skijaskopski nalaz ambliopnog oka na prvom pregledu	Stepen ambliopije/vizus sa 6 godina
Do 2 godine	+4.5Dspf	0.4
	+5.0DSph	0.5
	+6.5DSph	0.5
	+8.0Dspf	0.3
2-3 godine	+3.5Dspf	0.8
	+4.0DSph	0.8
	+5.5Dspf	0.7
	+7.0Dspf	0.4
3-4 godine	+3.5Dspf	0.7
	+5.0Dspf	0.5
	+6.0Dspf	0.4
	+7.0Dspf	0.2
4-6 godina	+3.5Dspf	0.5
	+6.0Dspf	0.3
	+6.5Dspf	0.2
6 godina	+7.0Dspf	0.1



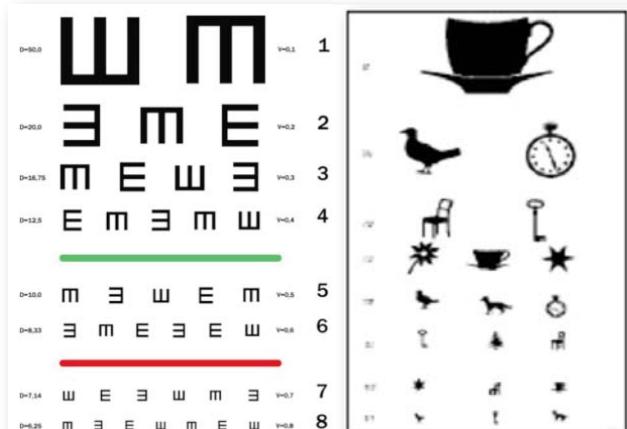
Grafikon 1. Anizometropija kao uzrok ambliopije



Grafikon 2. Korigovana vidna oštrina šestogodišnjaka sa anizometropijom



Slika 1. Lenjiri za skijaskopiju za objektivno određivanje vidne oštrine.



Slika 2. Slenellova i Löhlenova tabla za ispitivanje vidne oštine

U uzrastu od 2-4 godine sa vidnom oštrinom od 0.2 do 0.4 je bilo 23 dece (16,9%), a od 4 do 6 godina sa vidnom oštrinom od 0.1 do 0.5 bilo je 31 dete (23%).

Anizometropija je bila prisutna kod troje dece uzrasta 3-4 godine i 11 od 4-6 godina (grafikon 1), od ukupnog broja dece tog uzrasta je 7% četvorogodišnjaka i 35,5% šestogodišnjaka. Korigovana vidna oštrina se kretala od 0.1-0.3 (grafikon 2).

Nakon korekcije naočarima kod visoke anizometropije je došlo do poboljšanja vidne oštine, kao i do smanjenja anizeikonije kod svih ispitanika. Slabiju vidnu oštrinu na desnom oku

imaju 32 ispitanika (tabela 2), a 54 na oba oka (vidna oštrina ispod 0,5). Svim ispitanicima objektivna vidna oštrina je određena u atropinskoj skijaskopiji (slika 1). Najzastupljenija refraktivna greška je hipermetropija, pa su analizirane samo vidne oštine kod ove dece.

DISKUSIJA

Analizom dobijenih podataka, vidimo da je korigovana vidna oštrina bolja kod dece uzrasta 2-4 godine. Iz dobijenih skijaskopskih nalaza i vidne oštine, vidimo da su srednje i lake forme ambliopije prisutne kod dece između 4-6 godine, posebno su izražene kod dece sa anizometropijom.

Lečenje ambliopije zavisi od uzroka. Postoji li refraktivna greška, tada je potrebna korekcija naočarima ili kontaktnim sočivom. U našem uzorku izdvojena deca su nakon urađene atropinske skijaskopije imala češće hipermetropnu refraktivnu grešku koja je prikazana tabelarno (tabela 2).

Praćenjem vidne oštine kroz naredne godine uviđamo da su deca izdvojena u 3-4. godini života sa korekcijom +4.0Dsph do +7.0Dsph, a da istu nisu koristili, imala značajno smanjenje vidne oštine od 0.1-0.5 na optotipu po Snellenu.

U predškolskom uzrastu su imala ambliopiju jednog ili oba oka. Upravo zbog navedenog u desetak razvijenih zemalja rani skrining i lečenje ambliopije ustaljena su javno-zdravstvena politika.

Pedijatrijska anamneza koja se uzima na prvom sistematskom pregledu deteta uključuje i heteroanamnezu porodice povezanu s bolešću oka i otkrivanju raznih faktora za njihov razvoj kod deteta. Pozitivna porodična anamneza u smislu bolesti oka, refraktivne greške, retinoblastoma⁷⁻⁹ je bitna u daljem lečenju. U našem radu je česta udruženost refraktivne greške i strabizma.

Oko je organ koji prima svetlosne nadražaje, dok se stvarna slika sveta koji gledamo oblikuje u vidnom delu mozga. I oko, i vidni deo mozga,

po rođenju nastavljaju svoj razvoj. Uzrok razvijene ambliopije nije u oku, već u mozgu - u izostanku sazrevanja vidnog dela mozga zbog nedovoljne vidne stimulacije.¹⁰

Razvoj vidnog dela mozga u sedmoj godini života deteta gotovo je u celosti završen. Zato, ako se ambliopija ne leči u ranom periodu razvoja života deteta, slabovidno oko neće nikada više moći povratiti dobar vid. Oko može postati i funkcionalno slepo.⁵

Rizični uzroci za nastanak ambliopije su u više od 90% slučajeva izražene refraktivne greške i strabizam.^{9,11} Lečenje traje do postizanja za uzrast odgovarajuće vidne oštine.

Smatra se da je skrining testiranje vidne oštine četverogodišnjaka najpouzdaniji za otkrivanje ambliopije, s obzirom na to da se tim jednostavnim testom može otkriti i do 97% svih anomalija oka. Rano lečenje ambliopije među najisplativijim je postupcima ne samo u oftalmologiji, već u medicini uopšte. Ocena vidne oštine kod verbalne dece, što četvorogodišnjaci svakako jesu moguća je.^{12,13}

Anizometropija kod naših ispitanika u uzrastu od 4-6 godina (ukupan broj dece 31) je zastupljena sa 35,5%. Ovako visok procenat je iznenadujući, ali istovremeno se postavio zadatak da se skriningom obuhvati što veći broj dece. Anizometropnu ambliopiju karakteriše pre svega značajna razlika u refraktivnoj grešci dva oka. To rezultuje abnormalnom binokularnom saradjnjom zbog superponiranja fokusirane i nefokusirane slike ili zbog superponiranja velike i male slike (anizeikonija). Isto tako može da bude elemenata deprivacije vida ako jedno oko stalno prima zamagljenu sliku. To je često udruženo sa mikrostrabizmom, tako da može da koegzistira sa strabičnom ambliopijom. Troje šestogodišnjaka sa nekorigovanom visokom hipermetropijom, preko 6.0Dsph, je razvilo konvergentni strabizam sa vidnom oštinom od 0.1-0.3 na Snellenovoj tabli. Strabizam uslovljen refraktivnom greškom nije bio predmet naše analize.⁹

Zaključak

Ispitivanjem vidne oštrine otkriva se 97% očnih anomalija. Dobra vidna oštrina je krucijalna za pravilan fizički i psihički razvoj dece. Slabiji vid utiče na sposobnost vršenja svakodnevnih aktivnosti.

Lečenje poremećaja vida kao što su strabizam i diplopija ključni su faktori za binokularni vid (Zhang, 2007).

U četvrtoj ili prvoj polovini pete godine treba obaviti potpuni oftalmološki pregled koji se smatra zlatnim standardom u otkrivanju ambliopije i rizičnih faktora. Strabizam koji spontano ne nestane do trećeg meseca života i svaki kasnije nastali strabizam smatra se stanjem hitnosti i zahteva kompletan oftalmološki pregled kako bi se isključila organska patologija.

Samo su dve bolesti predškolskog uzrasta koje prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji zadovoljavaju kriterijume za sprovođenje programa prevencije opravdanog u medicinskom i ekonomskom smislu: slabovidnost, odnosno ambliopija, na prvom mestu i oštećenje sluha.^{13,14}

Literatura

1. Zlatanović, G., Veselinović, D., Jovanović, P.: Oftalmologija. Niš: Galaksija-Niš (2011)
2. Stankov D.: Strabizam i ambliopija, Beograd, 1995, 1 izdanje
3. Bolinovska S.: Hipermetropija kod djece predškolskog i školskog uzrasta. Med Pregled. 2007; LX (3-4): 115-121.
4. Jovanović M.: Refrakcija oka. U: Klinička oftalmologija. Kozomara R. Glas srpski, Banjaluka 2000; 371-385.
5. Defterdarević-Serdarević T.: Oftalmološka optika, refrakcija i refrakcione anomalije. U: Oftalmologija. Sefić M. TKP Šahinpašić, Sarajevo 1998; 89-103.
6. Cerovski B.: Refrakcija oka. U: Oftalmologija. Čupak K, Gabrić N, Cerovski B i suradnici. Nakladni zavod Globus, Zagreb 2004;1011-1125.
7. Repac V., Stanimirov B., Antić I., Lukić I.: Slabovidost kod dece i preventiva, Timočki medicinski dani, Zbornik sažetaka, 23-24 maj, Vol.38 (2013), Supplement 1; Zaječar,
8. Repac V., Vlatković Z., Stanimirov B., Antić I.: Refrakciona mana kao uzrok glavobolje dece školskog uzrasta,Timočki medicinski glasnik,Vol. 37(4),2012 Zaječar str.203-204 LXIV (1-2):73-76
9. Čadanović V., Bjelica D., Babović S., Bedov T. i sar.: Otkrivanje i lečenje slabovidosti kod dece, Med Pregl 2011 .
10. Guyton i Hill: Medicinska fiziologija, jedanaesto izdanje, Savremena administracija, Beograd, 2011
11. Parunović A., Cvetković D.: Korekcija refrakcione anomalija oka, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva Beograd 1995.
12. Dorn Lj.: Vid i vidna oštrina u male djece, Paediatr Croat 2004; 48 (Supl 1): 247-254
13. Grbović B., Dikić S.: Najčešći oblici poremećaja vida na ranom školskom uzrastu, Beogradska defektološka škola,1998(1): 57-64. 46.
14. Vučinić B., Stanimirović D., Andđelković-Eškirović: Socijalna interakcija dece sa oštećenjem vida:rizični i zaštitni faktori. Specijalna edukacija i rehabilitacija, 2012;(2):241-264.(2013)

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 18 - Broj 4

oktobar-decembar/2020.

PREGLEDNI RADOVI**ULOGA VITAMINA D U PREVENCICIJI I TRETMANU AKUTNIH RESPIRATORNIH INFEKCIJA VIRUSNOG POREKLA**Bojan Cvetković¹, Dalibor Veličković², Violeta P. Petrović³¹ Dom zdravlja, Brus, Srbija² Dom zdravlja, Žitorađa, Srbija³ Dom zdravlja, Vlasotince, Srbija**SAŽETAK**

Vitamin D je esencijalni mikronutrijent neophodan za intestinalnu resorciju minerala kao što su kalcijum, magnezijum i fosfor. Potencijalna uloga vitamina D u respiratornim infekcijama pretpostavljena je na osnovu istraživanja o njegovoj imunomodulatornoj ulozi. Činjenica da je vitamin D receptor nađen i u ćelijama imunosistema (makrofagi, dendritične ćelije, T- i B- limfociti) sugerise na učešće ovog vitamina u procesima odbrane organizma. Cilj ovog rada je sažimanje najnovijih informacija o potencijalnoj ulozi vitamina D u modulaciji imunskog odgovora na virusne infekcije respiratornog trakta, kao i pregled informacija o njegovoj potencijalnoj preventivnoj ulozi u respiratornim infekcijama. Suplementacija se pokazala korisnom kod pacijenata koji su kontinuirano uzimali vitamin D, kao i kod pacijenata sa većim deficitom ovog vitamina. Pretpostavljeno je da bi održavanje normalnih koncentracija vitamina D, doprinelo smanjenju incidencije akutnih virusnih infekcija respiratornog trakta, s obzirom na to da podaci ukazuju na stimulaciju urođenog imunskog odgovora. Potencijalni terapijski učinak ovog vitamina ogleda se u njegovoj antiinflamatornoj ulozi. Međutim, precizna uloga suplementacije u tretmanu akutnih respiratornih infekcija ostaje nejasna.

Ključne reči: vitamin D; akutne virusne infekcije; imunomodulatorna uloga vitamina D

SUMMARY

Vitamin D is an essential micronutrient necessary for intestinal resorption of minerals such as calcium, magnesium and phosphorus. Hypothesis of potential role of vitamin D in respiratory infections has been based on research on its immunomodulatory role. The fact that the vitamin D receptor is also found in the cells of the immune system (macrophages, dendritic cells, T- and B-lymphocytes) suggests the participation of this vitamin in the defense process of organism. Purpose of this study was to summarize the latest information on the potential role of vitamin D in the modulation of the immune response to viral infections of the respiratory tract, as well as to review information on its potential preventive role in respiratory infections. Supplementation has shown to be useful with patients who have taken vitamin D continuously, as well as with patients with a higher deficiency of this vitamin. It was assumed that maintaining normal concentrations of vitamin D would contribute to reducing the incidence of acute viral infections of the respiratory tract, since the data indicate the stimulation of the innate immune response. The potential therapeutic effect of this vitamin is reflected in its anti-inflammatory role, however, the precise role of supplementation in the treatment of acute respiratory infections remains unclear.

Key words: vitamin D; acute viral infections; immunomodulatory role of vitamin D

UVOD

Akutne respiratorne infekcije predstavljaju vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta širom sveta i kao takve su veliki javno-zdravstveni problem. Uvezši u obzir česta odsustva sa posla i iz škola, kao i česte posete lekarima, akutne respiratorne infekcije su veliki ekonomski teret. Danas se smatra da su akutna respiratorna oboljenja najčešće virusne etiologije.

Prema godišnjem izveštaju o zaraznim bolestima za 2018. godinu, u Republici Srbiji je re-

gistrovano 171.901 obolelih od oboljenja sličnih gripu sa incidencijom 2.388/100.000 stanovnika.¹ Razlozi za frekventnost respiratornih infekcija su sledeći: respiratori sistem je ulazno mesto velikom broju patogena. Veliki broj patogena ispoljava tropizam prema ćelijama respiratornog trakta i nakon preležane bolesti i ozdravljenja ne ostaje trajan imunitet, već se infekcije mogu ponavljati.²

Većina ovih infekcija: prehlada, faringitis i laringitis, zahvataju gornje delove respiratornog trakta. Infekcije donjem delu respiratornog trakta obuhvataju akutni bronhitis i akutne pneumoni-

je.³ Klinička slika varira u zavisnosti od zahvaćenog dela respiratornog trakta. Kod infekcija gornjeg dela respiratornog trakta dominiraju respiratori simptomi (kijavica, kašalj, zaptivnost nosa), dok kod oboljenja donjeg dela respiratornog trakta dominiraju opšti infektivni simptomi (temperatura, bolovi u mišićima, malakslost, glavobolja), na koje se kasnije nadovezuju respiratori simptomi.

Vitamin D je esencijalni mikronutrijent neophodan za intestinalnu resorpciju minerala kao što su kalcijum, magnezijum i fosfor. Njegova istorijski najznačajnija uloga je u regulaciji homeostaze minerala i remodelovanju koštanog tkiva.⁴ Danas se zna da je vitamin D povezan i sa patogenezom dijabetesa, malignih, kardiovaskularnih i gastrointestinalnih bolesti, kao i sa drugim bolestima nepoznatog porekla kao što su autoimune bolesti. Širok spektar funkcija ovog vitamina pripisuje se prisustvu vitamin D-receptora (VDR) u velikom broju neskeletnih tkiva. Potencijalna uloga vitamina D u respiratornim infekcijama prepostavljena je na osnovu istraživanja o njegovoj imunomodulatornoj ulozi.

Cilj ovog rada je sažimanje najnovijih informacija o potencijalnoj ulozi vitamina D u modulaciji imunog odgovora na virusne infekcije respiratornog trakta, kao i pregled informacija o njegovoj potencijalnoj preventivnoj ulozi u respiratornim infekcijama.

METODOLOGIJA

Istraživanje je vršeno elektronskom pretragom naučnih radova u PubMed bazi podataka, objavljenih u periodu od 2000. do 2020. godine. Kriterijumi za izbor naučnih radova su bili sledeći: da je rad objavljen na srpskom ili engleskom jeziku, da razmatra informacije o povezanosti vitamina D i funkciji imunskog odgovora kao informacije o efektu na respiratorene infekcije. Radovi su nađeni kombinacijom sledećih ključnih reči: vitamin D i influenca, vitamin D i respiratorene bolesti, vitamin D i imunski odgovor.

STVARANJE, METABOLIZAM, DEJSTVO I PREPORUČENI DNEVNI UNOS VITAMINA D

a) Stvaranje

Koncentracija vitamina D u organizmu je odraz sinteze vitamina D pod dejstvom ultra violetnih zraka tipa B (UVB) i unosa putem ishrane. Producija vitamina D3 (holekarciferol) u koži zavisi od stepena izloženosti UVB zracima⁵ i zavisi od godišnjeg doba i geografskog područja. Smatra se da se u koži nakon adekvatne izloženosti sunčevim zracima postiže zadovoljenje od 80-100% dnevnih potreba.⁴ Ovaj proces ne podleže enzimskoj aktivnosti, već UVB zraci deluju na 7-dehidroholisterol i pod dejstvom radijacije nastaje vitamin pre-D3, koji prelazi u D3 u termo-senzitivnom procesu.⁵ Melatonin, odeća i zaštitna sredstva sprečavaju prolazak UVB zraka kroz kožu, pa smanjuju produkciju vitamina.⁴ Što se geografskog područja tiče, što je veća udaljenost od ekvatora, manja je godišnja izloženost UVB zracima, te su potrebe za egzogenim unošenjem ovog vitamin veće.⁶

Većina namirnica koje se koriste u ishrani sadrži vrlo мало vitamina D, ukoliko nisu obogaćene tokom proizvodnje. U obliku holekalcifera nalazi se u masnim ribama (losos, sardine, haringa), žumancetu, jetri, dok se za obogaćivanje koristi vitamin D2, odnosno ergokalciferol. Između ovih analoga postoje minimalne, ali značajne razlike koje utiču na njihov afinitet za vezivanje za vitamin D vezujući protein (VDP), koji služi za njegov prenos. Vitamin D2 ima manji afinitet za ovaj protein, te se brže odstranjuje iz cirkulacije, što smanjuje njegovu dostupnost enzimima za metabolizam. Zbog toga, ukoliko se ove namirnice ne unose na dnevnom nivou, D2 suplementacijom se ne postižu dovoljne koncentracije ovog vitamina.⁷

b) Metabolizam

Nakon apsorpcije u tankom crevu ili sinteze u koži, dolazi do aktivacije vitamina D. Njegov metabolizam odvija se pod dejstvom enzima iz grupe citohrom P450 oksidaza (CYP). Do jetre stiže putem hilomikrona, nakon čega se vezuje za VDP. VDP omogućava ulaz u hepatocite i brži transport u ostala tkiva.⁸

U prvom koraku aktivacije se u jetri 25-hidroksilacijom dobija 25-hidroksivitamin D (25-OHD) ili kalcidiol, koji se koristi u proceni koncentracija vitamina D u organizmu. Drugi korak se odvija u bubrežima pod dejstvom 1- α -hidroksilaze i dobija se 1,25-hidroksivitamin D (1,25-OHD) odnosno kalcitriol, aktivni cirkulišući metabolit.⁵ Novija istraživanja ukazuju da se kalcitriol stvara i u drugim tkivima što ukazuje na veliki broj uloga ovog vitamina u organizmu, koje zavise od njegove lokalne aktivnosti.⁸

Za razgradnju kalcitriola odgovoran je enzim 24-hidroksilaza, koja je prisutna u bubrežima i svim ćelijama sa ekspresijom VDR-a. Kalcitriol indukuje sopstvenu razgradnju aktivacijom 24-hidroksilaze, koja je odgovorna i za razgradnju njegovog prekursora.⁸ Do krajnjeg stepena razgradnje, njegovi metaboliti prolaze kroz još nekoliko stepena oksidacije do konjugacije sa glukuronskom kiselinom⁸ i izlučuju se putem žuči. Renalna ekskrecija iznosi 5%.

c) Dejstvo

Regulacija kalcitriola zavisi od aktivnosti enzima u jetri i bubrežima. Koncentracije kalcitriola, kalcijuma i fosfata utiču na njihovu aktivnost. Ukoliko su niske koncentracije kalcijuma ili vitamina D u organizmu, paratiroidne žlezde sekretuju parathormon (PTH), koji utiče na sintezu i aktivnost 1- α -hidroksilaze i na taj način povećava koncentracije kalcitriola.⁸ PTH indukuje 24-hidroksilazu, a deluje i na osteoblaste i osteoklaste koji regulišu transport fosfora kroz bubrežne tubule.⁸

