

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

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

Glavni i odgovorni urednik: Prim. dr **Ninoslav Zlatanović**
Predsednik Uređivačkog odbora: Prim. dr sc. **Saša Grgov**
Uređivački odbor:
Dr sc. **Zoran Anđelković**,
Prim. dr **Tomislav Tasić**,
Prim. dr **Miomir Prokopović**,
Dr **Radomir Mitić**,
Dr **Dragan J. Jovanović**,
Dr **Vladimir Marković**,
Dr **Goran Mladenov**,
Prim. dr **Vanja Ilić**,
Dr **Nenad Zdravković**,
Mr sc. dr **Dragana Kocić**,
Prim. mr sc. dr **Suzana Milutinović**,
Dr **Suzana B. Mitić**,
Dr **Zoran Janković**,
Dr **Vesna Milosavljević**,
Dr **Aleksandar Ivanović**.

Redakcijski odbor:
Akademik **Jovan Hadži-Dokić** (Beograd),
Prof. dr **Goran Stanković**, dopisni član SANU (Beograd),
Prof. dr **Gordana Kocić** (Niš),
Prof. dr **Desimir Mladenović** (Niš),
Prof. dr **Aleksandar Nagorni** (Niš),
Prof. dr **Dragan Krasić** (Niš),
Prof. dr **Ivan Micić** (Niš),
Prof. dr **Dragan Stojanov** (Niš),
Prof. dr **Saša Milenković** (Niš),
Dr sc. **Goran Cvetanović** (Leskovac),
Doc. dr **Gordana Stanković Babić** (Niš),
Dr sc. **Rade R. Babić** (Niš),
Doc. dr **Milan T. Stojičić** (Beograd),
Doc. dr **Sonja Šalinger-Martinović** (Niš),
Doc. dr **Andrej Veljković** (Niš),
Doc. dr **Maja Simonović** (Niš),
Prof. dr **Miodrag Krstić** (Beograd),
Prof. dr **Nevena Kalezić** (Beograd),
Prim. dr sc. **Miodrag Damjanović** (Niš),
Doc. dr **Dejan Veličković** (Beograd),
Prof. dr **Biljana Radovanović-Dinić** (Niš),
Ass. dr sc. **Marko Jevrić** (Beograd),
Prim. dr sc. **Mirjana Miljković** (Leskovac),
Prim. mr sc. dr **Stevan Glogovac** (Niš).

Lektor: **Ninoslav Zlatanović**

Tehnički urednik: **Čedomir Đorđević**

Kategorizacija časopisa: **M53**

Prvi broj časopisa pod nazivom APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM
štampan je 4. februara 1984. godine. Godišnji volumen sadrži četiri sveske koje
izlaze tromesečno.

Izdavač časopisa: **Okružna podružnica SLD Leskovac**

Za izdavača: **Prim. dr Milan Petrović**, predsednik Okružne podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu

Štampa: **SVEN - Niš**
Tiraž: **300 komada**

Adresa uredništva: 16000 Leskovac, Rade Končara 9, telefon: 016/ 3415 411

www.sld-leskovac.com E-mail: poduznica.sldle@gmail.com

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

SADRŽAJ CONTENTS

ORIGINALNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES

89. Histomorfološke promene bulbarne vežnjače i glavne suzne žlezde na autopsijskom materijalu - starenje kao faktor rizika za suvo oko

Histomorphological changes of bulbar eyelid and main lacrimal gland on autopsy material - Aging as a risk factor for dry eye

Gordana Stanković Babić,
J. Gligorijević, J. Stojanović

PREGLEDNI RADOVI

REVIEW ARTICLES

97. Gljivične infekcije kod pacijenata sa infekcijom Covid-19

Fungal infections in patients with Covid-19 infection

Maja Stojanović, M. Marković,
S. Babić, N. Zdravković, N. Zdravković

103. Migrena i menopauza

Migraine and menopause

Nenad Zdravković, N. Zdravković, M. Stojanović

STRUČNI RAD PROFESSIONAL ARTICLES

107. Rendgenska slika »belih pluća« kod Covid-19

X-ray picture of white lungs in Covid-19

Rade R. Babić, M. Stojanović,
G. Stanković Babić, S. Babić,
A. Marjanović, N. Babić