Klasična aktivnost kalcitriola je upravo regulacija koncentracija kalcijuma i fosfora u organizmu, uticajem na njihovu intestinalnu apsorpciju, renalnu ekskreciju i mobilizaciju kalcijuma iz kostiju.^{5,8} Od skorije zapaženih aktivnosti ističu se uticaj na ćelijsku proliferaciju i diferencijaciju i uticaj na imunitet. Najnovija istraživanja pokazuju da visoke koncentracije kalcitriola štite od kardiovaskularnih bolesti, kolorektalnog karcinoma i dijabetesa.⁸ Ekstranskeletni efekti kalcitriola uključuju smanjenje oksidativnog stresa, neuroprotektivne efekte, antimikrobnu odbranu, imunomodulatorne akcije, antiinflamatorno /antikancersko dejstvo i kardiovasku-

larni benefit.^{4,8} Glavni dokaz za postojanje ovih aktivnosti jeste prisustvo VDR-a u keratinocitima, promijelocitima, monocitima, limfocitima i drugim ćelijama u organizmu.⁸

d) Preporučeni dnevni unos

Preporuke za dnevni unos vitamina D zasnivaju se na istraživanjima o koncentracijama potrebnim za održavanje zdravlja kostiju. Preporučene dnevne doze za populaciju odojčeta su 400-600 internacionalnih jedinica (IJ), za decu i adolescente do 18 godina dnevne potrebe su 600-1000 IJ, za osobe od 18 godina i starije 800-2000 IJ.⁹ Ovim dozama postiže se odgovarajuća koncentracija u plazmi koja zadovoljava potrebe većeg dela populacije. Što se tiče ekstranskeletnih efekata, pokazalo se da najveći benefit daju srednje serumske koncentracije i da nedovoljna ili prekomerna suplementacija povećavaju rizik od oboljenja.¹⁰

Za određivanje serumskih koncentracija koristi se metabolit kalcidiol. Serumske koncentracije se izražavaju u nanogramima po mililitru (ng/ml) ili nanomolima po litru (nmol/l). Adekvatni status vitamina D u organizmu nalazi se u opsegu od 30ng/ml (75nmol/l) do 50ng/ml (125nmol/l).^{9,10}

IMUNOMODULATORNA ULOGA VITAMINA D

Precizna uloga vitamina D u regulaciji imunskega odgovora još uvek je nepoznata s obzirom na to da imunski odgovor nije statičan, već dinamičan proces i zavisi od faze infekcije. Činjenica da je VDR nađen i u ćelijama imunskega sistema (makrofagi, dendritične ćelije, T- i B- limfociti) sugerise na postojanje imunomodulatorne uloge ovog vitamina. Ovu ulogu vitamin D ostvaruje delujući na urođeni i stečeni imunitet.¹¹ Aktivacijom VDR-a direktno se aktivira transkripcija gena za antimikrobne peptide u monocitima, kao što su defensini i katelicidin.¹² Brojne studije su pokazale da se vitamin D-VDR kompleks, vezuje za promotorni region gena za katelicidin i time stimuliše njegovu produkciju. Smatra se da je ovo jedan od načina na koje bi vitamin D mogao da pojačava funkciju urođenog imuniteta, s obzirom na to da katelicidin

din destabilizuje ćelijsku membranu mikroba.¹² Pored toga, promotorni region gena za defensin takođe sadrži VDR, čime dozvoljava kalcitriolu stimulaciju njegove produkcije.¹¹ Ovaj antimikrobnii peptid stimuliše hemotaksu imunskih ćelija i inhibiše razvoj infekcije respiratornim sincijalnim virusom (RSV).¹¹

Za vitamin D pokazano je da utiče na urođeni imunitet na još nekoliko načina. Indukuje diferencijaciju monocita i pojačava fagocitnu i hemotaktičku sposobnost makrofaga, što pojačava njihovu funkciju odbrane od patogena.¹³ Igra ulogu i u regulaciji oksidativnih reakcija koje imaju antivirusni efekat. Dejstvo mu je dvojako, smatra se da stimuliše sintezu prooksidativnih enzima i na taj način pojačava odbranu od mikroorganizama, ali i antioksidativnu zaštitu, čime smanjuje imunopatološki efekat.¹¹ Opisana je i sposobnost vitamina D da indukuje autofagiju monocita, koja ima ulogu u uklanjanju proteina i oštećenih organela nakon oksidativnog praska. Pored monocita, važna meta dejstva ovog vitamina jesu i dendritične ćelije. Poznato je da su one neophodne za prezentaciju antigena i započinjanje imunskog odgovora. Neke studije su pokazale da vitamin D inhibiše diferencijaciju i maturaciju ovih ćelija, što za posledicu ima smanjenu prezentaciju antigena¹⁴ i smanjenu aktivaciju T-ćelija.¹⁴ Dalje, vitamin D deluje kao modulator Th ćelijske proliferacije i produkcije citokina, ali i aktivacije regulatornih T-ćelija koje su odgovorne za antiinfektivnu aktivnost, supresiju imunskog odgovora i limitiranje inflamatornog procesa. Međutim, mehanizmi dejstva još uvek nisu razjašnjeni.¹⁵ Dejstvo vitamina D na T-ćelije dovodi do pomeranja imunskog odgovora od proinflamatornog ka tolerantnom. Smanjena je sekrecija Th1, Th9i Th22 inflamatornih citokina¹³, a promovisana je sinteza antiinflamatornih Th2 citokina. Takođe je suprimiran Th17 odgovor, što potencira pomeranje ka tolerogenom fenotipu imunskog odgovora.¹³ Funkcija B-ćelija je takođe smanjena, što zbog modulacije T-ćelijskog odgovora, što zbog direktnog efekta na B-ćelije.¹¹ Kalcitriol smanjuje proliferaciju, plazma-ćelijsku diferencijaciju, sekreciju imunoglobulina i stvaranje memorijskih B-ćelija, dok stimuliše apoptozu B-ćelija.¹¹

VITAMIN D I VIRUSNE RESPIRATORNE INFEKCIJE

Prva prepostavka o potencijalnoj ulozi vitamina D kao zaštitnog faktora protiv respiratornih infekcija postavljena je na osnovu istraživanja lekara R. H. Simpsona. Prateći nastajanje epidemija influence, zaključio je da u patogenezi gripe određenu ulogu igra "sezonski stimulus".¹⁶ Prvi je dokumentovao da se u područjima sa umerenom klimom, pikovi epidemije gripe javljaju u zimskim mesecima.¹⁶ Istakao je činjenicu da virus influence napada preko 15% populacije u ovim mesecima, a da nestaje u letnjim mesecima, uprkos brojnim potencijalnim žrtvama koje nemaju formirana antitela.¹⁶ Kasnije su naučnici otkrili vitamin D i povezali ga s ovom teorijom, s obzirom na to da na njegovo stvaranje utiče solarna radijacija, a neka istraživanja ukazuju i na kolebanje njegovih koncentracija tokom promene godišnjih doba.^{17,18}

Opservacione studije pokazuju povezanost niskih koncentracija kalcidiola u organizmu i podložnosti akutnim virusnim infekcijama^{19,20}, te ističu postojanje povoljnih efekata suplementacije vitaminom D. Veći benefit zapažen je kod pacijenata koji su kontinuirano uzimali vitamin D, kao i kod pacijenata sa većim deficitom ovog vitamina.^{19,20} Postoji i prepostavka da unos visokih doza vitamina D može da dovede do hronične disregulacije enzima koji utiču na metabolizam aktivne forme ovog vitamina, rezultujući smanjenim koncentracijama kalcitriola u ekstrarenalnim tkivima.¹⁹ Ovakav efekat bi mogao da smanji povoljno dejstvo kalcitriola na odbranu organizma od respiratornih patogena.²⁰ Istraživanja takođe ukazuju da se teže forme akutnih respiratornih infekcija javljaju kod osoba sa deficitom vitamina D.¹⁹ Ovo se povezuje sa antiinflamatornim dejstvom vitamina D.¹⁹ Niske koncentracije kalcitriola u serumu povezane su sa povećanim mortalitetom od teških formi respiratornih infekcija kod pacijenata sa završnim stadijumom bubrežne slabosti.¹³

U nekim studijama dobijeni su rezultati koji pokazuju povoljne efekte suplementacije samo u početnom periodu uzimanja vitamina D, dok se kasnije dobijaju slični rezultati sa grupom koja

je primala placebo.¹⁵ Ovo je u skladu sa istraživanjima imunomodulatorne uloge vitamina D, odnosno potenciranju urođenog imunskog odgovora i suprimiranju stečenog. Takođe je uočeno i da dugotrajna suplementacija dovodi do prolongirane infekcije, što je takođe u skladu sa pomenutom imunomodulatornom ulogom.¹⁵ Mehanizmi povoljnog dejstva na infekcije ostaju nerazjašnjeni, sa suprotnim efektima na Th2 odgovor, i pojačavajućim i inhibišućim.¹¹ Dodatno, supresija Th1 odgovora koja sugerise smanjenje imunskog odgovora, u kontrastu je sa dokazima o poboljšanju odgovora na respiratorene virusne infekcije nakon suplementacije vitaminom D.¹¹

U jednoj meta-analizi, istaživači su dobili značajnu povezanost između koncentracija kalcidiola i rizika za nastanak i težine akutnih infekcija.²¹ U radu navode da su osobe sa koncentracijom kalcidiola <50nmol/l u većem riziku za nastanak akutnih respiratornih infekcija, u odnosu na osobe sa koncentracijama ≥50nmol/l. Takođe, navode da postoji jača korelacija između vitamina D i težine kliničke slike akutnih respiratornih infekcija, u odnosu na rizik za njihov nastanak.²¹ Što se tiče suplementacije vitaminom D, neke studije pokazuju da postoji korist, dok druge ne. Ove razlike mogu da se objasne različitim dozama i režimima suplementacije. U jednom od istraživanja pokazano je da najveći benefit od suplementacije imaju osobe sa koncentracijom kalcidiola manjom od 25nmol/l.²¹

ZAKLJUČAK

Pregledana literatura, bez sumnje ukazuje da je vitamin D deo kompleksnih faktora koji deluju na imunski sistem. Na osnovu toga, pretpostavljamo da bi održavanje normalnih koncentracija vitamina D, doprinelo smanjenju incidentije akutnih virusnih infekcija respiratornog trakta s obzirom na to da podaci ukazuju na stimulaciju urođenog imunskog odgovora. Potencijalni terapijski učinak ovog vitamina ogleda se u njegovoj antiinflamatornoj ulozi. Međutim, precizna uloga suplementacije u tretmanu akutnih respiratornih infekcija ostaje nejasna.

Dostupni podaci su nekonzistentni i kontradiktorni, pa smatramo da su potrebna dodatna i detaljnija istraživanja, koja bi obuhvatila veće grupe pacijenata, da bi se utvrdila preciznija uloga ovog vitamina i njegovo mesto u preventiji i tretmanu akutnih respiratornih infekcija.¹⁵

LITERATURA

- Kisić-Tepavčević D, Šaponjić V, Simić D, Drakulović M, Stošić M, Rakić V et al. Izveštaj o zaraznim bolestima u Republici Srbiji za 2018. godinu. Institut za javno zdravlje Srbije "Dr Milan Jovanović Batut", 2019.
- Konstantinović Lj, Krstić M, Kostić V, Ranković Ž, Jovanović M, Vrbić M. Klinička infektologija: odabrana poglavља за studente medicine i stomatologije. Niš: Medicinski fakultet, 2001.
- McCane KL, Huether SE. Pathophysiology: The Biologic Basis for Disease in Adults and Children. 8th Edition. Norveška: Elsevier Science; 2018.
- Bell TD, Demay MB, Burnett-Bowie SA. The biology and pathology of vitamin D control in bone. *J Cell Biochem.* 2010; 111(1):7–13.
- Bikle DD. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications. *Chem Biol.* 2014; 21(3):319–329.
- Sabetta JR, DePetrillo P, Cipriani RJ. Serum 25-Hydroxyvitamin D and the incidence of acuteviral respiratory tract infections in healthy adults. *2010;5(6):e11088.*
- Lee C. Controversial effects of vitamin D and related genes on viral infections, pathogenesis, and treatment outcomes. *Nutrients.* 2020;12(4):962.
- Gil A, Diaz JP, Mesa MD. Vitamin D: classic and novel actions. *Ann Nutr Metab.* 2018;72:87–95.
- Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J et al. Practical guidelines for the supplementation of vitaminD and the treatment of deficits in Central Europe-recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol.* 2013;64(4):319-27.
- Ross AC, Manson JE, Abrams SA. The 2011 Report on Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D from the Institute of Medicine: What Clinicians Need to Know. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96:53–58.
- Greiller CL, Martineau AR. Modulation of the immune response to respiratory viruses by vitamin D. *Nutrients.* 2015;7(6):4240-4270.
- Teymoori-Rad M, Shokri F, Salimi V, Marashi SM. The interplay between vitamin D and viral infections. *Rev Med Virol.* 2019;29(2):e2032.
- Prielt B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5(7):2502-2521.
- Radović J, Marković D, Veličkov A, Đorđević B, Stojnev S. Imunomodulatorno dejstvo vitamina D. *Acta Medica Medianae.* 2012;51(4):58-64.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 18 - Broj 4

oktobar-decembar/2020.

15. Gruber-Bzura BM. Vitamin D and Influenza-Prevention or Therapy? *Int J Mol Sci.* 2018; 19(8):2419.
16. Cannell JJ, Vieth R, Umhau JC, Holick MF, Grant WB, Madronich S et al. Epidemic influenza and vitamin D. *Epidemiol Infect.* 2006; 134(6):1129-40.
17. Van der Mei IA, Ponsonby AL, Engelsen O, Pasco JA, McGrath JJ, Eyles DW et al. The high prevalence of vitamin D insufficiency across Australian populations is only partly explained by season and latitude. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(8):1132-1139.
18. Andersen R, Brot C, Jakobsen J, Mejborn H, Mølgaard C, Skovgaard LT et al. Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67(3):270-4.
19. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Ganmaa D, Goodall EC, Griffiths CJ et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ.* 2017; 356:i6583.
20. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019; 23(2):1-44.
21. Pham H, Rahman A, Majidi A, Waterhouse M, Neale RE. Acute Respiratory Tract Infection and 25-Hydroxyvitamin D Concentration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16(17):3020.

ČETVRTA INDUSTRIJSKA REVOLUCIJA I MEDICINA

Strahinja Babić¹, Aleksandra Marjanović², Nevena Babić²,
Gordana Stanković-Babić^{2,3}, Rade R. Babić⁴

¹ Ambulanta Bubanj, Dom zdravlja, Niš

² Medicinski fakultet, Univerzitet u Nišu

³ Klinika za očne bolesti, Klinički centar, Niš

⁴ Centar za radiologiju, Klinički centar, Niš

SAŽETAK

Prethodne tri industrijske revolucije predstavljale su značajnu prekretnicu u istoriji čovečanstva, koje su ostavile trag i uticale na svaki aspekt dnevnog života ljudi, pa i na medicinu, zdravstvenu zaštitu, prevenciju, dijagnostiku i lečenje. U toku je četvrta industrijska revolucija za koju se još uvek ne zna kako će se odvijati, u kom pravcu će teći, koji je njen krajnji efekat, koliko će uticati na razvoj medicine i druge grane delatnosti ljudi i sl. Tvorci četvrte industrijske revolucije su mišljenja da njena evolucija mora da se odvija brzo, integrisano i sveobuhvatano, uključujući sve aktere globalne vladavine, od javnih i privatnih sektora do akademskih i građanskih zajednica. Prema njima, novi način korišćenja tehnologije utičaće na promene ponašanja, naših sistema proizvodnje i potrošnje, medicinu, zdravstvenu zaštitu, prevenciju, dijagnostiku i lečenje, ali će isto tako ponuditi potencijale za podršku regeneracije i očuvanja prirodnog okruženja. Autori zaključuju da su promene koje nudi revolucija 4.0 nezabeležene po veličini, brzini i obimu, a odnosiće se i na medicinu, zdravstvenu zaštitu, prevenciju, dijagnostiku i lečenje.

Ključne reči: industrijska revolucija, revolucija 4.0, medicina

SUMMARY

Preliminary work three industrial revolution represented a significant milestone in the history of humanity, which have left their mark and contributed to every aspect of the daily life of people, including the medical, health and safety, prevention, diagnosis and treatment. During the fourth industrial revolution which still does not know how it will be carried out, in which direction to run, which is its ultimate effect, how much it will affect the development of medicine and other branches of human activity and the like. The creators of the fourth industrial revolution of the opinion that its evolution has to be done fast, integrated and comprehensive, including all actors of global governance, public and private sectors to academic and civic communities. According to them a new way of using technology will affect the behavior change, our system of production and consumption, medicine, mental health care, prevention, diagnosis and treatment, but will also offer the potential to support the recovery and conservation of the natural environment. Changes offered by Revolution 4.0 are unprecedented in size, speed and scale.

Key words: industrial revolution, the revolution 4.0, medicine

UVOD

Industrijska revolucija predstavlja značajnu prekretnicu u istoriji čovečanstva, koja je ostavila trag i koja je uticala na skoro svaki aspekt dnevnog života ljudi. Specifično tome, prihod i brojnost ljudske populacije manifestovao se neviđenim stepenom ekonomskog rasta i rasta životnog standarda ljudske populacije. Mada, mišljenje jedne grupe ekonomista sveta je da industrijska revolucija nije doprinela porastu životnog standarda ljudi do kraja XIX i početka XX veka. Pa ipak, industrijska revolucija je ostavila svoj trag na delatnost ljudi, pa i na medicinu,

zdravstvenu zaštitu, prevenciju, dijagnostiku i lečenje.¹⁻³⁵

Prva industrijska revolucija je koristila moć vode i vodene pare kako bi mehanizovala proizvodnju. Druga industrijska revolucija je koristila moć električne energije kako bi kreirala masovnu proizvodnju. Treća industrijska revolucija je koristila moć elektronike i informatike kako bi automatizovala proizvodnju. U toku je četvrta industrijska revolucija koja koristi moć digitalizacije i tehnologije kako bi obrisala barijeru između fizičke, digitalne i biološke sfere čovečanstva. Tvorci četvrte industrijske revolucije još uvek ne znaju kako će se odvijati, u kom pravcu će teći, koji je njen krajnji efekat, koliko

Adresa autora: dr Strahinja Babić, Ambulanta Bubanj, Dom zdravlja Niš.

E-mail: gordanasb@mts.rs

će uticati na razvoj medicine i drugih grana de-latnosti ljudi i sl. Oni su mišljenja da evolucija četvrte industrijske revolucije mora da se odvija brzo, integrisano i sveobuhvatano, uključujući sve aktere globalne vladavine, od javnih i pri-vatnih sektora do akademskih i građanskih za-jednica.

Prva industrijska revolucija i medicina

Parna mašina je krajem XVII veka pokrenula prvu industrijsku revoluciju. Prva industrijska revolucija je putem parne maštine i vodene pare mehanizovala proizvodnju, povećala životni standard ljudi, pobojšala zdravstvenu zaštinu ljudi i dr. Prva industrijska revolucija je u nekim krajevima sveta dovela do nastanka i razvoja infektivnih bolesti, tumora, tuberkuloze, sifilisa, pneumokonioze, pneumoatmoze i dr. Bolesti prve industrijske revolucije dovele su do nastanka novih specijalističkih grana medicine, kao npr. medicina rada.

Nastanak medicine rada u Srbiji vezuje se za dr Josifa Pančića koji je u to vreme radio u fabričkom staklu u Miševiću, gde je uspeo da suzbije dizenteriju koja je vladala i harala kod radnika ove fabrike i članova njihovih porodica.^{1,2}

Prva industrijska revolucija otkrila je vakci-nu, koja se danas smatra kao jedan od efikasnih načina lečenja nekih infektivnih bolesti.

Nastanak vakcine vezuje se za dr Edvarda Dženera (Edward Jenner) koji je primetio da mlekarice koje su obolele od kravljih boginja retko oboljevaju od smrtonosnih zaraznih bolesti.³

Efikasnost vakcinacije kroz vekove bila je naširoko proučavana i verifikovana do dana-šnjeg dana. Danas se smatra da je vakcina naj-efikasnija metoda prevencije zaraznih bolesti, koja je u velikoj meri odgovorna za eradicaciju boginja širom sveta i ograničavanje bolesti kao što su polio, male boginje i tetanus.

Druga industrijska revolucija i medicina

Krajem XIX i početkom XX veka nastala je druga industrijska revolucija koja je za napredovanje koristila moć električne energije, sa ciljem da kreira masovnu proizvodnju i poboljša životni standard ljudi širom planete. Paralelno sa ra-stom životnog standarda rasla je zdravstvena za-štitna, prevencija, dijagnostika i lečenje.

Električna energija iznadrila je nove i per-spektivne grane medicine, kao što su radiologija sa radiodijagnostikom i radioterapijom, nuklear-na medicina i druge specijalističke grane.

"Fantastična četvorka" druge industrijske re-volucije: Vilhelm Konrad Rendgen, Nikola Tes-la, Mihajlo Idvorski Pupin i Marija Sklodovska Kiri postavili su temelj nove grane medicine - radiologija.^{4,5}

Vilhelm Konrad Rendgen (Wilhelm Conrad Röntgen) je 8. novembra 1895. godine otkrio X-zrake. Pedeset dana od ovog otkrića, 28. decem-bra 1895. Vilhelm Konrad Rendgen objavio je rad - „O novoj vrsti zraka“ (*Über eine neue Art von Strahlen*. In: *Sitzungsberichte der Würzburger Physik.-Medic.-Gesellschaft*. 1895). Ovaj datum - 28. decembar 1895. godine uzima se za datum otkrića X-zraka.^{4,5}

Nikola Tesla sa preko 1.000 pronalazaka i pa-tentata enormno je doprineo razvoju druge indu-strijske revolucije, a možemo slobodno reći i sledeće dve industrijske revolucije. Neki od Teslinih pronalazaka: asinhroni motor i prenos električne energije (12. oktobar 1887), generator i transformator višefaznih struja, indukcioni motor sa kratkim spojem i kontaktnim prstenovi-ma (30. novembar 1887), transformator visoke učestalosti (1891), osnovni koncepta radio-tehnike objavljenih na predavanjima u Londonu i Parizu (3. i 19. februar 1891), deset radova o X-zracima objavljenih od 11. marta 1896. do 11. avgusta 1897. godine. na osnovu kojih su po-stavljeni osnovi rendgenologije, koji su od strane rendgenologa i proizvođača rendgenske apa-rature uvedeni u svakodnevnu praksu.⁴⁻⁶

Mihajlo Idvorski Pupin je odmah po otkriću X-zraka počeo istraživački rad na X-zracima, X-fluoroskopiji i skraćenju ekspozicije. Februara

1896. godine Mihajlo Idvorski Pupin je uspeo da sa svojim pronalaskom, nazvavši ga „pronalazak brzog snimanja pomoću X-zraka“, skratio vreme ekspozicije sa nekoliko sati na nekoliko sekundi. Bio je to genijalan i jednostavan pronalazak do kojeg je Pupin došao 40 dana nakon što je Rendgen otkrio X-zrake.^{4,5,7}

Marija Sklodovska Kiri (Maria Skłodowska-Curie) je izučavala fizičke i hemijske osobine radioaktivnih elemenata, radioaktivnost, otkrila radioaktivne elemente – polonijum (84Po210), torijum (90Th232) i radijum (88Ra226), uvela u medicinu novu medicinsku disciplinu – radioterapiju, a sa radom na polju X-zraka dala je medicini nešto sasvim novo – mobilnu radiološku dijagnostiku, bez koje se savremena radiodijagnostika ne može zamisliti.^{4,5,8}

O kakvom otkriću je reč govori sama priroda X-zraka (rendgenski zraci). To su elektromagnetični talasi talasne dužine (λ) od 0,01 – 10 nm, koji se u spektru elektromagnetnog zračenja nalaze između ultraljubičastog i gama (γ -) zračenja, nose veliku energiju i poseduju moć ionizacije.

Sa otkrićem i primenom X-zraka u medicinske svrhe učinjen je revolucionarni napredak u medicini, razvila se nova grana medicine – radiologija, promenio se pristup lekara prema bolesnicima. Lekari su po prvi put mogli da sagleđaju i vizuelizuju unutrašnjost tela bolesnika bez hirurškog otvaranja tela i dr.

Kod nas u Srbiji dr Avram Josif Vinaver je 1897. godine instalirao u Šapcu prvi rendgen-aparat, samo dve godine od otkrića X-zraka, u vreme kada mnoge razvijene zemlje sveta nisu imale rendgen aparat.⁹

U eri druge industrijske revolucije javile su se bolesti koje su uzdrmalo svet, kao što je Španska groznica (Španski grip). Uzročnik ove bolesti je bio virus influence A H1N1. Bila je to jedna od najsmrtonosnijih pandemija u istoriji čovečanstva. Javila se pri kraju I svetskog rata, od januara 1918. do decembra 1920. godine i odnela je pet puta više života nego Prvi svetski rat. Prema procenama, Španski grip je zahvatio trećinu svetske populacije, oko 500.000.000 ljudi. Pandemija Španskog gripa poručuje nam na početku XXI veka da u daljoj budućnosti

mogu se javiti bolesti koje bi na jednom većem području, unutar jedne zemlje i šire zahtevale karantin i izolaciju jednog naroda, jedne zemlje i slično.³

Ugrozivši čovečanstvo, bolesti druge industrijske revolucije zahtevale su da se pronađe način njihovog lečenja. Pronađen je antibiotik koji je napravio revolucionarne promene u medicini XX veka.

Era antibiotika započela je otkrićem arsena-mina kojeg su 1907. godine Alfred Bertejm i Paul Erlih (Paul Ehrlich) sintetizovali i upotrebili za lečenje sifilisa. Aleksandar Fleming (Alexander Fleming) je 1928. godine iz gljive Penicillium notatum izolovao penicilin. Prvi sistemski aktivni antibiotik - prontosil otkrio 1933. godine Gerhard Domag (Gerhard Domagk).³

Antibiotik zajedno sa vakcinom doprineli su skoro do iskorenjivanja nekih bolesti, kao što je npr. tuberkuloza, koja se svojom mimikrijom prikrila u područjima pogodjena ratom ili elementarnim nepogodama, kako kod siromašnih tako i ljudi u industrijskim razvijenim zemljama sveta.

Sa otkrićem penicilina usledio je pad oboljelih od sifilisa u svetu. Smatralo se da će penicilin doprineti iskorenjenju ove bolesti. Nažalost, zbog velike dostupnosti penicilina i mimikrije bakterije spirohete (*Treponema pallidum*) incidenta bolesti je od 1940. godine sve više i više rasla, tako da na početku XXI veka u mnogim zemljama sveta bolest je naglo porasla, a ogleda se u simbiozi bakterije spirohete i virusa humana imunodeficiencije (HIV). Pretpostavlja se da je na kraju XX veka 12.000.000 ljudi širom naše planete bilo zaraženo sifilisom, pri čemu je više od 90% oboljelih registrovano u zemljama u razvoju, a okrivljuje se nebezbedno upražnjavanje seksa (gej, lezbejke, prostitucija) i dr.

Nažalost, prekomerna upotreba antibiotika dovela je do nastanka antimikrobne otpornosti kao ozbiljne pretnje koja ima potencijal da utiče na svakog pojedinca, nezavisno od uzrasta, u svakoj zemlji i svakom delu "plave planete".

Druga industrijska revolucija je u Nemačkoj 1932. godine izumela elektronski mikroskop

koji je doprineo razvoju patologije, mikrobiologije i drugih grana medicine i biologije.

Krajem druge industrijske revolucije usledila je komercijalna upotreba atomske energije za dobrobit čovečanstva, ali nažalost, kako to obično biva, ovo otkriće je upotrebljeno za ostvarivanje ratnih ciljeva. Krajem II svetskog rata atomske bombe su bačene na japanske gradove Hirošimu i Nagasaki. Svet je tada video razornu moć atomske energije i njeno štetno dejstvo po živi organizam – radiacionu bolest, čije se posledice i danas osećaju u ovim gradovima.

U Jugoslaviji je u Institutu za nuklearne nauke u Vinči 15. oktobra 1958. godine došlo do curenja radioaktivnog materijala iz nuklearnog reaktora koji je ozračio šestoro mladih istraživača - Radojko Maksić, Roksanda Dangubić, Draško Grujić, Stjepko Hajduković, Živorad Bogojević i Života Vranić. Akademik Pavle Savić obezbedio je njihovo lečenje u Institutu Kiri u Parizu. Kod njih je, osim Živorada Bogojevića, sprovedena po prvi put transplantacija koštane srži. Preživelo je njih pet, dok je Života Vranić preminuo od posledica zračenja.¹⁰

Paralelno sa razvojem tehnike i sa korišćenjem električne energije realizovana je ideja o transplantaciji tkiva i organa, stara onoliko koliko i sam ljudski rod. Prva uspešna transplantacija bubrega izvedena je 23. decembra 1954. godine u bolnici Peter Bent Brigham u Bostonu (USA) pod rukovodstvom dr Johna Harrison i dr Džozefa Marija (Joseph Murray). Kod nas u Srbiji prva transplantacija organa i tkiva učinjena je 23. maja 1926. godine u Gradskoj bolnici u Zaječaru, pod rukovodstvom dr Petra Vasiljeviča Kolesnikova (Пётр Васильевич Колесников) koji je transplantovao testis. Prva transplantacija bubrega u Nišu, urađena 11. maja 1979. godine pod rukovodstvom prof. dr Spire Strahinjića.¹⁰ Tako je druga industrijska revolucija pokazala svetu da transplantacija bubrega predstavlja prioritetnu metodu lečenja bolesnika u terminalnoj fazi hronične bubrežne insuficijencije.

Treća industrijska revolucija i medicina

Treća industrijska revolucija javila se sredinom XX veka. Ona je za svoj napredak koristila elektroniku i informatiku. Za cilj je imala da automatizuje proizvodnju. Njen rezultat se ogledao u porastu životnog standarda ljudi, a paralelno sa njim evoluirala je medicina, zdravstvena zaštita, dijagnostika, prevencija i lečenje, usavršile su se specijalističke grane medicine i dr.

U to vreme mnoge specijalističke grane medicine doživele su evolutivni "prasak", kao što su radiologija, oftalmologija, onkologija, patologija, biohemija i dr. Naročiti napredak doživele su one specijalističke grane medicine koje su svoj rad bazirale na električnim aparatima, a tu je u prvom redu dominirala radiologija.

Elektronika i informatika su u sferi radiologije doprinele razvoj i kreiranje novih rendgen-aparata, kao što su mamografski rendgen-aparati, kompjuterizovani tomogrami (CT), ehosonografski i kolor dopler aparati, magnetno rezonantni aparati (MR) i dr.¹¹⁻¹³

U Japanu je 1946. godine konstruisan prvi rendgen aparat za rotacionu tomografiju, nazvan "rotograf". Bio je to jednostavan rendgen-aparat koji je pružao mogućnost rotiranja rendgenske cevi, postavljene sa jedne strane bolesnika, i rendgenskog filma, postavljenog sa druge strane bolesnika, postavljeni tako da stoje jedan naspram drugog. Za vreme pregleda bolesnik mrije dok rendgenska cev i rendgenski film rotiraju oko bolesnika za pun krug (3600) u istom pravcu, a u suprotnom smeru. Tako je nastao ortopantomograf za potrebe stomatologije.¹⁴

Sa pojavom računarske tehnike (kompjutera) i sa izradom specijalnih računarskih programa stvorili su se uslovi za evoluiranje "rotografa" u novi rendgen-aparat - kompjuterizovan tomograf (CT) tzv. "CT skener".

Prvi CT aparat konstruisan je 1971. godine u britanskoj muzičkoj kompaniji EMI na osnovama istraživanja fizičara Godfri Njubolda Hounsfielda (Godfrey Newbold Hounsfield), matematičara Alana Mac Cormaca i neuroradiologa

J. Ambrosea. Prvi CT aparat za komercijalnu upotrebu instaliran u SAD u klinici Mayo 1973. godine.

Od 1973. godine do današnjeg dana CT skeneri su evoluirali preko spiralnih u multislajsne CT aparate. Savremena klinička praksa uvela je mobilni CT skener montiran u kamion sa prikolicom i mobilni CT skener za skeniranje teških bolesnika u bolesničkim sobama. U ovom vremenskom razdoblju CT aparati su evoluirali takvom brzinom da je danas nezamislivo da u srednje razvijenim zemljama sveta jedna bolnica nema CT skener.

Paralelno sa pronalaskom i usavršavanjem CT skenera otktivena je moć energije spina protona atomskog jezgra vodonika i dovela do konstrukcije novog rendgen-aparata - magnetne rezonancije (MR, magnetna rezonantna tomografija – MRT, nuklearna magnetna rezonanca – NMR, Magnetic Resonance Imaging – MRI). Američko udruženje radiologa je 1983. godine predložilo da se iz prvobitnog naziva nuklearna magnetna rezonanca (NMR), izostavi naziv nuklearna kako bi se otklonile negativne predrasude prema jozujućem zračenju, jer MR nema ionizujućeg zračenja. Od tada je NMR dobila novi naziv – Magnetic Resonance Imaging (MRI) ili samo magnetna rezonanca (MR). Princip rada MR otkrili su 1946. godine nezavisno jedan od drugog Edvard Parcel (Edward Mills Purcell) i Feliks Bloh (Felix Bloch), dok su Pol Kristian Loterbur (Paul Christian Lauterbur) i ser Piter Mensfield (Sir Peter Mansfield) primenili MR u dijagnostičke svrhe kod ljudi. Prva studija MR na čoveku objavljena je 1977. godine Kod nas, u našoj sredini, prvi opis rada i primene MR u dijagnostičke svrhe izneo je u svojim radovima profesor radiologije Medicinskog fakulteta Univeziteta u Nišu dr Radomir Babić.¹⁵⁻¹⁸

Elektronika i informatika su 1994. godine na kraju treće industrijske revolucije kreirale radiohiruški robotski sistem sa pin tačnošću i submilimetarskom preciznošću - radiološki nož (saber nož, cyberknife), dizajniran za lečenje tumora bilo gde u telu sa energijom zračenja od 6

MV. Idejni tvorac radiološkog noža je bio američki neurohirurg John R. Adler.¹⁹

Radiohirurški informacioni sistem je krajem XX veka atomsku energiju kobalta-60 (Co60) usmerio i fokusirao na tumor mozga, bez hirurškog otvaranja lobanje bolesnika preko radiološkog aparata nove generacije - gama noža (gamma knife), koji poseduje naprednu tehnologiju koja omogućava bezbolno lečenje tumora mozga kod bolesnika kod kojih tumor na mozgu zahteva složenu hiruršku intervenciju ili kod bolesnika sa alternativnim hirurškim intervencijama.²⁰

Srbija je za potrebe zdravstvenog sistema na kraju treće, a na početku četvrte industrijske revolucije nabavila po jedan gama nož i radiološki nož.

Treća industrijska revolucija doprinela je razvoju informacionog sistema do tog stepena da je raznorodne informacione sisteme integrisala u jedan jedinstven informacioni sistem, kao što je npr. zdravstveni informacioni sistem.²¹

Uvođenjem informacionih sistema u zdravstvenu delatnost omogućena je automatizacija i modernizacija sistema rada u zdravstvu, povećan je kvalitet dijagnostičkih i terapijskih procedura, smanjena je potrošnja materijala, povećan je stepen iskorišćenosti zdravstvenog sistema, postignuta je ušteda vremena, omogućena je integracija raznorodnih sistema u jedinstvenu informatičku celinu i dr. Najveći napredak u integraciji informacionog sistema viđen je u onim specijalističkim granama medicine koje su za svoj rad koristile elektrotehničke aparate i kompjutere, a to je u prvom redu radiologija. Tako je nastao jedan od najrazvijenijih informacionih sistem - radiološki informacioni sistem (RIS).^{22,23} Još jedan napredan informacioni sistem je oftalmološki informacioni sistem (OIS).²⁴

Radiološki informacioni sistem (RIS) predstavlja tehnološko rešenje potpune informatizacije i modernizacije rada radiološkog centra i prelazak sa papirnog i filmskog na potpuno elektronsko poslovanje i digitalne snimke. RIS tako pretvara analogni radiološki centar u digitalni radiološki centar u kojem su informacije uvek dostupne na pravom mestu i u pravo

vreme. U okviru realizacije RIS neophodno je slediti standarde i sisteme koji se odnose na specifičnost RIS, a to su: DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine), PACS (Picture Archiving and Communication System), HL7 (Health Level Seven) i dr.²⁵

Relevantne karike savremenog RIS čine teleradiologija i mobilna radiologija.²⁶

Teleradiologija i teleoftalmologija predstavljaju varijetete medicinskog informacionog sistema koji zahtevaju korišćenje telekomunikacionih sistema u cilju obezbeđivanja radiološke i oftalmološke službe između udaljenih odredišta.

Primena smart mobilnih telefona za potrebe mobilne radiologije i oftalmologije doprinela je velikoj efikasnosti u radiološkoj dijagnostici i u oftalmološkoj dijagnostici kao što su makularna degeneracija, glaukom, katarakta i dr, dizajnirajući nešto sasvim novo mobilnu radiologiju i mobilnu oftalmologiju preko mobilnog telefona. Fantastična četvorka nije ni slutila koliko će se njihovi pronalasci modernizovati u budućnosti medicine.^{22,24}

Primena web tehnologije u radiološkom i oftalmološkom informacionom sistemu krajem treće i početkom četvrte industrijske revolucije omogućila je da zdravstvene usluge postanu dostupne svima, brzo i efikasno lečenje, dobijanje pravovremene informacije, brze i pravovremene komunikacije između radiologa, oftalmologa i lekara drugih specijalizacija i dr.²⁷

Treća industrijska revolucija otkrila je nove bolesti kao npr. balkanska endemska nefropatija (BEN), sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA - Syndrome d'immuno déficience acquise; AIDS - acquired immune deficiency syndrome), ebola i dr.^{28,29}

Balkanska endemska nefropatija (BEN) je bolest bubrega sa patognomoničnom kliničkom slikom koja je prvi put prepoznata početkom XX veka na Balkanu, na teritoriji Srbije, Hrvatske, Bosne i Hercegovine, Rumunije i Bugarske, u slivu reka Dunav, Sava i Morava, sa epicentrom u Srbiji, u selu Brestovac.^{28,29}

Sindrom stečene imunodeficijencije (SIDA, AIDS) je polno prenosiva bolest, koja predstavlja poslednji stadijum infekcije organizma virusom humane imunodeficijencije (HIV), a karakteriše je progresivno slabljenje imunološkog sistema, što pojedinca čini podložnog širokom spektru infekcija i tumora. Postoji razlika između HIV pozitivnih osoba i osoba obolele od side. To su dva povezana ali različita pojma, koji se često pogrešno poistovjećuju. Naime, HIV pozitivna osoba je zaražena HIV virusom, ali to još uvek ne znači da ta osoba ima sidu. Do pojave bolesti tj. side mora da prođe vremenski period od dve do deset godina. HIV pozitivna osoba izgleda potpuno zdravo, sposobna je za rad ili bilo koju drugu aktivnost. Virus se najčešće prenosi seksualnim putem, ređe preko zaražene krvi, sa zaražene majke na dete tokom trudnoće, porođaja, dojenja itd. Virus se ne može preneti uobičajenim socijalnim kontaktima, niti putem životinja. Za sada ne postoji efikasan lek, niti vakcina. Prema podacima Ujedinjenih nacija i Svetske zdravstvene organizacije od pojave ovog oboljenja do 2008. godine u svetu je bilo zaraženo oko 60.000.000 ljudi, a od komplikacija povezanih sa sidom je umrlo oko 25.000.000 ljudi. Krajem 2008. godine virusom je bilo zaraženo oko 31,3 miliona ljudi i 2,1 milion dece.

Ebola (hemoragična groznica ebola) je bolest ljudi koju izaziva virus ebola. Bolest se sreće epidemiski u tropskim regionima podsaharske Afrike. Klinički se manifestuje nakon dve do tri nedelje od infekcije, a manifestuje se groznicom, gušoboljom, bolovima u mišićima, glavoboljom, mučinom, povraćanjem, prolivom. Funkcije jetre i bubrega su smanjene. Virus se može dobiti dodirom telesnih tečnosti životinja, obično majmuna. Bolest se među ljudima širi i prenosi putem sperme. Ne postoji posebno lečenje bolesti. Bolesnicima se daje dosta tečnosti oralnim ili intravenskim putem radi rehidratacije. Od 1976. (kada je bolest prvo identifikovana) do 2013. godine godišnje se zarazi manje od 1.000 ljudi. Najveća epidemija desila se 2014. godine u zapadnoj Africi, pogodivši Gvineju, Sijera Leone, Liberiju i Nigeriju. Do avgusta 2014. godine identifikovano je preko 1.600 obo-

lelih. U toku su napor i da se razvije vakcina, koja još uvek ne postoji.

U toku treće industrijske revolucije desila se jedna od najvećih nuklearnih katastrofa – Černobilска katastrofa. Naime, 26. aprila 1986. godine u nuklearnoj elektrani Lenjin u blizini grada Pripjat (SSSR, danas Ukrajina), 18 km severozapadno od grada Černobilja, oko 110 km severno od Kijeva, 16 km od granice sa Belorusijom desila se eksplozija nuklearne elektrane, koja je uslovila iseljavanje stanovništva iz grada Pripjat i njegovo naseljavanje u novo sazidan grad Slavutič.