EDUKACIONI RAD EDUCATIONAL ARTICLES

113. Uloga magnezijuma u normalnom funkcionsanju nervnog sistema

The role of magnesium in the normal functioning of the nervous system

Nenad Zdravković, N. Zdravković, M. Stojanović

117. Klinički aspekti nekih eponima

Clinical aspects of some eponym

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

Uputstvo autorima

Instructions to authors

ORIGINALNI RADOVI

HISTOMORFOLOŠKE PROMENE BULBARNE VEŽNJAČE I GLAVNE SUZNE ŽLEZDE NA AUTOPSIJSKOM MATERIJALU - STARENJE KAO FAKTOR RIZIKA ZA SUVO OKO

Gordana Stanković Babić^{1,2}, Jasmina Gligorijević^{1,3}, Jovan Stojanović^{1,4}

¹ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za očne bolesti, Niš, Srbija

³ Univerzitetski klinički centar Niš, Institut za patologiju, Niš, Srbija

⁴ Univerzitetski klinički centar Niš, Institut za sudsku medicinu, Niš, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Suvo oko spada među najčešća patološka stanja u oftalmologiji, posebno kod osoba starije životne dobi. Cilj rada: Analiza starenja kao faktora rizika za suvo oko na osnovu histomorfoloških promena epitela bulbarne vežnjače i glavne suzne žlezde. Materijal i metode: Na obdupcionom materijalu dobijenom od Instituta za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu i Instituta za patologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš, sprovedena je histološka i morfološka analiza uzorka bulbarne vežnjače maksimalne veličine 2 mm, kao i dela palpebralnog režnja glavne suzne žlezde, na uzorku od 30 stradalih, podeljenih u različite starosne grupe: ≤ 20 godina, 21-40 godina i ≥ 41 godina. Rezultati rada: Uzorci bulbarne konjunktive pokazali su da se broj epitelnih nizova povećava sa starenjem, dok se broj peharastih ćelija smanjuje. Starosne promene dela palpebralnog režnja glavne suzne žlezde obuhvatale su atrofiju žlezdanog parenhima, periduktusnu fibrozu, zapaljenje, povećan sadržaj masti u žlezdanom tkivu i sekretornim ćelijama epitelia. Starenje jeste faktor rizika za bolest suvog oka. Zaključak: Proučavanje starosnih promena funkcionalne lakovralne jedinice važno je zbog boljeg poznavanja samog problema suvog oka, ali i plasiranja odgovarajućih terapijskih postupaka.

Ključne reči: suvo oko, starenje, histološka analiza, glavna suzna žlezda, vežnjača, autopsijski materijal

SUMMARY

Introduction. Dry eye is among the most common pathological conditions in ophthalmology, especially in the elderly. **Aim:** The aim of work was analysis aging is a risk factor for dry eye disease based on histomorphological changes of the bulbar conjunctiva epithelia and main lacrimal gland. **Material and methods.** At the autopsy material obtained from the Institute of Forensic Medicine of the Medical Faculty of the University Clinical Center Nis and the Institute of Pathology of the Clinical Center Nis, has been conducted histological and morphological analysis of the tissue samples of bulbar conjunctiva maximal size 2 mm and the part of the palpebral lobe of the main lacrimal gland on a sample of 30 victims in different age groups ≤ 20 years, 21-40 years, and ≥ 41 years. **Results.** The samples of bulbar conjunctiva were showed that the number of epithelial arrays increasing with aging and reduces the number of goblet cells. Age-related changes of the part of the palpebral lobe of the main lacrimal gland were included atrophy of the glandular parenchyma, periductular fibrosis, inflammation, increased fat content within glandular tissue and epithelial secretory cells. **Conclusion.** The study of age-related changes in the functional lacrimal unit is important for a better understanding of the problem of dry eye, but also for the placement of appropriate therapeutic procedures.

Key words: dry eye, aging, histological analysis, main lacrimal gland, conjunctiva, autopsy material

Uvod

Nakon drugog sastanka dakriologa sveta na temu suvog oka (The Tear Film and Ocular Surface Dry Eye Workshop II, 2017), plasirana je nešto modifikovana definicija po kojoj je suvo oko "multifaktorijalno oboljenje okularne površine, koje odlikuje gubitak homeostaze su-

nog filma udruženo sa okularnim tegobama, u kojima nestabilnost suznog filma i hiperosmolarnost, inflamacija i oštećenje okularne površine, kao i neurosenzorne abnormalnosti, igraju etiološku ulogu".¹ Uglavnom je obeležje populacije starih, s obzirom na to da prevalenca ovog zdravstvenog problema raste posle pete decenije života, posebno u osoba ženskog pola^{1,2}, mada se može naći i u najranijem uzrastu, kada se opisuje kao pedijatrijsko suvo oko.³