Četvrta industrijska revolucija i medicina

Sa početkom XXI veka otpočela je četvrta industrijska revolucija (revolucija 4.0). Ona bi trebala da se odvija velikom brzinom i da iz fundimenta promeni naše živote – način na koji živimo, radimo i povezujemo se. Četvrta industrijska revolucija treba da doneše dobro samo onima koji su spremni za inovaciju i sposobni da se prilagode novim promenama. Po svom nivou, obimu i složenosti, ova transformacija industrijske revolucije neće biti slična nijednoj drugoj industrijskoj revoluciji i promenama koje je ljudski rod iskusio, a odlikovaće se spajanjem tehnologija koje će dovesti do brisanja granica između fizičke, digitalne i biološke sfere.

Klaus Švab (Klaus Schwab) je tvorac naziva "četvrta industrijska revolucija".³⁰ Prema njemu četvrta industrijska revolucija iz korena će promeniti "naš način života, način na koji radimo i način na koji se odnosimo jedni prema drugima", budući da je revolucija 4.0 uslovljena razvojem digitalne tehnologije u sferi fizike, biologije i medicine.¹ Prema njemu četvrta industrijska revolucija "ne određuje se skupom novonastalih tehnologija već prelaskom sa starih sistema na nove digitalne sisteme koji su sagrađeni na infrastrukturi prethodne digitalne revolucije".¹ Pa zar on ne govori o već pomenutom i primjenom RIS i OIS u medicini, nastalih krajem treće industrijske revolucije.³⁰

Smatra se da će četvrту industrijsku revoluciju pokrenuti roboti priključeni na sajber fizičke

sisteme. Naime, revolucija 4.0 treba da doneše preokret i da razvije sklonost prema totalnoj automatizaciji proizvodnje koja bi trebala da proizvodnju dovede do totalne nezavisnosti od čoveka. Ova automatizacija bi se odvijala preko interneta. Rezultat automatizacije je nastanak pametnih fabrika.

Veštačka inteligencija je na pragu četvrte industrijske revolucije prisutna svuda oko nas, od samoupravljujućih automobila i bespilotnih letelica do virtualnih asistenata i programa koji prevode ili investiraju. Prethodnih godina u oblasti veštačke inteligencije napravljen je impresivan napredak, vođen eksponencijalnim rastom računarske snage i dostupnošću velikog broja podataka, od programa da se otkriju novi lekovi do algoritama koji se koriste da bi predvideli kulturne interese.³⁰

U četvrtoj industrijskoj revoluciji primenjena digitalna tehnologija u proizvodnji je u interakciji sa biološkim svetom, dok inženjeri, dizajneri i arhitekte kombinuju kompjuterski dizajn, inženjering materijala i sintetičku biologiju koja razvija simbiozu između mikroorganizama, naših tela, proizvoda koje konzumiramo i zgrada koje nastanjujemo.

Revolucija 4.0 treba da sa usvajanjem sajber fizičkog sistema i interneta, a putem implementacije pametne tehnologije i uzajamnim delovanjem vizualizuje i utiče na donošenje odluka u medicini, odnosno da utiče na medicinu, zdravstvenu zastitu, rad zdravstvenih ustanova, medicinske opreme, medicinskog osoblja, bolesnike idr.

Evolucija četvrte industrijske revolucije treba da dovede do značajnih promena na polju neonatotehnologije, neurotehnologije, veštačke inteligencije, biotehnologije, razvoja sistema sklađištenja energije, dronova, 3D štampača i dr.³⁵

Tako npr. revolucija 4.0 sa prethodno pobrojanim tehnologijama, a sa idejom Artura Loverija dala je bioničko oko koje preko mikročipova vraća vid slepima, za početak onima koji nemaju funkcionalnu mrežnjaču. Bioničko oko obrazuju jedanaest malih pločica, od kojih svaka ima 43 elektroda, ugrađenih u delove mozga sa centrima za vid. Svaka elektroda stvara jednu

svetlosnu tačku koja je slična jednom pikselu. Ove pločice treba da daju ukupno 500 piksela, što je dovoljno za nastanak jednostavne slike. Za nastanak kvalitetne slike biće potrebno preko 2 miliona piksela.³⁴

Promene koje treba da donese četvrta industrijska revolucija su nezabeležene po veličini, brzini i obimu. Prema Svetskom ekonomskom forumu do 2025. godine očekuju se promene poput – jedan trilion senzora biće povezano sa internetom, 10% naočara za čitanje biće povezano sa internetom, prve automobile proizvedene putem 3D štampača, prve robot farmaceute u SAD, prve pametne telefone koje je moguće implantirati u ljudsko telo, 90% populacije koristiti će pametan telefon, prva transplantacija jetre iz 3D štampača, prvi grad sa preko 50.000 stanovnika bez semafora i dr.

Tako npr. u Japanu Tojota korporacija podno planine Fudži pravi grad budućnosti, koji će biti dom 2.000 odabranih ljudi. Novi grad u Japanu bio bi karakterističan po spajanju tri vrste saobraćajnica i pešačkih staza, gde bi svaka staza bila namenjena različitom tipu korisnika. Ulice ovog grada bi kreirale organsku mrežu kako bi se efikasno testirala Tojota vozila. Stambeni objekti bili bi opremljeni pametnim tehnološkim sistemima, poput kućne robotike koja bi pomagala stanovnicima u svakodnevnom životu. Bolnica ovog grada bi najverovatnije poput stambenih objekata bila opremljena pametnim tehnološkim sistemima. A u gradu bi živeli ljudi budućnosti koji bi morali da potpišu određeni ugovor koji bi imao i stavku o poverljivosti podataka.³¹

Četvrta industrijska revolucija kao i prethodne industrijske revolucije iznestrile su nove bolesti kod ljudi kao što su: teški akutni respiratori sindrom (SARS), respiratori sindrom na Bliskom Istoku, novi koronavirus (2019-nCoV) i dr.

Teški akutni respiratori sindrom (SARS) predstavlja respiratornu infekciju čiji je izazivač koronavirus nazvan SARS koronavirus (SARS-CoV). Infekcijom je bilo zaraženo preko 8.000 ljudi, od kojih je 10% umrlo.

U septembru 2012. godine Svetska zdravstvena organizacija je identifikovala novu vrstu koronavirusa nazvavši ga koronavirus bliskistočnog respiratornog sindroma (MERS-CoV). Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji do 30. oktobra 2013. godine u Saudijskoj Arabiji je registrovano 124 obolelih od ovog virusa i 52 letalna ishoda, da bi se infekcija MERS-CoV od decembra 2019. godine javila u Republici Koreji u kojoj je bilo inficirano 2.468 osoba sa stopom smrtnosti 34,5%.

Novi koronavirus (2019-nCoV) javio se u decembru 2019. godine u gradu Vuhan u Kini, od kojeg su do 9. februara 2020. godine umrlo 814 ljudi, a obolelo od koronavirusne pneumonije 37.590 ljudi. Sumnja se da je izvor virusa meso zmija, a možda meso slepih miševa. Kineski lekar Li Venlijang koji je alarmirao svet na pojavu epidemije respiratorne bolesti umro je od posledica ove bolesti, dok je novorođenče rođeno 2. februara 2020. godine u Vuhunu, u epicentru virusa, umrlo posle 30 sati života. Kako se novorođenče inficiralo koronavirusom još uvek je nepoznanica. Svetska zdravstvena organizacija je respiratornu koronavirusnu infekciju sa epicentrom u Vuhunu proglašila globalnom epidemijom. Ova respiratorna infekcija je primorala zdravstveni sistem Kine da u Vuhunu za sedam dana sazida bolnicu sa kapacitetom od 10.000 kreveta, a nešto kasnije sazida u istom gradu još jednu bolnicu istog kapaciteta za petnaest dana. Grad je izolovan, u karantinu, dok su hoteli i škole pretvorene u centre za lečenje. Medicinsko osoblje Vuhana bori se sa nedostatkom kreveta i medicinske opreme.³²

I četvrta industrijska revolucija dala je nuklearni akcident - Fukuimska katastrofa. Akcident se desio 11. marta 2011. godine otkazivanjem uređaja nuklearne elektrane Fukušima 1, kod grada Okuma u Japanu, kao posledica zemljotresa. Zbog straha od širenja radijacije, stanovništvo je evakuisano iz oblasti 20 km oko nuklearne centrale. Fukuimska katastrofa je na međunarodnoj skali za nuklearne incidente dobila ocenu 7. Fukuimska katastrofa je posle Černobiljske katastrofe najteža nesreća koja se desila pri upotrebi nuklearne energije u mirnodopsko vreme.³³

Zaključak

Prikazane su industrijske revolucije koje su sa svojim elementima uticale na čovečanstvo i delatnost ljudi i implementirale u sfere ljudske delatnosti, u prvom redu u medicini. Posebno je sagledana i analizirana četvrta industrijska revolucija i njen učinak na sferu medicine. Autori zaključuju da je od mnogih različitih i sveobuhvatnih izazova sa kojima smo se mi i naša civilizacija danas suočili, jedan od značajnih i intenzivnih izazova predstavlja razumevanje i oblikovanje nove tehnološke revolucije - revolucija 4.0, a naročito njen uticaj i implementacija u sferi medicine. Sagledan je pomak u svim sferama ljudske delatnosti, posebno medicine, obeleženih pojavom novih poslovnih modela, preobražajem sistema medicine, proizvodnje, potrošnje, transporta i isporuke. Još uvek se ne zna kako će se odvijati četvrta industrijska revolucija, u kom pravcu će teći, koji je njen krajnji efekat, koliko će uticati na razvoj medicine i drugih grana delatnosti ljudi i sl, ali ono što treba da zabeleži četvrta industrijska revolucija su promene u radu i komunikacijama, kako se izražavamo, informišemo, zabavljamo i lečimo, kako se menjaju vlade i institucije, kao i sistemi obrazovanja, zdravstva, transporta i dr. Tvorci četvrte industrijske revolucije smatraju da su promene koje donosi nova industrijska revolucija nezabeležene po veličini, brzini i obimu u svim sferama ljudske delatnosti, pa i u medicini.

Literatura

- Rade Babić, Gordana Stanković-Babić, Marko Lazović, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Tijana Kažić, Marko Ristić: Dr Josif Pančić (1814 – 1888) - dvesta godina od rođenja, I deo. Acta Medica Medianae 2015; Vol.54(1): 71-74.
- Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Marko Lazović, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Tijana Kažić, Marko Ristić: Dr Josif Pančić (1814 – 1888) – dvesta godina od rođenja – II deo. Acta Medica Medianae 2015; 54 (2): 71-75.
- Karakašević B: Mikrobiologija i parazitologija. Medicinska knjiga. Beograd/Zagreb. 1980.
- Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Nevena Babić: Fantastična četvorka. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2019; 17 (4): 20-25.
- Бабић РР, Станковић-Бабић Г, Бабић РС: 120. година од открића х-зрака. У Б. Димитријевић, З. Васић (уредник): 800 година српске медицине. Трећи со- колски зборник. Српско лекарско друштво. Београд. 2012: 237-246.
- Babić RR : Tesla o x-zracima. Vojnosanitetski pregled 2006 : 63(11) : 979-982.
- Babić RR: Povodom 155. godina od rođenja Mihajla Idvorskog Pupina. Vojnosanit Pregl 2009; 66(5): 407–410.
- Babić RR, Stanković-Babić G: Marija Sklodovska Kiri (1867-1934) – doprinos razvoju radiologije. Med Pregl 2011; LXIV (3-4): 229-233.
- Rade Babić, Gordana Stanković-Babić: Dr Avram Jozef Vinaver (1862-1915) – Pioneer of radiology in Serbia. Med Pregl 2015; LXVIII (5-6): 204-210.
- Раде Р. Бабић, Страхиња Бабић, Александра Марјановић, Нина Стаменић, Никола Јевтић: Историја трансплатације ткива и органа. Симпозијум "Трансплантацija бубрега и завештање органа". Ниш. 8. мај 2015. г. Медицински факултет у Нишу, Свечана сала.
- Babić Radomir: Kompjuterizovana medicinska slika. Naučni podmladak 1982; 14 (3-4): 123-130.
- Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Strahinja Babić, Nevena, Babić, Aleksandra Marjanović: Novi trendovi radiologije u oftalmologiji. Acta Ophthalmologica 2016; 42 (2): 10-19.
- Babić RR, Stanković-Babić G, Pavlović-Radojković A, Babić S, Marjanović A, Babić N: Kompjuterizovana tomografija u dijagnostici patoloških stanja i oboljenja oka i orbite. Acta Ophthalmologica 2015;40(2):15-19.
- Горан Јовановић, Раде Р. Бабић: Ортопантомографија – могућности и вредности у стоматолошкој пракси. Научни Подмладак 1987; 3-4: 29-36.
- Babić RR, Babić S, Marjanović A, Pavlović MD, Pavlović M, Stanković Babić G: Magnetna rezonanca. Materia medica 2014; 30 (2): 1121.
- Babić Strahinja, Ivanković Nemanja: Tehnike snimanja u magnetnoj rezonanci. Seminarski rad. Medicinski fakultet. Univerzitet Niš. 2013.
- Babić Radomir: Nuklearno magnetska rezonancija. Acta medica Medianae 1983; 22(1): 121-124.
- Babić Radomir: Mogućnosti primene NMR u medicini. Naučni podmladak 1983; 14 (1-2): 111-115.
- Rade R. Babić, G. Stanković-Babić, M. Mladenović, S. Babić, A. Marjanović, N. Babić,D. M. Pavlović, L. M. Pavlović: Novina u radiologiji - radiološki nož. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2018; 16 (3):27-32.
- Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Dimitrije M. Pavlović, L. M. Pavlović: Gama Nož. Apollinem medicum et aesculapium 2015; 12 (1): 35-38.
- Babić Strahinja. Zdravstveni informacioni sistem. Seminarski rad. Medicinski fakultet. Univerzitet u Nišu. Niš. 2012.
- Babić R Rade, Milošević Zoran, Djindjić Boris, Stanković Babić Gordana: Radiološki informacioni sistem. Acta Medica Medianae 2012; 51 (4): 39-46.
- Rade R. Babić, Gordana Stanković-Babić, Strahinja Babić, Aleksandra Marjanović, Nevena Babić, Nina Stamenković: Radiološki informacioni sistem i digitalna mamografija. Apollinem medicum et aesculapium 2015; 13 (3): 30-30.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 18 - Broj 4

oktobar-decembar/2020.

24. Gordana Stanković-Babić, Rade R. Babić, Zoran Milošević: The ophthalmic information system. *Acta Medica Medianae* 2018;57(1):116-121.
25. Раде Р. Бабић, Гордана Станковић-Бабић, Страхиња Бабић, Александра Марјановић: Радиолошки информациони систем бренд у радиологији. У књизи Спира Страхињић, Никола М. Павловић, Раде Р. Бабић: "Нови трендови у нефрологији. Продужи живот. 40 година оснивања Института за нефрологију и хемодијализу Медицинског факултета Универзитета у Нишу (1973-2013)". Помоћни уџбеник + Е-издање (ЦД). Медицински факултет Ниш. Свен – Ниш. Ниш. 2013. 2013.:248-258.
26. Babić R Rade, Milošević Zoran, Stanković Babić Gordana: Teleradiology – radiology at distance *Acta Facultatis Medicinae Naissensis* 2012; 29 (3): 145-151.
27. Babić R Rade, Milošević Zoran, Stanković Babić Gordana: Web technology in health information system *Acta Facultatis Medicinae Naissensis* 2012; 29 (2): 81-87.
28. Спира Страхињић, Раде Чукуранивић, Никола Павловић, Раде Р. Бабић: "Балканска ендемска нефропатија 50 година научноистраживачког рада 1957-2007". Специјална публикација. Медицински факултет у Нишу. Свен – Ниш. Ниш. 2007.
29. Stevan M. Glogovac, Z. Dimitrijević, B. Mitić, M. Prokopović, M. Sokolović, M. Stojanović, D. Tasic, Lj. Dinić, R. Babić, M. Pavlović: Učestalost balkanske endemske nefropatije i drugih bubrežnih bolesti u Jablaničkom okrugu – 30 godina. *APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM* 2017; 15 (4): 1-6.
30. Klaus Schwab: Fourth Industrial Revolution, , World Economic Forum, 2015.
31. Tojota podno planine Fudži pravi prototip grada budućnosti. <https://www.gradnja.rs/toyota-woven-city-big-japan-fuji/>
32. 2019-20 Wuhan coronavirus outbreak. https://en.wikipedia.org/wiki/2019%E2%80%9320_Wuhan_coronavirus_outbreak
33. Fukušimska katastrofa. <https://sr.wikipedia.org/sr-ec/>
34. Bioničko oko. <https://lensoptic.com/novosti/novosti-u-oftalmologiji/bionicko-oko/>
35. Živanović K. Četvrta industrijska revolucija. <https://www.cirsd.org/sr-latn/mladi-eksperti/cetvrta-industrijska-revolucija>

STRUČNI RADOVI

RADIOLOŠKO-KLINIČKI ASPEKTI EPONIMA UROTRAKTA

Rade R. Babić¹, Gordana Stanković-Babić^{2,3}, Strahinja Babić³,
Aleksandra Marjanović³, Nevena Babić³

1 Centar za radiologiju, Klinički centar, Niš

2 Klinika za očne bolesti, Klinički centar, Niš

3 Medicinski fakultet, Univerzitet, Niš

SAŽETAK

U svakodnevnom medicinskom jeziku kao eponim najčešće se upotrebljava ime lekara koji je otkrio neku bolest ili je opisao znak neke bolesti kao tipičan znak bolesti po kojem je ta bolest prepoznatljiva.

Rad ima za cilj da prikaže radiološku i kliničku sliku eponima urinarnog trakta i bazira se na znanju, višegodišnjem radnom iskustvu, saopštenjima u relevantnim domaćim i stranim časopisima, radiološkoj filmoteci autora i koautora.

Prikazani su eponimi urinarnog trakta: Lenarduzzijeva bolest, Wilmsov tumor, Meckelov sindrom, Alströmов sindrom i Bardet-Biedlov sindrom.

Ključne reči: eponim, urinarni trakt, radiologija

SUMMARY

In everyday language as a medical eponym commonly used name of the doctor who discovered a disease or a symptom of an illness described as a typical sign of the disease in which the disease is recognized.

The paper aims to show the radiological and clinical eponym of urological tract, while work is based on knowledge, many years of work experience, statements in relevant national and international journals, radiology film archive of the author and co-authors.

The paper presents the eponym urinary tract disease Lenarduzzijeva, Meckel syndrome, Alstrom syndrome, Bardet-Biedl syndrome and Wilm's tumor.

Key words: Eponym, urinary tract, radiology

UVOD

Eponim (ἐπώνυμος = eponymos) je ime nekog autora koji je po profesiji lekar, stomatolog, apotekar, veterinar, pronalazač, konstruktor itd.¹ U svakodnevnom medicinskom jeziku kao eponim najčešće se upotrebljava ime lekara koji je otkrio neku bolest ili je opisao znak neke bolesti kao tipičan znak te bolesti po kojem je ta bolest prepoznatljiva npr. Lazarevićev znak, i slično. Eponim može da nosi ime jednog ili više autora. U eponime mogu ući reči koje nisu deo standardnog jezika, a koriste se u svakodnevnom govoru, kao npr. digitron, kalodont, eurokrem i dr.

NAŠ RAD

Cilj rada je da prikaže rendgenološku i kliničku sliku eponima urinarnog sistema koji se mogu sresti u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Rad se bazira na znanju, višegodišnjem radnom iskustvu, saopštenjima u relevantnim domaćim i stranim časopisima, radiološkoj filmoteci patoloških stanja i oboljenja urosistema (analogni i digitalni rendgenogrami, ehotomogrami, kompjuterizovani tomogrami, magnetorezonantni skenovi i dr.) autora i koautora¹⁸ i literaturna saopštenja.¹⁻¹⁸

Ilustracijama prikazujemo rendgenološku sliku nekih karakterističnih eponima urinarnog sistema: Lenarduzzijeva bolest, Wilmsov tumor, Meckelov sindrom, Alströmов sindrom i Bardet-Biedlov sindrom.

LENARDUZZIJEVA BOLEST

Sinonimi: Morbus Lenarduzzi, Lenarduzzi-Cacchi-Ricci disease, sunđerast bubreg, medularni sunđerast bubreg, medularni spongiosni bubreg.

Lenarduzzijeva bolest je kongenitalna i nasledna anomalija medule bubrega u kojoj su dis-

Adresa autora: Prof. dr Rade R. Babić, radiolog. Centar za radiologiju, Klinički centar Niš.

E-mail: gordanasb@mts.rs



Slika 1. a) Profesor Guerrino Lenarduzzi, radiolog Univerziteta u Padovi i član Instituta Veneto; b) Morbus Lenarduzzi. IVU. Strelicama označena su piramidalna rumenila i konkrementi u proširenim sabirnim cevčicama levog bubrega. Identične promene i na desnom bubregu¹⁸

talni okrajci sabirnih kanalića prošireni u vidu cističnih formacija. Prošireni sabirni kanalići mogu da sadrže kamence, najčešće porekla kalcijum-oksalata. Anomalija se može manifestovati unilateralno ili bilateralno, kao difuzna forma, kada su zahvaćene sve piramide ili kao cirkumskriptna forma, kada su promene prisutne samo u pojedinim piramidama. Javlja se u 0,2% svih IVU pregleda.

Klinička slika: renalna kolika, hematurija, hiperkalciurija, dok su ređe prisutne dizuričke i druge smetnje, kao i simptomi drugog nadovezanog oboljenja, najčešće infekcije. Dijagnostikuje se slučajno rendgenološkim pregledom.

Metode pregleda su nativna rendgenografija urotrakta, IVU, ehosonografija, CT i MR bubrega. Na nativnom rendgenogramu urotrakta vizuelizuju se multipli, maleni konkrementi u vrhovima piramida bubrega, obično bilateralno. Ukoliko su konkrementi multipli, a obično jesu, onda leže u istoj visini, bliže korteksu bubrega i

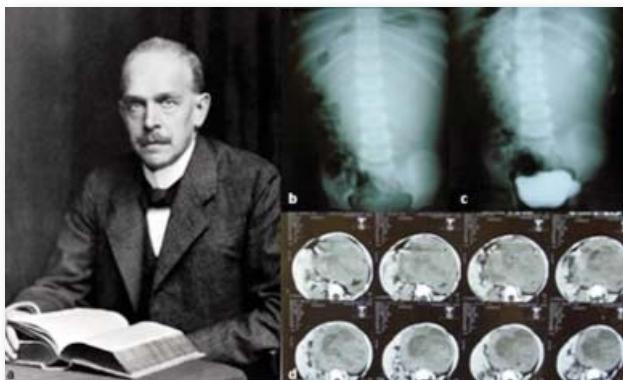
duž kortiko-medularne granice, formirajući niz koji je paralelan sa konturom bubrega. Bubrezi su normalnih razmera ili lako uvećani. Na urogramima pijelokaliksni sistemi su normalnog nalaza. U piramidama se vizuelizuje piramidalno rumenilo (pyramidal blach), a prezentuje se neposredno iznad čašica, obostrano ili jednostrano, difuzno ili parcijalno, ponekad samo u jednoj piramidi, magličasto, zrakasto, vretenasto, moljičasto, grozdasto, trouglasto ili kružno zasenčenje (slika 1). Upravo ta papilarna kontrastna zasenčenja odgovaraju agregatima jodnog kontrastnog sredstva u ektatičnim sabirnim kanalićima.^{2-5,18}

Anomaliju je sa kliničkog i rendgenološkog aspekta opisao 1939. godine italijanski radiolog i profesor na Medicinskom fakultetu u Padovi, Guerrino Lenarduzzi (Gverino Lenarduci 8. avgust 1902, Pinzano al Tagliamento 29. april 1985, Padova) koja u njegovu čast nosi njegovo ime - Morbus Lenarduzzi.²⁻⁵

WILMSOV TUMOR

Sinonimi: Wilmsov tumor, embryoma, embrionalni mešoviti tumor, carcinosarcoma.

Wilmsov tumor je maligni tumor bubrega specifičan za dečje doba (slika 2). Retko se sreće kod odraslih. Tumor daje metastaze u plućima, jetri, kostima, mozgu i drugim organima. Kod većine obolele dece tumor se pipa u trbuhi, a kada je vrlo veliki, može se protezati do medijalne linije i dalje u karlicu. Sreće se hematurija, bol u abdomenu. Od radioloških metoda pregleda relevantne su nativni rendgenogram urotrakta, IVU, EHO, CT i MR, scintigrafija bubrega.¹⁵⁻¹⁷ Na nativnom rendgenogramu urotrakta Wilmsov tumor vizuelizuje se kao mekotkivna, homogena senka, različitog dijametra koja u enormnim dimenzijama prelazi preko kičmenog stuba na kontralateralnu stranu, katkad seže do kupole ipsilateralne dijafragme, a kaudalno spušta u malu karlicu, dok su želudac i crevne vijuge, sa tumorski izmenjenim bubregom, potisnute preko kičmenog stuba na suprotnu stranu (slika 2b).¹⁸ Nakon i.v. aplikacije jodnog kontrastnog sredstva vizuelizuje se u tumorom izmenjenom bubregu deformisan pijelokaliksn sistem (slika 2c).¹⁸ CT-om vizuelizuje se tumorom deformisan bubreg i njegov pijelokaliksn sistem (slika 2d).¹⁸ MR, scintigrafija i EHO bubrega su od relevantnog značaja u dijagnostici Wilmsovog tuma. Wilmsov tumor diferencijalno-dijagnozno treba razlikovati od neuroblastoma koji se odlikuje kalcifikacijama u tumorskoj senci bubrega i metastazama u kostima.



Slika 2. a) Carl Max Wilhelm Wilms; Wilmsov tumor vizuelizovan nativnim rendgenogramom urotrakta (b), IVU (c) i CT (d) kod istog deteta¹⁸

Wilmsov tumor nosi ime nemačkog patologa Carl Max Wilhelm Wilms (Karl Maks Vilms, 5. novembar 1867. - 14. maj 1918; slika 2a).¹⁵⁻¹⁷

MECKELOV SINDROM

Sinonimi: Meckel syndroma, Meckel-Gruber syndroma, Gruber syndroma, Dysencephalia splanchnocystica.

Meckelov syndrom predstavlja klinički i genetički heterogeni sindrom (slika 3).⁶⁻⁹ Karakteriše se cističnim bubrežima (u 95%), meningoencefalocelom (60-80%), polidaktilijom (55-75%), fibroznom jetrom i kratkim ekstremitetima. Do nastanka anomalije dovode mutirani geni: MKS1, MKS3/TMEM67, NPHP3, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A, MKS2/TMEM216. Pobrojni geni eksprimiraju se u centrozomama, ciliji i ćelijskoj membrani, pa kao takvi učestvuju u citogenezi, lokalizaciji bazalnog telašca i signalizaciji (hedgehog signalizaciji). Javlja se u 0,02 na 10.000 porođaja. Dijagnostika: Nivo amnionske tečnosti može biti smanjenog ili normalnog volumena. Od relevantnog značaja je ultrazvučna dijagnostika, kada se intrauterusno, na fetusu vizuelizuju meningoencefalocela, cistični bubrezi i polidaktilija.⁶⁻⁹

Syndroma Meckel nosi ime nemačkog anatoma Johanna Friedricha Meckela (Johan Fridrik Mekel, 17. oktobar 1781 - 31. oktobar 1833) koji je 1822. godine opisao ovu anomaliju.⁶⁻⁸ U njegovu čast rudimentovani ostatak omfalomezenterijskog kanala nosi njegovo ime - divertikulum Meckel (Meckel diverticulum; 1809), a gen na hromozomu 8 (8q21.3-q22.1) zove se po njemu - protein Meckel gen.⁶⁻⁹



Slika 3. Meckel syndroma: a) Johann Friedrich Meckel; b) Ehosonogram fetusa sa Meckelovim syndromom

ALSTRÖMOV SINDROM

Sinonimi: Alström syndroma, Alström-Halgren syndrome.

Alströmov syndrom je anomalija koja se nasleđuje autozomno recesivno, a karakteriše se multiorganskim disfunkcijom.^{10,11} Prisutan je retinitis pigmentosa sa oštećenjem vida, tokom kojeg bolesnik doživljava progresivni "tunelski vid" sa gubitkom vida uz nistagmus. Sreće se oštećenje sluha, gojaznost, steatoza, kardiomiopatija, usporeni razvoj. U ranom detinjstvu se javlja diabetes mellitus tip 2, koji se odlikuje visokim nivoom glukoze u krvi, praćen insulin-skim rezistencijom i nedostatkom insulina. Kod dečaka se sreće hipogonadotropni hipogonadizam. Bubrezi su oslabljene funkcije sa postepenim propadanjem funkcije koja vodi do poremećaja koncentracije urina, poliurije, polidipsije i dr. Sindrom je prouzrokovana mutacijom ALMS1 gena, koji ima ekspresiju u centriolu i bazalnom telašcu. Incidenca: od 1 na 10.000 do 1 na 1.000.000 stanovnika.

Anomalija je dobila ime po švedskom psihijatru Carl-Henry Alströmu (Karl-Henri Alstrem, 1907 – 1993).^{10,11}

BARDET-BIEDLOV SINDROM

Ovaj sindrom predstavlja anomaliju sa pigmentoznim retinitisom, gojaznošću, polidaktilijom, hipogonadizmom i bubrežnom insuficijencijom.¹¹⁻¹⁴ Zahvaćenost bubrega u ovom sindromu je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta. Oštećenja na bubregu mogu se kretati od nefrooftize s bolešću tubulointersticija do cističnih bolesti sličnih autosomno dominantnoj i autosomno recesivnoj policističnoj bolesti bubrega. U nastanku ovog sindroma odgovorni su BBS geni: BBS1, BBS2, ARL6/BBS3, BBS4, BBS5, BBS7, TTC8/BBS8, BBS10, TRIM32/ BBS11, BBS12, CCDC28B, CEP290, TMEM67, MKS1, MKKS.

Anomalija je dobila ime po francuskom lekaru Georgesu Louisu Bardetu (Žorž Luj Barde, 1885-1966) koji je u svom diplomskom radu "Sur un syndrome d'obésité infantile avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypop-

hysaire)" 1920. godine opisao izuzetno retku bolest sa sledećim simptomima: gojaznost, retinitis pigmentosa, polidaktilyja i hipogonadizam.^{12,13} Dve godine kasnije, dakle 1922. godine, mađarski patolog Arthur Biedl (Artur Biedl 4. oktobar 1869. - 26. avgust 1933), koji se smatra osnivačem moderne endokrinologije, opisao je da u sklopu ove bolesti postoji gojaznost, retinitis pigmentosa, polidaktilyja i hipogonadizam.¹⁴ U čast ova dva lekara anomalija se zove Bardet-Biedl syndroma.

ZAKLJUČAK

Autori su u radu prikazali rendgenološku i kliničku sliku urinarnih eponima - Lenarduzzi-jeva bolest, Meckelov sindrom, Alströmov sindrom, Bardet-Biedlov sindrom, Wilmsov tumor, koji se mogu dijagnostikovati i prepoznati koraktnim rendgenološkim pregledom.

Literatura

- Košić A: Medicinski rečnik. Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1971.
- Babić RR: Radiološka slika kongenitalnih anomalija bubrega. Magistarski rad. Medicinski fakultet u Nišu, Niš, 1994.
- Babić RR: Radiološka slika anomalija bubrega. Grafika Galeb – Niš. Niš. 1996.
- Babić RR, Babić S, Marjanović A: Morbus Lenarduzzi – prikaz bolesnika. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2015;13(4):11-13.
- Guerrino Lenarduzzi. https://it.wikipedia.org/wiki/Guerrino_Lenarduzzi poslednje otvaranje: januar 2020.
- Johann Friedrich Meckel. https://en.wikipedia.org/wiki/Johann_Friedrich_Meckel poslednje otvaranje: januar 2020.
- Saraga M, Vukojević K, Glavina Durđov M, Saraga Babić M: Bubrežne ciste i cistogeneza. Paediatr Croat. 2015; 59 (Supl 1): 24-30.
- Meckel syndroma. https://www.youtube.com/watch?v=katC_ww7j8Y poslednje otvaranje: januar 2020.
- Babić RR, Mitrović D, Nagorni I, Babić S, Marjanović A, Babić N: Eponimi gastroenterološkog trakta – radiološko-klinički aspekti. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2018;16 (2):25-31.
- Alström syndrome. https://en.wikipedia.org/wiki/Alstr%C3%B6m_syndrome poslednje otvaranje: januar 2020.
- Retinitis pigmentosa. https://sr.wikipedia.org/sr-el/Retinitis_pigmentosa poslednje otvaranje: januar 2020.
- Georges Bardet. From Wikipedia, the free encyclopedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Georges_Bardet poslednje tvaranje: januar 2020.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

oktobar-decembar/2020.

Vol. 18 - Broj 4

13. Bardet G: Sur un syndrome d'obésité infantile avec polydactylie et rétinite pigmentaire (contribution à l'étude des formes cliniques de l'obésité hypophysaire). Paris: Université de Paris. 1920
14. Arthur Biedl. From Wikipedia, the free encyclopedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Arthur_Biedl poslednje tvaranje: januar 2020.
15. Max Wilms. From Wikipedia, the free encyclopedia. https://en.wikipedia.org/wiki/Max_Wilms poslednje otvaranje: januar 2020.
16. Babić RR, Mitrović D, Radovanović Z, Đorđević V, Mitić B: Dijagnozne mogućnosti nativnog rendgenograma urotrakta u rendgen-dijagnostici patoloških stanja i oboljenja urosistema. Acta Medica Medianae 2000; 39 (5): 53-62.
17. Babić RR, Babić MR, Živić S, Radovanović Z, Jovčić S: Wilmsov tumor, rendgenološko-klinički aspekti. Acta medica Medianae, 1999: 38 (4);37-47
18. Babić RR: Filmoteka - rendgenogrami stečeni višegodišnjim radom u struci od 1991-2019. godine

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 18 - Broj 4

oktobar-decembar/2020.

PRIKAZI SLUČAJEVA

MÖBIUSOV SINDROM - OKULOFACIJALNA PAREZA - PRIKAZ SLUČAJA -

Gordana Stanković-Babić^{1,2}, Strahinja Babić¹, Aleksandra Marjanović¹, Nevena Babić¹

¹ Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu,

² Klinika za očne bolesti, Klinički centar Niš

SAŽETAK

U radu se prikazuje dečak sa Möbiusovim sindromom veoma retkim, kongenitalnim, neprogresivnim, neurološkim, sporadičnim stanjem, koje se označava još kao okulofacialna pareza zbog lica poput maske, mogućim jedino vertikalnim pokretom očiju na gore, pratećim hipermetropnim astigmatizmom, slabovidnošću, bez promena na rožnjači u smislu suvog oka s obzirom na nemogućnost potpunog zatvaranja kapaka. Sem oftalmoloških, sindrom ima i odgovarajuće sistemske karakteristike koje treba poznavati i blagovremeno prepoznati, s obzirom na to da oboleli zahtevaju praćenje i timski rad lekara različitih specijalnosti.

Ključne reči: MÖBIUS sindrom, okulofacialna pareza, retke bolesti

SUMMARY

The paper presents a boy with Möbius syndrome, a very rare, congenital, non-progressive, neurological, sporadic condition also marked by oculofacial paresis, due to a face like a mask, possible only by vertical movement of the eyes upwards, accompanying hyperopic astigmatism, low vision, without changes in the cornea in the sense of dry eye, given the impossibility of complete closing of the lid. Except ophthalmic characteristics, it also has appropriate systemic characteristics that need to be known and recognized in a timely manner, since patients require monitoring and teamwork of doctors of various specialties.

Key words: MÖBIUS syndrome, oculofacial paresis, rare diseases

Uvod

Binokularni vid predstavlja jedinstvenu mentalnu vizuelnu percepciju dve monokularno nastale slike. Njegove prednosti su šire vidno polje, bolja oština vida, mogućnost stereo-vida. Postoje motorna komponenta binokularnog vida koju čine motilitet i okulomotorna ravnoteža i senzorna komponenta binokularnog vida koja obuhvata retinalnu korespondencu i refleksu binokularnog vida. Razvoj binokularnog vida započinje u neonatalnom periodu, iziskuje okulomotornu ravnotežu, u međusobnom je skladu sa refleksima fiksacije, fuzije, konvergencije, akomodacije; likovi posmatranog predmeta koji se formiraju na oba oka moraju biti približno jednakе veličine i jasnoće. Ukoliko osovine levog i desnog oka nisu idealno međusobno paralelne, već između sebe zaklapaju izvestan ugao, postoji neparalelnost vidnih osovina – strabizam.¹

Neuromuskularni sistem odojčeta je nezreo, položaj očnih jabučica u prva četiri meseca života može biti promenljiv, te svaki poremećaj položaja očne jabučice nakon ovog uzrasta zahteva pregled oftalmologa. Optički sistem se suprotno vestibularnom kasno razvija. Vestibularni živac je mijelinizovan tj. funkcionalno sposoban u šestom mesecu embrionalnog razvoja, dok se optikus mijelinizuje tek pri rođenju, a žuta mrlja od koje zavisi fiksaciona sposobnost očiju razvijena je tek u četvrtom mesecu života. Pogrešan položaj očiju pre četvrtog meseca života bebe najčešće je posledica poremećaja koordinacije između optičkih i vestibularnih uticaja.²

Obično pedijatar prvi uočava problem te dete šalje na oftalmološki pregled kojim treba da se isključi pseudostrabizam od pravog strabizma, latentni od manifestnog, koji dalje može biti konkomitantni (komitantni) kao češći i paralitički redi, ali ne i nemoguć. Kao posledica anatomske promene na mišićima oka, urođene fibroze mišića ili njihove paradoksalne inervacije

Adresa autora: Doc. dr Gordana Stanković-Babić, oftalmolog. Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu, Klinika za očne bolesti, Klinički centar Niš.

E-mail: gordanasb@mts.rs

mogući nalaz su i tzv. posebni oblici strabizma u grupu kojih spadaju: Duaneov sindrom, Brownov sindrom, alphabet sindromi, strabismus fixus, Möbiusov sindrom.

U radu se prikazuje dečak sa Möbiusovim sindromom veoma retkim, kongenitalnim, neprogresivnim, neurološkim, sporadičnim stanjem.

Prikaz slučaja

Dečaka uzrasta 6 godina, nešto nižeg rasta za uzrast, uobičajene uhranjenosti, dovodi otac na konsultativni pregled u Kabinet za ortoptiku i pleoptiku Klinike za očne bolesti KC Niš. Uputaćen je od strane neurologa, radi oftalmološkog pregleda u sklopu postavljene dijagnoze. Terminsko dete, negativna porodična anamneza, majka umrla ubrzo po rođenju deteta, navodno koristila Benzodiazepin tokom trudnoće.



Slika 1. Möbiusov sindrom (izraz lica poput maske, orto položaj očiju, moguća pokretljivost bulbusa samo put naviše)

Dečak specifičnog izgleda lica, poput maske (ne može da se nasmeje, namršti), zbrisane nazolabijalne brazde, poluotvorenih, malih usta, pojačane salivacije, nešto otežanog govora, nepotpuno zatvara očne kapke; orto položaj očiju, mogući jedino vertikalni pokreti očiju prilikom provere motiliteta bulbusa (slika 1), objektivna refrakcija oka pokazuje hipermetropni astigmatizam, postoji slabovidost, vidna oština obostrano uz odgovarajuću korekciju 0,5; biomikroskopski nalaz je u granicama normale, sa očuvanim kvalitetom suznog filma na prvom i kasnijim kontrolnim pregledima, bez promena na rožnjači u smislu suvog oka, kao i uredan oftalmoskopski nalaz, sem diskretno bleđe papile obostrano. Data je preporuka za periodičnim kontrolnim pregledima radi praćenja stanja rožnjače/kvaliteta suznog filma, uz korišćenje preparata veštačkih suza, gela tokom dana, a masti uveče, kao i praćenje kvaliteta vida uz korekciju

dioptrije sa odrastanjem. Unazad 5 godina objektivni oftalmološki nalaz je isti, a dete se i dalje prati u Kabinetu.

Diskusija

Nemački neurolog Paul Julius Möbius (Paul Julius Mebjus, 1853-1907) prvi je opisao ovaj sindrom 1888. godine. Predstavlja neprogresivno neurološko stanje koje se manifestuje prvenstveno kao paraliza mišića lica, zbog čega oboleli ne mogu da se smeju, da se namršte, da trepnu, zatvore oči (paraliza VII kranijalnog živca), niti da ih pomeraju levo-desno (paraliza VI kranijalnog živca). Nedostatak facialne ekspresije otežava socijalnu interakciju, pa osobe sa ovim sindromom mogu izgledati nezainteresovano ili neprijateljski, a okruženje često potcenjuje i njihove intelektualne sposobnosti (makar mogu da budu i umereno mentalno retardirane). Emocije iskazuju govorom tela, stavom ili glasom, a često se kaže i smeju se srcem.

Ostali simptomi Möbiusovog sindroma uključuju respiratorne poteškoće, slabost gornjeg dela tela, (hipotonija mišića, hipoplazija pektoralnog mišića), moguće su anomalije ekstremiteta (brahidaktilija, sindaktilija, urođena amputacija); zatim postoje mala usta (microstomia), mala brada, neuobičajen oblik jezika ili atrofija terminalne trećine jezika (pareza IX i XII kranijalnog nerva), abnormalnosti zuba i nepca, poremećaji u govoru, poteškoće pri gutanju, gluvoča, anomalija ušnih školjki, ušnog kanala, potom problemi sa vidom i senzornom integracijom, poremećaj spavanja, normalna do umereno smanjena inteligencija i/ili elemente autističnog spektra.¹⁻⁵

Okularne manifestacije obuhvataju horizontalnu paralizu pogleda u 50% slučajeva, dok su vertikalni pokreti bulbusa očuvani, ili samo pokret bulbusa put gore. Zbog nemogućnosti zatvaranja očnih kapaka, moguće su promene u kvalitetu suznog filma i providnosti rožnjače; prisutne su refrakcione anomalije, sa ili bez strabizma; zbog bilateralne paralize VI kranijalnog nerva, moguća je ezotropija u primarnom položaju u 50% ili orto položaj očiju.¹ Redje

očne manifestacije su aplazija karunkule lakrimalis, mikroftalmus, jednostrani egzoftalmus.^{1,2}

Möbiusov sindrom je oblik kongenitalnog kranijalnog inervacijskog poremećaja u razvoju jednog ili više kranijalnih živaca (moguća je hipoplazija ili agenezija jedara kranijalnih nerava, nekompletan razvoj facijalisa i/ili drugih kranijalnih nerava, kao i delova CNS) sa posledičnim poremećajem inervacije pripadajućih mišića i sekundarnim promenama strukture i funkcije tih mišića. Ovaj izuzetno redak neurološki poremećaj stoga je posledica najčešće nepotpunog razvoja pre svega VI i VII moždanog živca, a javlja se u odnosu 2-20:1.000000 rođene dece.²⁻⁷ Pravi uzrok pojave ovog sindroma je nepoznat. Smatra se da se radi o multifaktorijalnom poremećaju u okviru kojeg se ispoljava dejstvo genetičkih i faktora okoline, među kojima se najčešće pominju privremeni prekid krvotoka u prenatalnom razvoju deteta, uzimanje određenih lekova tokom trudnoće (Benzodiazepin, Thalidomid, Misoprostol), kokaina ili genske mutacije. Kao genska mutacija nasleđuje se autosomno dominantno, a abnormalan se gen može naslediti od bilo kojeg roditelja ili biti posledica nove mutacije. Rizik prenosa abnormalnog gena s roditelja na dete iznosi 50% za svaku trudnoću, bez obzira na pol deteta.²⁻⁷

Dijagnoza se bazira na karakterističnim simptomima, mada se iako specifičan izgled lica u vidu maske u najranijem uzrastu deteta kasno prepozna. Nema specijalnih dijagnostičkih testova koji potvrđuju dijagnozu ovog sindroma, a pritom isključuju druge uzroke paralize lica.

Lečenje je usmereno na prisutne abnormalnosti i često zahteva saradnju stručnjaka iz različitih područja (neurologe, pedijatre, plastične hirurge, otorinolaringologe, stomatologe). Nemoćnost zatvaranja oka uzrokuje pojačanu evaporaciju suza pa zahteva stalno ukapanje ka-

pi/gelova, masti. U težim slučajevima izvode se hirurški zahvati na mišićima pokretačima oka (u slučaju strabizma) ili mišićima lica. Najnovija hirurška metoda „operacija osmeha“ uključuje mikrovaskularni prenos mišića iz bedra (*musculus gracilis*) na lice, sa istovremenim povezivanjem živaca koji normalno inervišu mišiće lica. Lečenje vrlo često zahteva fizikalnu, govornu i radnu terapiju.⁷

Zaključak

Möbiusov sindrom je veoma retko, kongenitalno, neprogresivno, neurološko, sporadično stanje, zahteva praćenje i saradnju često tima lekara, specijalista različitih oblasti, koji treba da omoguće kvalitetan život obolelom. Jednom viđeno, ostavlja upečatljivu sliku lekaru praktičaru, zbog čega smo smatrali prikaz zanimljivim za prezentovanje.

Literatura :

1. Kanski Dž. Dž.: Klinička oftalmologija, prevod petog izdanja /Jack J. Kanski; sa značajnim prilozima Jan Menon; urednik Z. Latković, preveli i priredili Selimir D. Glišić et al. Beograd, Data Status, 2004:601-621,626-628.
2. Čelić M. Dorn: Strabizam i nistagmus. Medicinska naklada, Zagreb 2004:362-363.
3. Al Kaissi A., Grill F., Safi H., Ben Ghachem M., Ben Chehida F., Klaushofer K. Craniocervical junction malformation in a child with Oromandibular-limb hypogenesis-Möbius syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2007;2: 2.
4. Briegel W., Schimek M., Kamp-Becker I.: Moebius sequence and autism spectrum disorders-less frequently associated than formerly thought. Res Dev Disabil. 2010 Nov-Dec;31(6):1462-6.
5. Briegel W.: Neuropsychiatric findings of Möbius sequence - a review. Clin. Genet. 2006;70 (2): 91–7.
6. Budić I. et all. Moebius syndrome: Challenges of airway management. Acta clinica Croatica, Vol. 55, No. Supplement 1, 2016.
7. <https://rarediseases.org/rare-diseases/moebius-syndrome/>

SARKOIDOZA - ZNAČAJ RADIOLOŠKIH METODA PREGLEDA - PRIKAZ SLUČAJA

Stefan Stankov¹, Dragan Stojanov², Rade Babić³

¹ Medicinski fakultet, Niš

² Centar za radiologiju, Klinički centar Niš

³ Centar za radiologiju, Klinički centar Niš

SAŽETAK

Sarkoidoza je multisistemska bolest nejasne etiologije, čije su kliničke manifestacije obično nespecifične, što odlaže postavljanje dijagnoze. Radiolog je često prvi lekar koji predloži sagledavanje u smislu sarkoidoze, čak i kada se na nju klinički ne sumnja.

Cilj rada je prikaz pacijenta sa slučajno otkrivenom sarkoidozom koja je u trenutku postavljanja dijagnoze zahvatila pluća i slezinu i istaći značaj radioloških pregleda za postavljanje dijagnoze i praćenje toka bolesti.

Na radiografiji pluća abnormalnosti se mogu videti kod više od 90% pacijenata sa torakalnom sarkoidozom. Ehosonografija je primarna metoda pregleda kod sumnje na zahvaćenost abdominalnih organa. Kompjuterizovana tomografija (MSCT) se koristi kod sumnje na pulmonalnu i ekstrapulmonalnu sarkoidozu. Pri postavljanju dijagnoze vanplućne sarkoidoze koriste se i magnetna rezonanca (MR) i pozitronska emisiona tomografija (PET) -skener.

Sarkoidoza uglavnom ima dobru prognozu ako se otkrije u ranom stadijumu, dok u odmakloj fazi može uzrokovati značajan morbiditet i mortalitet.

Ključne reči: sarkoidoza, radiografija pluća, ehosonografija, kompjuterizovana tomografija

SUMMARY

Sarcoidosis is a multisystem disease of unclear etiology, whose clinical manifestations are usually nonspecific, which delays the diagnosis. The radiologist is often the first doctor to suggest an examination in terms of sarcoidosis, even when it is not clinically suspected.

The aim of this paper is to present a patient with accidentally discovered sarcoidosis that affected the lungs and spleen at the time of diagnosis and to emphasize the importance of radiological examinations for diagnosis and monitoring of the course of the disease.

On radiography, lung abnormalities can be seen in more than 90% of patients with thoracic sarcoidosis. Echosonography is the primary method of examination in case of suspicion of abdominal involvement. Computed tomography (MSCT) is used in suspected pulmonary and extrapulmonary sarcoidosis. Magnetic resonance imaging (MR) and positron emission tomography (PET) -scanner is also used to diagnose extrapulmonary sarcoidosis.

Sarcoidosis generally has a good prognosis if detected at an early stage, while in an advanced stage it can cause significant morbidity and mortality.

Key words: sarcoidosis, lung radiography, echosonography, computed tomography

UVOD

Sarkoidoza je multisistemski granulomatozni poremećaj nepoznatog uzročnika, koji se karakteriše razvojem nekazeirajućih granuloma sa proliferacijom epiteliodnih ćelija.¹ Iako je etiologija ovog stanja nedovoljno jasna, u njegovoj patogenezi mogu biti značajni ekološki i genetički faktori.² To je globalna bolest sa svetskom učestalošću od 1-40 slučajeva na 100.000 ljudi godišnje i prevalencijom od 0,2-64 slučaja na 100.000 stanovnika.^{3,4}

Sarkoidoza obično pogađa mlade i sredovečne ljude (obično starosti od 25-45 godina), sa malo većom prevalencijom kod žena.¹

Klinički znaci i simptomi su nespecifični i uključuju umor, gubitak težine, opštu slabost i, ređe, povišenu temperaturu. Otprilike polovina pacijenata ostaje asimptomatska. Najčešći nalaz na radiološkom pregledu je bilateralna hilusna limfadenopatija. Takođe, može se vizuelizovati i adenopatija u desnim paratrahealnim nodusima, levom aortno-pulmonalnom prozoru i subkardinalnim čvorovima, često sa povezanim plućnim infiltratima. Međutim, kod polovine simptomatskih pacijenata početna manifestacija može biti ekstratorakalna lokalizacija bolesti. Česte su lezije kože i oka, a takođe mogu biti zahvaćeni jetra, slezina, limfni čvorovi, parotidne žlezde, centralni nervni sistem, genitourinarni sistem, mišići i kosti.⁵

Dijagnoza sarkoidoze zahteva histološku potvrdu nekazeirajućih granuloma iz biopsije tkiva, prisustvo kliničko-radioloških karakterističnih znakova i isključivanje drugih mogućih zaraznih i granulomatoznih stanja. Često dolazi do dugog kašnjenja u dijagnozi, jer pacijenti mogu biti klinički asimptomatski uprkos prisustvu abnormalnosti na radiografiji grudnog koša.³ Nespecifični respiratorni simptomi kao što su kašalj, dispneja i bol u grudima mogu se videti u 9-19% slučajeva.⁶

Pacijenti za koje postoji sumnja da imaju sarkoidozu treba da se podvrgnu sveobuhvatnoj proceni koja uključuje dobijanje temeljne anamneze, fizički pregled i radiografiju grudnog koša.⁶

Serumski receptor za interleukin-2, neopterin, enzim koji pretvara angiotenzin, hitotriozidazu, lizozim, N-terminalni probrainski natriuretički peptid i nivo troponina T mogu biti korisni biomarkeri za aktivnost bolesti.⁷ Budući da sarkoidoze najčešće zahvata pluća, normalan radiografski nalaz uglavnom isključuje sarkoidozu. U slučajevima izrazite sumnje na sarkoidozu uprkos normalnom Rtg nalazu, HRCT (High-resolution CT) pluća, tehnika je daleko osetljivija za otkrivanje hilusne i medijastinalne limfadenopatije.⁵

Snimanje za vanplućnu sarkoidozu zavisi od mesta sumnje na zahvaćenost i često zahteva multislaysni skener (MSCT)⁸⁻¹⁰ i magnetnu rezonancu (MR).¹¹⁻¹³ Za procenu odgovora na lečenje kod pacijenata sa plućnom i vanplućnom sarkoidozom značajna je uloga pozitronske emisione tomografije (PET skener).

Kada radiološke pretrage ukazuju na sarkoidozu, dijagnoza se potvrđuje histološki nalazom nekazeoznih granuloma u bioptatu i isključivanjem drugih uzroka granulomatozne bolesti.¹⁵ Dijagnostička obrada zahteva biopsiju na određenim mestima, isključivanje drugih uzroka granulomatoze, te procenu težine i rasprostranjenosti bolesti, kako bi se utvrdilo da li je terapija neophodna. Mesta odakle treba uzeti bioptat mogu biti očigledna već pri prvom fizikalnom pregledu: lako su dostupni periferni limfni nodusi, promene na koži i konjunktive. Međutim, trans-

bronhijalna biopsija je dijagnostički postupak izbora u slučaju intratorakalne lokalizacije bolesti (senzitivnost 90% u iskusnim rukama⁵). Medijastinoskopiji se pristupa u slučajevima hilusne ili medijastinalne limfadenopatije bez plućnih infiltrata, posebno ako diferencijalno dijagnostički dolazi u obzir limfom. Otvorena biopsija pluća je drugi način kako se dolazi do plućnog uzorka, ali to zahteva opštu anesteziju, a danas je retko potrebna. Klinički i Rtg nalazi mogu biti dovoljno precizni za dijagnostikovanje I i II stadijuma bolesti, kada biopsija pluća nije moguća.

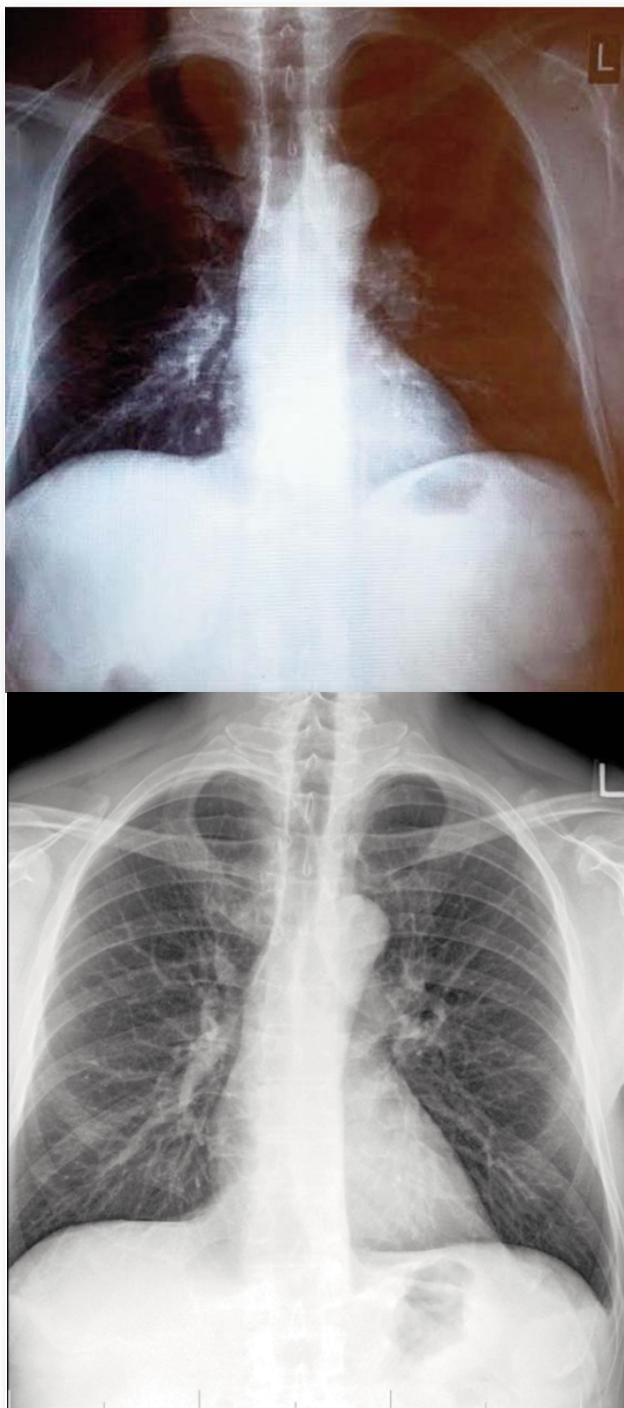
PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent SS, starosti 58 godina, primljen je na ehosonografski pregled (ES) abdomena i male karlice zbog akutnih urinarnih tegoba. Isključene su ES manifestne promene urinarnog trakta. Nalaz na parenhimatoznim organima gornjeg abdomena, sem slezine, u fiziološkim okvirima. Slezina je uredne veličine, inhomogene strukture sa multiplim hiperehogenim promenama dijmetra do 10 mm (slika 2).

Anamnestički bez podataka o eventualnim bolestima slezine i limfnog sistema u celini. Kliničkim pregledom nisu evidentirani znaci limfadenopatije. Vrednosti laboratorijskih analiza su u referentnim okvirima.

Radi ddg. sagledavanja opisanih promena na slezini načinjen je MSCT pregled gornjeg abdomena (na aparatu General Electric Healthcare 64 revolution). Pregledom je verifikovana voluminozna slezina sa brojnim hipodenznim promenama u parenhimu okruglog i ovalnog oblika maksimalnog dijametra do 14 mm, koje pokazuju trend diskretnog odložnog denzimetrijskog pojačanja (slika 3A, 3B). Retroperitonealno je evidentirano prisustvo limfnih nodusa, koji delom konfluiraju (slika 3C); veći nodusi prisutni retrokruralno dijametra do 18 mm (slika 3B).

Postavljena je sumnja na sarkoidozu i pacijent je upućen na konsultaciju pulmologa, na čiji zahtev je urađena standardna radiografija pluća i srca u PA projekciji, kao i biomarkeri za sarkoidozu.



Slika 1. Radiografija grudnog koša:

- A - pre primene terapije;
- B - nakon primene terapije (regresija nalaza)

Na radiografiji pluća i srca verifikovani su voluminozni hilusi sa naglašenim intersticijalnim crtežom parahilusno desno.

Od biomarkera za sarkoidozu urađeni su ACE 41,8 U/ml, Ca u 24h urinu 3,32 mmol/l (vrednosti u fiziološkim okvirima).

Na zahtev pulmologa načinjen je MSCT toraksa. Pregledom je verifikovan naglašen intersticijum donjeg lobusa desnog plućnog krila, zadebljanje incizura (slika 4A) i nodus dijametra do 7 mm u zadnjem kostofreničnom sinusu. U oba hilusa evidentirane su mufirajuće mase koje prezentuju peribronhijalnu arborizaciju duž lobusnih i segmentnih bronhija (slika 4B); u mediastinumu difuzno raspoređeni limfni nodusi (slika 4C).



Slika 2. Ehosongrafija slezine: multiple hiperehogene promene subsantimetarskog dijametra

Zbog dijagnostike MSCT promena pacijent je hospitalizovan na Klinici za pulmologiju KC Srbije.

U laboratorijskim analizama, pri prijemu, izuzev Neu 74%, Hgb 134 i Hct 0,397, sve vrednosti u granicama referentnog opsega. Tumor markeri (CEA, AFP, CA 72-4, Ca 19-9 beta 2 mikroglobulin) u granicama referentnih vrednosti. Biomarkeri sarkoidoze ACE 12 U/ml (u fiziološkim okvirim), hitotriozidaza 395,6 nmol/ml/h (fiziološki do 250 nmol/ml/h).

Nakon pregleda kardiologa i anestesiologa sprovedena je rigidna bronhoskopija: larinks, traheja, centralna karina i desna lobusna karina – uredan nalaz; sluznica traheobronhijalnog stabla lako hiperemična. Načinjena je rigidna iglena biopsija LN7, LN11Rs i biopsija sluznice forcepsom. Endoskopski znaci inflamacije. Patohistološki nalaz odgovara hroničnom granulomatoznom oboljenju. Histohemiskim bojenjima na ZN nisu identifikovani specifični agenci koji bi mogli da ukazuju na infektivnu etiologiju procesa.

**Slika 3.** MSCT abdomena:

- A,B - hipodenzne promene u parenhimu slezine;
- B - retrokruralni limfnii nodus;
- C - paraaortalni limfnii nodusi

Pacijentu je savetovano uzimanje tableta Pronizon 30 mm posle doručka i tabl. Sabax 30 mg pola sata pre doručka.

Na kontrolnom pregledu nakon mesec dana (sa Rtg grudnog koša, ACE, Ca u 24h i standardnim laboratorijskim analizama, KKS, biohemijskim analizama i CRP) evidentirana je re-

gresija radiološkog nalaza u komparaciji sa pret-hodnim nalazima (slika 1), te je smanjena doza tabl. Pronizona na 20 mg dnevno.

**Slika 4.** MSCT grudnog koša:

- A - naglašen intersticijum donjeg lobusa desnog plućnog krila, zadebljanje incizura;
- B - obostrano u hilusima mufirajuće mase koje prezentuju peribronhijalnu arborizaciju duž lobusnih i segmentnih bronhija;
- C - mediastinalni limfnii nodusi

DISKUSIJA

Klinička slika sarkoidoze je promenljiva i dijagnoza se obično postavlja na osnovu kombinacije kliničkih i radioloških karakteristika.

Polovina pacijenata je asimptomatska, a kod ostalih se razvija respiratorna bolest (npr. kašalj i dispneja) ili ekstrapulmonalna simptomatologija.

Kod većine bolesnika dešava se spontano izlečenje, ali zahvatanje pluća može uzrokovati progresivnu disfunkciju pluća koja dovodi do ograničavanja fizičke funkcije, respiratorne insuficijencije i smrti u manjem broju slučajeva.

Kod pacijenata gde bolest podmuklo napreduje ukupna stopa smrtnosti je približno 5% i veća je nego kod onih gde je početak bolesti bio akutan.¹⁷

Zahvaćenost slezine kod sarkoidoze je oko 38-77% slučajeva u autopsijskim studijama.² Bolest je obično asimptomatska i promene na slezini su najčešće slučajan nalaz na ES i MSCT-u. Retko se može manifestovati bolovima u levom gornjem kvadrantu abdomena i trombocitopenijom. Relativno je česta splenomegalija, javlja se kod 25-60% pacijenata, a granulomi se mogu videti kod 6-33% pacijenata.²

Adenopatija abdomena može se videti kod 30% pacijenata i obično je manja od one kod limfoma (nalazi nisu specifični).^{16,19}

U prikazanom slučaju pacijenta sa sarkoidozom bolest je slučajno otkrivena. Radi se o plućnom obliku (stadijum II) i vanplućnoj lokalizaciji gde su zahvaćeni slezina i abdominalni limfni nodusi. Imajući u vidu rasprostranjenost bolesti i povećanje vrednosti biomarkera uključeni su sistemski kortikosterodi koji su u kratkom vremenskom intervalu dali dobre rezultate, što je manifestovano regresijom nalaza na radiografiji grudnog koša (slika 1).

Iako trenutno nisu definisane stroge smernice za praćenje, predlog je da se bolesnici, koji imaju manifestacije kao naš pacijent, kontrolišu na 3-6 meseci (klinički pregled, laboratorijske analize i radiografija grudnog koša) najmanje 3 godine.^{2,20}

ZAKLJUČAK

Sarkoidiza može zahvatiti više organskih sistema sa nespecifičnom kliničkom manifestacijom, te se često dijagnoza bolesti postavlja odloženo. Uloga radiologa je veoma važna u postavljanju dijagnoze bolesti, proceni obima bolesti, praćenju toka oboljenja, praćenju efekata terapije, identifikaciji komplikacija.

Literatura

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. American journal of respiratory and critical care medicine. 160 (2): 736-55, DOI: 10.1164/ajrccm.160.2.ats4-99-Pubmed
2. Sarcoidosis from Head to Toe: What the Radiologist Needs to Know Dhakshinamoorthy Ganeshan, Christine O.Menias, Meghan G. Lubner, Perry J. Pickhardt,Kumaresan Sandrasegaran, Sanjeev Bhalla, Published Online:July 11 2018. <https://doi.org/10.1148/rg.2018170157>
3. Iwai K, Sekiguti M, Hosoda Y, et al. Racial difference in cardiac sarcoidosis incidence observed at autopsy. Sarcoidosis 1994; 11:26-31.
4. Gideon NM, Mannino DM. Sarcoidosis mortality in the United States 1979–1991: an analysis of multiple-cause mortality data. Am J Med 1996;100:423–427.
5. <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/pulmologija/sarkoidoza>
6. Miller BH, Rosado-de-Christenson ML,McAdams HP, Fishback NF. Thoracic sarcoidosis: radiologic-pathologic correlation. RadioGraphics 1995; 15:421–437
7. Stjepanović, Mihailo I. Značaj određivanja serumskog vitamina 25(OH)D polimorfozmigena CYP2R1, CYP27B1, DBP IVDR kod obolelih od sarkoidoze, doktorska disertacija, Beograd, 2020.
8. Thoracic sarcoidosis with heart damage Andrey Ilin, Anatoliy Lenshin, Juliy Perelman European Respiratory Journal 2018 52: PA4104; DOI: 10.1183/13993003.congress-2018.PA4104
9. Cardiac sarcoidosis evaluated by multimodality imaging, Seitaro Nomura, Nobusada Funabashi, Masahiro Tsubura, Masae Uehara, Yumi Shiina Michiko, Daimon Kaoru, Tateno Toshio, Nagai Issei Komuro; International Journal of Cardiology, Volume 150, Issue 2, 15 July 2011, Pages e81-e84
10. Volumetric Expiratory HRCT Imaging With MSCT; Nishino, Mizuki MD; Hatabu, Hiroto MD, Ph D Journal of Thoracic Imaging: August 2005 - Volume 20 - Issue 3 - p 176-185
11. MRI of Sarcoidosis Patients with Musculoskeletal Symptoms; Sandra L. Moore, Alvin Teirstein and Cornelia Golimb, American Journal of Roentgenology, Volume 185, Issue 1 , July 2005.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

oktobar-decembar/2020.

Vol. 18 - Broj 4

12. Cardiac MRI vs. PET for the Evaluation of Cardiac Sarcoidosis: Consider MRI First Apr 10, 2017 Paco E. Bravo, MD; Vivian R Taqueti, MD, MPH, FACC
13. Whole-body magnetic resonance imaging in extrathoracic sarcoidosis Katrin E. Hostettler, Vlad A. Bratu, Arne Fischmann, Michael Tamm, Ulrich Studler European Respiratory Journal 2014 43: 1812-1815; DOI: 10.1183/09031936.00008914
14. Home Radio Graphics Vol. 38, No. 5 Previous Next Nuclear Medicine Free Access PET/CT in the Diagnosis and Workup of Sarcoidosis: Focus on Atypical Manifestations, Gensuke Akaike, Malak Itani, Hardik Shah, Jitesh Ahuja, Burcak Yilmaz Gunes, Richard Assaker, Fatemeh Behnia Author Affiliations Published Online: Aug 17 2018 <https://doi.org/10.1148/rg.2018180053>
15. Popović S, Bukurov Sudić E, Uskoković Stefanović Ž, Dudvarski Ilić A, Stjepanović I. M, Mihajlović Vučinić V. Savremena bronhoskopska dijagnostika sarkoidoze. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Klinički centar Srbije, Beograd, Klinika za pulmologiju, UDK 616.24-002.7-072
16. Pol J Radiol. 2013 Jul-Sep; 78(3): 15–20, DOI: 10.12659/PJR.889056, PMCID: PMC3789928, PMID: 24115955, Differentiation between sarcoidosis and Hodgkin's lymphoma based on mediastinal lymph node involvement pattern: Evaluation using spiral CT scan, Payam Mehrian and Seyed Amir Ebrahizadeh
17. <https://radiopaedia.org/articles/sarcoidosis-1>
18. The value of bronchoalveolar lavage in the diagnosis and prognosis of sarcoidosis LW Poulter, GA Rossi, L Bjermer - European, 1990 - Eur Respiratory Soc
19. Radiologic Manifestations of Sarcoidosis in Various Organs, January 2004 Radiographics 24(1):87-104, DOI: 10.1148/rg.241035076, Source Pub Med Takashi Koyama, Hiroyuki Ueda, Kaori Togashi, Sonoko Nagai
20. Mihailović-Vučinić V. Sarkoidoza. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Beograd: Infohome, 2000.

SYNDROMA HOIGNÉ - NEALERGIJSKA REAKCIJA NAKON PRIMENE PENICILINA: PRIKAZ SLUČAJA

Dalibor Veličković¹, Bojan Cvetković², Violeta P. Petrović³

¹ Dom zdravlja, Žitorađa, Republika Srbija

² Dom zdravlja, Brus, Republika Srbija

³ Dom zdravlja, Vlasotince, Republika Srbija

SAŽETAK

Hoignéov sindrom predstavlja pseudoalergijsku reakciju nakon aplikacije penicilina koja se manifestuje neuropsihijatrijskom simptomatologijom.

Pacijentkinja starosne dobi 35 godina prilikom intramuskularnog aplikovanja druge doze penicilina žali se na zujanje u ušima, osećaj topline u licu. Ne sarađuje sa medicinskim osobljem, postaje dezorientisana, uz nemirena i konfuzna, govor glasno neprimereno situaciji. Evidentiraju se ritmični pokreti gornjih ekstremiteta. Pregledom je ustanovljena tahikardija i povišena vrednost krvnog pritiska. Nakon 3-5 minuta svi simptomi se povlače. Pacijentkinja reprodukuje prethodne događaje. Analizom krvi nije dokazano prisustvo specifičnih IgE antitela na penicillin.

Potrebno je diferencijalno-dijagnostički razlikovati ovaj poremećaj od alergijske reakcije na penicillin, prvenstveno zbog terapije koja je sasvim različita.

Klučne reči: Hoignéov sindrom, penicillin, prokain

SUMMARY

Hoigne's syndrome is a pseudoallergic reaction after application of penicillin, which is manifested by neuropsychiatric symptoms.

A 35-year-old female patient complained of tinnitus and a feeling of warmth in face during the intramuscular application of the second dose of penicillin. She does not cooperate with the medical staff, becomes disoriented, upset and confused, and speaks loudly, inappropriately to the situation. Rhythmic movements of the upper extremities are observed. Examination revealed tachycardia and elevated blood pressure. After 3-5 minutes all symptoms subside. The patient reproduces previous events. Blood tests did not prove presence of the specific IgE antibodies to the penicillin.

It is necessary to differentially diagnose this disorder from an allergic reaction to penicillin, primarily due to the therapy, which is completely different.

Keywords: Hoigné syndrome, penicillin, procaine

UVOD

Hoignéov sindrom je akutna pseudoalergijska reakcija koja se javlja nakon parenteralne primene penicilina. Prvi put je zabeležena prilikom primene benzilpeniciliina 1948. godine.¹ Švajcarski lekar Rolf Hoigné (Rolf Oanje, 1923-2004), po kome je sindrom i dobio ime je u periodu od 1959. do 1962. godine opisao niz slučajeva nealergijskih reakcija nakon aplikacije penicilina, koji se manifestuju prvenstveno neuropsihijatrijskom simptomatologijom.² Obično tokom, ili neposredno nakon davanja injekcije penicilina, pacijent počinje da se žali na promenjen ukus u ustima (tzv. "metalni" ukus), vidne i slušne poremećaje, vrtoglavicu, lapanje srca i postaje uz nemiren.³ Manifestacije obično traju 5

-10 minuta, a zatim se skoro u potpunosti povlače. U praksi je zapaženo je da se ovakve reakcije češće javljaju kod pacijenata koji primaju velike doze prokain-benzilpenicilina intramuskularno (4,8 miliona jedinica dnevno za lečenje gonoreje). Incidenca poremećaja se kreće od 1:1000 do 1:3000 među pacijentima kojima je ubrizgan benzilpenicilin. U većini slučajeva opisan je kod odraslih i šest puta je češći kod muškaraca.⁴

PRIKAZ SLUČAJA

Novembra 2019. godine u Domu zdravlja Žitorađa, pacijentkinji starosne dobi 35 godina ordinirana je terapija ampulaprokain-benzilpenicilin 1,6 miliona i.j. u kombinaciji sa ampulom metilprednizolona 40 mg intramuskularno na 24 časa, zbog akutne zapaljenja tonsila i grkljana. Prilikom aplikovanja druge doze leka,

pacijentkinja počinje da se žali na zujanje u ušima i osećaj topote u licu. Odmah se prekinulo sa davanjem leka i pacijentkinja postavljena u ležeći položaj na leđima sa blago podignutim nogama iznad nivoa glave. Ovome se pacijentkinja aktivno opire, ustaje iz ležećeg, zauzima sedeći položaj, rukama pokušava da odgurne medicinsko osoblje. Ubrzo zatim počinje ritmično da udara šakama o svoje butine i da klonično klima glavom napred-nazad. Govori glasno, u početku pojedine samoglasnike, zatim oponaša govor lekara koji pokušava da stupa u kontakt sa njom. Ubrzo zatim traži pomoći i uporno ponavlja pitanje "da li sam živa?". Na postavljena pitanja ne odgovara.

Uznemirena je, dezorientisana, konfuzna, ne sarađuje pri pregledu. Koža i vidljive sluzokože su normalne prebojenosti, oči širom otvorene, sa pogledom u daljinu, širokih zenica. Nad plućima normalan disajni zvuk sa tahipnejom. Akcija srca je ritmična, tahikardična, frekvencije srca 120/min, saturacija krvi kiseonikom je 98-99%, krvni pritisak 150/95 mmHg.

Nakon 3-5 minuta simptomi se postepeno povlače. Postaje smirenija, orijentiše se u prostoru i vremenu i prema ličnostima. Seća se pret-hodnog događaja, upućuje reči izvinjenja zbog svog ponašanja za koje navodi da nije mogla da kontroliše. Nekoliko minuta posle prestanka simptoma, plasirana je kanila, uzeta krv za laboratorijske analize i tada urađen EKG snimak. U terapiji ordinirana tableta diazepamom 5mg i tableta metoprololom 50 mg.

Analizom krvi nakon povlačenja simptoma nisu zabeležena veća odstupanja od referentnih vrednosti (tabela 1), kao i u jutarnjem uzorku krvi uzetim sutradan našte (tabela 2). Elektrokardiogram je pokazao sinusni ritam, tahikardiju od 105 otkucaja u minutu, bez drugih patoloških promena. Testovima krvi u referentnoj laboratoriji nije dokazano prisustvo specifičnih IgE na penicillin G i penicilin V. Prema podacima iz medicinskog kartona nema evidencije da je bolovala od neuroloških i prihijatrijskih bolesti.

Tabela 1. Rezultati acido-baznog statusa i elektrolita iz venske krvi odmah nakon manifestacije sindroma

Analiza	Rezultat	Referentne vrednosti
pH	7,369	7,370-7,450
pCO ₂	47,6mmHg	35,0-46,0 mmol/l
pO ₂	24,9,mmHg	70,-100,0 mmol/l
natrijum	144,0 mmol/l	135,0-145,0 mmol/l
kalijum	4,09 mmol/l	3,6-4,8 mmol/l
kalcijum	1,19,mmol/l	1,15-1,35 mmol/l
hloridi	104 mmol/l	95-105 mmol/l
glikemija	6,3mmol/l	3,9-5,5 mmol/l
laktati	1,61 mmol/l	0,5-2,2 mmol/l

(rađeno na aparatu Siemens Rapid point 500, uzorak venske krvi pri temperaturi 37°C)

Tabela 2. Hematološki i biohemski parametri jutarnjeg uzorka krvi

Analiza	Rezultat	Referentne vrednosti
Leukociti	5,1 x10 ⁹ /l	4,0-10,0 x10 ⁹ /l
Granulociti	3,2 x10 ⁹ /l	2,00-9,00 x10 ⁹ /l
monociti	0,2 x10 ⁹ /l	0,20-1,50 x10 ⁹ /l
Limfociti	1,7 x10 ⁹ /l	1,00-5,00 x10 ⁹ /l
Eritrociti	4,2x10 ¹² /l	4,5-6,5 x10 ¹² /l
Hemoglobin	161 g/l	130-170 g/l
Hematocrit	0,44 l/l	0,4-0,54 l/l
trombociti	297 x10 ⁹ /l	150-500 x10 ⁹ /l
holesterol	4,21 mmol/l,	3,1-5,5 mmol/l
trigliceridi	1,41mmol/l	0,46-2,28 mmol/l
urea	5,96mmol/l	2,8-7,2 mmol/l
kreatinin	75 □mol/l	53-124 □mol/l
ALT	17u/l	8-41 u/l
AST	12 u/l	7-38 u/l
mokra□na kiselina	143,1 □mol/l	140-340,0 □mol/l
alkalna fosfataza	94 u/l	78-217 u/l
ukupni proteini	82 g/l.	64-83 g/l

(rađeno na hematološkom analajzeru marke Labtech Horiba Micros ES60 i biohemskom Vitalab Selectra junior)

DISKUSIJA

Patogeneza Hoignéovog sindroma još uvek nije u potpunosti razjašnjena. Još 1959. godine Hoigné je mehanizam nastanka simptoma zasnovao na teoriji mikroembolizacije krvnih sudova, tvrdeći da prilikom aplikacije penicilina, mikrokristali prokain-benzilpenicilina dospevaju do lumena krvnih sudova.⁵ Uzrok prodora kristala u krvni sud ne mora biti loša tehnika davanja leka i ubrizgavanje penicilina direktno u krvni sud, već može doći do oštećenja zida sitnih krvnih sudova na mestu aplikacije leka usled učestalih injekcija na ograničenom prostoru i lokalnog prezasićenja.⁶ Oštećenje krvnih sudova

se može javiti i usled aseptične lokalne zapaljenjske reakcije koja prati intramuskularnu aplikaciju leka. U oba slučaja mikrokristali mogu dospeti u cirkulaciju i izazvati tromboembolizaciju sitnih krvnih sudova i kapilara mozga i pluća.⁷ Eksperimentalno na životinjama ova hipoteza nije našla patohistološku potporu, jer nisu pronađeni mikroembolusi na ovim organima, što se može objasniti brzom rastvorljivošću kristala i njihovim odsustvom u momentu ispitivanja.⁸

Druga mogućnost za patogenezu sindroma objašnjava se tzv. toksičnom teorijom koja se zasniva na principima enzimske disfunkcije. Molekul prokaina iz prokain- benzilpenicilina se u fiziološkim uslovima u telu razlaže enzimom prokain esteraza do netoksičnih produkata. U slučaju smanjenog nivoa ili smanjene funkcije enzima prokainesteraze, dolazi do nagomilavanja prokaina koji dejstvom na nervni sistem može ispoljiti toksične efekte, prvenstveno na limbički deo mozga koji je odgovoran za emocije i ponašanje, zbog čega se sindrom često naziva i prokainska psihoza.⁹ Da je zahvaćen limbički sistem ukazuje i činjenica da akutne manifestacije Hoignéovog sindroma pokazuju sličnost u manifestaciji sa paroksizmalnim simptomima kod oboljenja slepoočnog režnja i temporalne (limbičke) epilepsije.¹⁰

Pomenutim teorijama je nemoguće objasniti opisane reakcije na oralne preparate penicilina, jer oni ne sadrže prokain.¹¹ U literaturi je opisana pojava Hoignéovog sindroma nakon terapije amoksicilinom, ceftriaxonom, klaritromicinom, ali i lizinoprilom, fentanilom i lidokainom.^{12,13} U ovim slučajevima je primećena povećana učestalost javljanja sindroma kod osoba sa abnormalnom dominacijom moždanih hemisfera, tj. posebnom organizacijom moždanih funkcija kada leva hemisfera nije dominantna. Abnormalnost dominacije hemisfere je češća kod muškaraca, što ujedno koreliše sa epidemiologijom ovog poremećaja.¹⁴ Patogenetski mehanizam u ovim slučajevima za sada je nepoznat.

Iako se manifestacije sindroma mogu javiti nakon prve aplikacije penicilina, veći broj njih je opisan nakon ponovljenih. Simptomi počinju

tokom ili odmah nakon davanja leka, najčešće u toku prvih 60 sekundi.¹⁵ Pretragom dostupne literature primećen je mali broj radova novijeg datuma koji opisuju ovaj sindrom. Jedno od objašnjenja za ovakav trend može biti i daleko manja učestalost javljanja sindroma sa povećanjem kvaliteta i čistoće lekova.

U kliničkoj slici prve manifestacije se javlja od strane centralnog nervnog sistema u vidu paničnog napada, straha od smrti i osećaja bespomoćnosti. Zatim se nadovezuje psihomotorna agitacija, konfuzija, dezorientisanost u vremenu i prostoru, slušne, vizuelne i visceralne halucinacije, a moguća je pojava i fenomena depersonalizacije i razvoj paranoidnih poremećaja.¹⁶ Pored toga, mogu se javiti i generalizovani toničko-klonični ili parcijalni napadi.

Prisutne su i somatske tegobe u vidu tahikardije, hipertenzije, kašlja, osećaja stezanja u grudima, cijanoze ili bledila i znojenje.¹⁷ Ozbiljnost simptoma ne zavisi od aplikovane doze leka. Trajanje je kratko i obično se sve manifestacije povlače za 15 minuta do pola sata.

Postavljanje tačne dijagnoze u početku može biti izuzetno teško zbog naglog nastanka simptoma, uznenirenosti pacijenta i nesaradnje, ali i potajnog straha i strepnje medicinskog osoblja za razvoj penicilinskog šoka i anafilaktičke reakcije koja je mnogo poznatija i terapijski zahtevnija nego Hoignéov sindrom pri davanju penicilina. Glavne razlike su u tome što kod ovog sindroma nema angioedema, urtičarije, bronhospazma, vaskularnog kolapsa, a krvni pritisak je obično povišen. Ovo je od posebne važnosti zbog pravovremene primene adekvatne terapije.¹⁸ Kako kod Hoignéovog sindroma nema specifičnih imunoglobulina E na penicilin, moguće je bezbedno dalje lečenje penicilinom, dok je kod anafilaksije to strogo zabranjeno.

Konvulzivna simptomatologija koja se češće javlja kod dece može se pogrešno dijagnostikovati kao epilepsija i započeti nepotreban tretman antikonvulzivima.¹⁹

U najvećem broju slučajeva specifično lečenje nije potrebno. Mogu se primeniti sedativi sa ciljem kupiranja uznenirenosti kod pacijenta. Retko je zbog hipoksije, hiperkapnije, kolapsa i

konvulzivnih napada potrebna primena kiseonika. Za smanjenje subjektivnih manifestacija preporučuje se primena intravenskih glukokortikoida i rastvora elektrolita.

Primećeno je da pacijenti nakon Hoignéovog sindroma češće razvijaju hipohondrijske poremećaje i poremećaje konverzije.²⁰ Nakon neprijatnih simptoma koje dožive oni odbijaju da nastave sa daljom terapijom injekcija penicilina. Takođe, tokom života izbegavaju i druge preparate na bazi penicilina. Neurotični simptomi su produženi sa tendencijom recidiva i loše reaguju na terapiju. Zbog realne potrebe za profesionalnom terapijom i psihološkom podrškom savetuje se sagledavanje od strane neurologa ili psihijatra tokom procesa rehabilitacije.²¹ U opisanom slučaju pacientkinja je samoinicijativno obustavila primenu injekcija penicilina iz straha da se simptomi ne ponove, ali je nakon detaljnog objašnjenja poremećaja, prihvatile da koristi oralne preparate polusintetskih penicilina i cefalosporina, gde do dana pisanja ovog rada nisu evidentirane neželjene reakcije.

ZAKLJUČAK

Iako se retko sreće u kliničkoj praksi i često o njemu ne misli, potrebno je da lekar na vreme prepozna znake Hoignéovog sindroma. Neurološke i psihijatrijske manifestacije su dominantne nad somatskim tegobama. Glavno je razlikovati ovaj sindrom od alergijske reakcije na penicillin i anafilaksije, jer su pristup i lečenje potpuno različiti. Za razliku od anafilaktičke reakcije, ovde nije potrebno obustaviti terapiju penicilinom.

LITERATURA

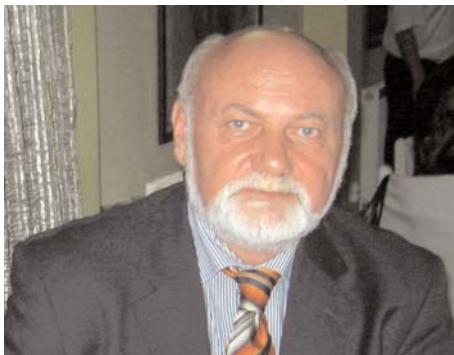
- Kryst L, Wanyura H. Hoigné's syndrome-its course and symptomatology. *J Maxillofac Surg.* 1979 Nov; 7(4):320-6.
- Galpin JE, Chow AW, Yoshikawa TT, Guze LB. "Pseudoanaphylactic" reactions from inadvertent infusion of procaine penicillin G. *Ann Intern Med.* 1974 Sep;81(3):358-9.
- Schreiber W, Krieg JC. Hoigne syndrome. Case report and current literature review. *Nervenarzt.* 2001 Jul;72(7):546-8.
- Backon J. Hoigne's Syndrome: Relevance of Anomalous Dominance and Prostaglandins. *Am J Dis Child.* 1986;140(11):1091.
- Hoigne R, Schoch K. Anaphylaktischer schock nd akute nichtallergische reaktionen nach procain-penicillin. *Schweiz Med Wochenschr.* 1959;89:1350-6.
- Ranheim B, Ween H, Egeli AK, Hormazabal V, Yndestad M, Søli NE. Benzathine penicillin G and procaine penicillin G in piglets: comparison of intramuscular and subcutaneous injection. *Vet Res Commun.* 2002 Aug;26(6):459-65.
- Mehravian S, Raycheva MR, Petrova EP, Tsankov NK, Traykov LD. Neurosyphilis presenting with dementia, chronic chorioretinitis and adverse reactions to treatment: a case report. *Cases J.* 2009 Sep 1;2:8334.
- Kocur J, Górska H. Clinical course and treatment of Hoigné's syndrome in a patient with organic central nervous system damage. *Wiad Lek.* 1980 Feb 15;33(4):317-9.
- Araszkiewicz A, Rybakowski JK. Hoigne's syndrome, kindling, and panic disorder. *Depress Anxiety.* 1996-1997;4(3):139-43.
- Mori N, Wada JA. Bidirectional transfer between kindling induced by excitatory amino acids and electrical stimulation. *Brain Res.* 1987 Nov 3;425(1):45-8.
- Stell IM, Ojo OA. Amoxycillin-induced hallucinations-a variant of Hoigne's syndrome? *Br J Clin Pract.* 1996 Jul-Aug;50(5):279.
- Rallis E, Moussatou V, Saltos L. Clarithromycin-induced Hoigne syndrome in a patient treated for rosacea. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Sep;23(9):1093-4.
- Thompson TM, Theobald JL. Hoigne syndrome: a little-known adverse effect of lidocaine. *Am J Emerg Med.* 2016 Mar;34(3):679.e3-4.
- Behan PO, Bakheit AM. Association of amyotrophic lateral sclerosis, Hoigne's syndrome and residence in Guam. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991 Jan;54(1):90-1
- Schmied C, Schmied E, Vogel J, Saurat JH. Hoigné's syndrome or pseudo-anaphylactic reaction to procaine penicillin G: a still current classic. *Schweiz Med Wochenschr.* 1990 Jul 21;120(29):1045-9.
- Baran R. Proximal nail fold intralesional steroid injection responsible for Hoigné syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2014 Nov;28(11):1563-5.
- Wanyura H. Clinical pattern of Hoigné syndrome. *Czas Stomatol.* 1976 Mar;29(3):225-36.
- Lagacé-Wiens P, Rosenstein E. Adverse reactions to β-lactam antimicrobials. *Expert Opin Drug Saf.* 2012 May;11(3):381-99.
- Hoigné-Löpfé I, Jöhr M. Psychiatric symptoms after anaesthesia: antibiomania or Hoigné's syndrome? *Paediatr Anaesth.* 2006 Apr;16(4):498-9.
- Ilechukwu ST. Acute psychotic reactions and stress response syndromes following intramuscular aqueous procaine penicillin. *Br J Psychiatry.* 1990 Apr;156:554-9.
- Rao R. Penicillin psychosis in later life: Hoigne's syndrome revisited. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999 Fall;11(4):517-8.

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 18 - Broj 4

oktobar-decembar/2020.

IN MEMORIAM



Prim. dr MILORAD PAVLOVIĆ

(1958-2020)

Prim. dr Milorad Pavlović rođen je 10. maja 1958. godine u Lazarevcu. U Nišu je završio Gimnaziju "Svetozar Marković" i upisao Medicinski fakultet 1977. godine, a završio septembra 1984. Potom upisuje specijalističke studije na Medicinskom fakultetu u Nišu. Polaže specijalistički ispit iz kliničke patologije i stiče zvanje specijaliste patologije u Nišu 1991. godine. Čitav svoj radni vek proveo je u Službi patologije Opšte bolnice u Leskovcu. Pored redovnog angažovanja na patologiji oformio je citološko-patološka odeljenja u Lebanu i Bojniku.

Zahvaljujući svojoj predanosti poslu koji je obavljao, naučno-stručnom angažovanju i saradnji sa kliničkom patologijom u Nišu i Vojnomedicinskom akademijom u Beogradu, kao i većem broju stručnih radova objavljenih u časopisima, na seminarima i kongresima dobio je zvanje primarijusa oktobra 2016. godine.

Tokom studija bio je urednik stručnog časopisa studenata Niškog univerziteta „Naučni podmladak“. Ovu aktivnost je nastavio 2005. godine kada je postavljen za glavnog i odgovornog urednika stručnog časopisa iz oblasti medicine Okružne podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu „Apollinem medicum et Aesculapium“. Nastavio je kontinuitet izlaženja časopisa, a svojim iskustvom i zalaganjem nastojao da časopis postavi na viši nivo. Počeo je sa četiri pojedinačna kvartalna izdanja godišnje, pored štampanog uveo i elektronsko multimedijalno izdanje na CD-u i na zvaničnoj internet prezentaciji Okružne podružnice SLD Leskovac. U čast 30. godišnjice časopisa pripremio je multimedijalni DVD svih dotada štampanih izdanja. Svojim nesebičnim angažovanjem ostavio je dubok trag u kreiranju, održanju kontinuiteta i višem rangiranju časopisa. Do poslednjeg dana svog života bio je glavni i odgovorni urednik stručnog časopisa.

Dr Paja, uvek tih i smiren, izuzetno tolerantan i ljubazan, skroman i nepopravljivi optimista sa iskrenom verom u porodicu, prijatelje, ljude i bolje sutra. Za svakog je imao razumevanja i pružao im pomoć i podršku, nesebično izlazio u susret i davao vredne umirujuće savete. Podržavao je i podsticao mlađe kolege na istraživanja i naučno-stručni rad.

Prerano i iznenada preminuo je 6. septembra 2020. godine u Nišu, iza sebe je ostavio neutešnu suprugu Bebu i sinove Dimitrija i Lazara.

Čedomir Đorđević, tehnički urednik časopisa

Prim. dr MILAN LEVI

(1941-2020)

U jeku pandemije Covid-19 tiho u tišini svoga doma napustio nas je prim. dr Milan Levi, jedan od najuglednijih lekara Doma zdravlja u Leskovcu, osnivač medicine rada, nekadašnji predsednik Podružnice Jablaničkog okruga Srpskog lekarskog društva i društveno-politički radnik. Odlikovao se velikom stručnošću, smirenošću, željom da pomogne pacijentima i kolegama, tolerantnošću prema drugačijem mišljenju i tamo gde je bilo sukoba među kolegama on je to svojim autoritetom razrešavao.

Rođen je 1941. godine u Zlotu, Bor. Osnovnu školu i gimnaziju završio je u Beogradu, kao i Medicinski fakultet 1965. godine. Specijalistički ispit iz medicine rada položio je 1971. godine. Bio je sekretar podružnice SLD u Leskovcu (1981-1987) i njen predsednik (1987-1992). Organizator je stručnih sastanaka Sekcije medicine rada u Predejanu (1989), Sijarinskoj Banji (1991, 1995) i u Leskovcu (1993); sekretar Organizacionog odbora Traumatološke sekcije Srbije u Leskovcu 1994. godine, član Predsedništva Sekcije za medicinu rada (1992-1996), član uredništva časopisa podružnice „Apollinem medicum et Aesculapium“. Pored toga, član komisije podružnice za dobijanje naziva primarijus, mentor Medicinskog fakulteta u Beogradu i Nišu lekari-ma na specijalizaciji medicine rada, član Upravnog odbora Aero-kluba u Leskovcu, predsednik komisije za pregled kandidata za vozače i predsednik komisije za pregled vazduhoplovog osoblja u Leskovcu. Dobitnik je Povelje SLD dva puta (1989, 1997). Primarijus od 1982. godine. U penziju je otisao 1. marta 2006. godine kao upravnik medicine rada Doma zdravlja Leskovac. Autor je 82 stručna rada i koautor knjige "Kvalitet života osoba starijeg životnog doba" izdate 2010. godine. Preminuo je 29. marta 2020. godine u Leskovcu u 79. godini.

Dr M. Levija su krasile sve pozitivne ljudske osobine: ljubaznost, tolerantnost, smirenost, skromnost i spremnost da svakome pomogne. On je oličenje drevne izreke: "Samo dobar čovek, može biti dobar lekar!" Uvek ćemo se sećati velikog lekara i čoveka koji je ostavio nezaobilazan trag u leskovačkom zdravstvu.

Neka mu je večna slava i hvala!

Prim. dr Ninoslav Zlatanović

Prim. dr ZORAN MARKOVIĆ

(1941-2020)

Rođen je 24. januara 1941. godine u Vrćenovici, Aleksinac. Osnovnu školu završio je u Aleksincu, gimnaziju u Nišu, a Medicinski fakultet u Beogradu 1977. godine. Od 1978. godine je radio u Službi za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Doma zdravlja Leskovac. Specijalistički ispit iz pedijatrije položio je 1987. godine u Beogradu. Primarijus od 1996. godine. Autor je 29 stručnih radova iz pedijatrije. Penzionisan je 2006. godine.

Preminuo je 21. maja 2020. godine.

Prim. dr BRANISLAVA SAVIĆ

(1932-2020)

Rođena je 24. avgusta 1932. godine u Brzoj Palanci. Osnovnu školu i gimnaziju završila je u Negotinu, a Medicinski fakultet 1963. godine u Skoplju. Od 1966. godine radi u Službi za zaštitu dece i omladine. Specijalistički ispit iz pedijatrije položila je 1973. godine u Beogradu i do 10. aprila 1998. godine je na dužnosti šefa Predškolskog dispanzera u Službi za zaštitu dece i omladine. U dva mandata bila je član Upravnog odbora Podružnice SLD u Leskovcu i dobitnik Plakete SLD 1989. godine. Primarius od 1984. godine. Penzionisana 1998. godine. Autor je 21 rada iz oblasti pedijatrije.

Prim. dr Branislava Savić preminula je 1. juna 2020. godine.

Dr BRANISLAV PEŠIĆ

(1982-2020)

Dana 24. avgusta 2020. godine do nas njegovih kolega doprla je u vreme pandemije Covid-19 strašna vest da je "naš Bane" izgubio bitku sa teškom neizlečivom bolešću. Ugasio se život plemenitog, vrednog, duhovitog i naizled ležernog, ali radnog čoveka. Njegova posvećenost humanom lekarskom pozivu bila je visoko profesionalna. Spreman svakom pacijentu da pomogne, izađe u susret i omogući mu kontakte sa specijalistima van Leskovca. Na Klinici za dečju hirurgiju i ortopediju u Nišu gde je specijalizovao dečju hirurgiju bio je omiljen kolega za koga nije postojalo radno vreme. Prilikom susreta sa nama njegovim kolegama iz Službe opšte hirurgije i traumatologije OB Leskovac sa strašcu nam je pričao o operacijama u kojima je učestvovao kao asistent ili one koje je lično izvodio. Videli smo da je osvajao mnoge hirurške procedure koje bi tek razvio i uveo u rutinu posle okončanja specijalizacije. Nažalost, smrt je bila brža, jer je zastavila jedan mlad život u poletu životne i radne snage.

Dr Branislav Pešić rodio se 31. maja 1982. godine u Leskovcu. Osnovnu školu i srednju medicinsku školu završio je u Leskovcu, a Medicinski fakultet 2011. godine u Nišu. Od 2013. godine je zaposlen u Opštoj bolnici Leskovac kao lekar u Službi opšte hirurgije i traumatologije. Specijalizaciju iz dečje hirurgije dobio je 2015. godine i započeo je na Klinici za dečju hirurgiju i ortopediju u Nišu završivši je juna 2020. godine. Smrt je bila brža onemogućivši da položi specijalistički ispit i da se profesionalno dokaže u svome rodnom gradu.

Bane je bio odličan lekar, dobar i duhovit čovek bez trunke zlobe prema drugim ljudima. Večno ćemo ga se sećati. Ostavio je suprugu Tamaru i kćerku Taru da sa setom i tugom bez njega hrabro koračaju u budućnost. Večno će ostati u našem sećanju.

Prim. dr Ninoslav Zlatanović

Dr DUŠANKA ŽIVKOVIĆ

(1957-2020)

Dr Dušanka Živković, lekar specijalista infektologije, rođena je 29. decembra 1957. godine u porodici pravnika. Njen otac Dragić Stanković bio je sudija Okružnog suda u Leskovcu, majka Radmila službenica istoga suda, a brat Branimir, javni tužilac i sudija Privrednog suda u Leskovcu. Osnovnu školu i gimnaziju prirodno-matematičkog smera u Leskovcu završila je sa odličnim uspehom i oba puta nagrađena diplomama „Vuk Stefanović-Karadžić“. U toku srednješkolskog obrazovanja učestovala je na više republičkih takmičenja iz matematike, fizike i biologije na kojima je dobijala pohvale. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je školske 1976/77, a diplomirala je 26. aprila 1982. godine. Stručni ispit položila je 28. decembra 1983. godine.

Nakon diplomiranja zaposlila se 1982. godine u Medicinskom centru „Moša Pijade“ OOURL internističke delatnosti u Leskovcu. Specijalističke studije je obavila na Klinici za infektivne i tropske bolesti „Dr Kosta Todorović“ Kliničkog centra Srbije u Beogradu. Specijalistički ispit je položila 1987. godine sa odličnim uspehom.

Ceo svoj radni vek je provela na Odeljenju za infektivne bolesti, najpre Medicinskog centra, a zatim Opšte bolnice Leskovac. Prešla je put od lekara specijaliste, preko načelnika odeljenja do načelnika Infektoološke službe. Funkciju načelnika Infektoološke službe obavljala je preko 20 godina. Za to vreme učestvovala je u lečenju velikog broja pacijenata i u sprečavanju i suzbijanju brojnih epidemija. Kao profesor na predmetu Infektivne bolesti svoje znanje prenosila je učenicima Medicinske škole u Leskovcu. Iskrena ljubav prema čoveku, empatija i požrtvovanost dopunili su njen veliko znanje i iskustvo u profesiji koju je obavljala. Medicinsku struku je jako volela, a kolege poštovala.

Pored predanog rada u bolnici i na Odeljenju za infektivne bolesti, gde je sve svoje vreme, energiju i pažnju posvećivala pacijentima, dr Dušanka Živković je bila posvećena i svojoj porodici. Bila je uodata za dr Dragoljuba Živkovića, redovnog profesora Mašinskog fakulteta u Nišu, kome je bila najveća podrška, podstrek i inspiracija. Dr Dušanka je za sobom ostavila kćerku dr Ivanu, zaposlenu na Klinici za kardiologiju Kliničkog centra Srbije i doktoranda Medicinskog fakulteta u Beogradu, kao i unuku Katarinu koja je ispunjavala radošću njene poslednje dane života.

Dr Dušanka Živković je izgubila život u uslovima teške borbe protiv koronavirusa i pandemije, bila je u prvoj liniji borbe protiv ove opake bolesti. Brinući o zaraženim pacijentima izložila je sebe iscrpljujućem radu i riziku od infekcije. Preminula je u 63-ćoj godini života, 11. aprila 2020. godine u KBC „Dr Dragiša Mišović“ u Beogradu od posledica koronavirusa. Posthumno je odlikovana medaljom zbog izuzetne posvećenosti profesiji, ispoljene humanosti, hrabrosti i ogromnog doprinosa u oblasti medicine i Zlatnom medaljom za zasluge 2020. godine.

Dr Dušanka je bila borac koji je pokazao dobrotu i snagu u najtežim trenucima. Ona je heroj i uzor za sve kolege, a njena humanost ostaje kao večiti putokaz. Naša plemenita i dobra koleginica dr Dušanka Živković biće upamćena kao stručan i pacijentima posvećen lekar, dobra supruga, majka i baka. Slava i hvala dr Dušanki Živković!

Dr Božidar Miljković, načelnik Infektoološke službe

Prim. dr TOMISLAV SIBINOVIĆ

(1940-2020)

Rođen je 1940. godine u Lalincu kod Niša. Osnovnu školu završio je u Nišu, a gimnaziju u Knjaževcu. Diplomirao je na Medicinskom fakultetu u Skoplju 1964. godine, a specijalizaciju iz pedijatrije završio je u Beogradu 1977. godine.

Bio je šef Savetovališta za razvojne probleme mlađih pri Službi za zaštitu dece i omladine u Leskovcu od 1979. godine, a od 1980. godine je član Komisije za razvrstavanje dece i omladine ometene u psihofizičkom razvoju. Bio je aktivna član i u jednom mandatu predsednik Društva za cerebralnu paralizu u Leskovcu. Dobitnik je Zahvalnice društva za cerebralnu paralizu u Leskovcu, kao i Zahvalnice SLD-a koju mu je dodelio Pedijatrijski aktiv Podružnice u Nišu povodom 25 godina rada kao i Diplome SLD-a 1996. godine.

Subspecijalizaciju iz neurologije i psihijatrije razvojnog doba završio je 1986. godine. Naziv primarijus ima od 1986. godine. Autor je 37 stručnih radova. Penzionisan je 2005. godine.

Preminuo je 28. novembra 2020. godine u Leskovcu.

Dr SLAĐANA MILENKoviĆ - MITIĆ

(1952-2020)

Posle kratke i teške bolesti u 69. godini, 12. decembra 2020. godine, napustila nas je doktorka Slađana Milenković - Mitić, specijalista ginekologije i akušerstva, koja je ceo radni vek provela u službi Doma Zdravlja Leskovac.

Kolege i pacijenti će je pamtitи kao požrtvovanog i uvek vedrog lekara.

Iza sebe je ostavila čerku, zeta i unuke.

Doktorka je sahranjena na Špitaljskom groblju u Leskovcu.

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

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

Priprema rada

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

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

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

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

Tekst rada ukucati u Microsoft Word-u latinicom (Serbian Latin kodni raspored), sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka (12 pt). Sve margine podesiti na 25 mm, veličinu stranice na format A4, a tekst kucati s levim poravnanjem i uvlačenjem svakog pasusa za 10 mm, bez deljenja reči (hifenacije). Ne koristiti tabulatore i uzastopne prazne karaktere. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karakter. Ako se u tekstu koriste specijalni znaci (simboli), koristiti font Symbol. Podaci o 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, jednos-trano na beloj hartiji formata A4 u tri primerka.

Stranice se obeležavaju brojevima, počev od na-slovne 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, refe-rence, 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 uvačenja 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 objavljanje 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:

Okružna podružnica SLD Leskovac
Glavni i odgovorni urednik
APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
Leskovac, ulica Rade Končara br. 9

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