Adresa autora: Doc. dr Gordana Stanković-Babić, oftalmolog. Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za očne bolesti, Niš, Srbija

E-mail: gordanasb@mts.rs

Inflamacija, ali i histomorfološke promene vezane za godine života, pogađaju sve komponente lakrimalne funkcionalne jedinice. Ova uključuje suznu žlezdu (glavnu i akcesorne), vežnjaču, Meibomove žlezde, kao i odgovarajuće neuralne veze, a podložna je sem neuralnih i endokrinim uticajima.¹ Kako kvalitet i količina suza opada sa godinama života, suvo oko je jedan od najčešćih problema pacijenata starije životne dobi zbog kojeg posećuju oftalmologe, posebno između pete i sedme decenije života.

Dijagnoza suvog oka rezultat je prikupljanja različitih podataka dobijenih primenom više kliničkih, ali i laboratorijskih dijagnostičkih postupaka. Biopsija glavne suzne žlezde i bulbarne konjunktive, neki su od laboratorijskih dijagnostičkih postupaka.⁶⁻⁸

Da je starenje ključni faktor pojave bolesti suvog oka sa nedostatkom vodene komponente suznog filma utvrđeno je u brojnim studijama⁴⁻²⁸, makar su rezultati većine ovih histomorfoloških studija prikazali samo delimično problem starenja, bez strogih morfoloških karakteristika tkiva lakrimalne funkcionalne jedinice koja su pogodjena.^{4,5,9-28}

Cilj ove studije bio je ispitivanje starenja kao faktora rizika za suvo oko na osnovu histomorfoloških promena epitela bulbarne vežnjače i glavne suzne žlezde.

Materijal i metode

Na obdupcionom materijalu dobijenom od Instituta za sudsku medicinu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu i Instituta za patologiju Univerzitetskog kliničkog centra Niš, izvršena je histološka i morfološka analiza uzorka tkiva i to bulbarne vežnjače prednje okularne površine (zaklonjene donjim kapkom), maksimalne veličine 2 mm, kao i dela palpebralnog režnja glavne suzne žlezde, na uzorku od 30 kadavera, različite starosne dobi: ≤ 20 godina, 21-40 godina i ≥ 41 godine. Uzeti materijal je fiksiran u 10% formalinu, pripreman za dalju analizu automatskom obradom u automatskom kalupu, u parafinskim blokovima, serijskim rezovima od 4-6 i bojenjem. Primjenjene metode histohemijskog bojenja bile su hematoksilin-eozin

(HE) i Azan metode. Histološka analiza preparaata izvršena je pomoću Leic mikroskopa (JSM 5300, JEOL SEM Leic DMR). Fotografije kojima su promene dokumentovane, snimljene su u digitalnom ili jpg. formatu istim mikroskopom.

Rezultati rada

Najmlađu starosnu kategoriju ispitanika (starosti ≤ 20 godina) čine mrtvorodenčad gestacijske starosti od 26. do 32. nedelje, 5 ispitanika, 2M: 3Ž. Starije uzrasne kategorije ispitanika uzrasta su 21-40 godina i ≥ 41 godina, brojnije su i čine ih 15 ispitanika, 6M: 9Ž (tabela 1).

Tabela 1. Distribucija ispitanika po polu i godinama starosti na autopsijskom materijalu

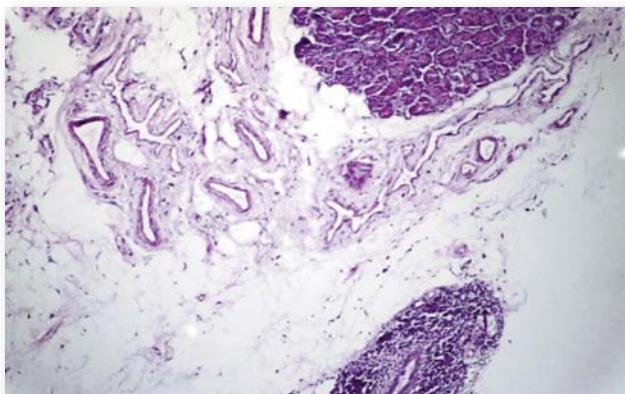
Pol	Godine starosti			Σ
	≤ 20	21-40	≥ 41	
Muški	2	4	6	12
Ženski	3	6	9	18
Σ	5	10	15	30

Analiza histomorfoloških promena dela palpebralnog režnja glavne suzne žlezde i bulbarnog epitela konjunktive ispitivanog uzorka pokazala je sledeće:

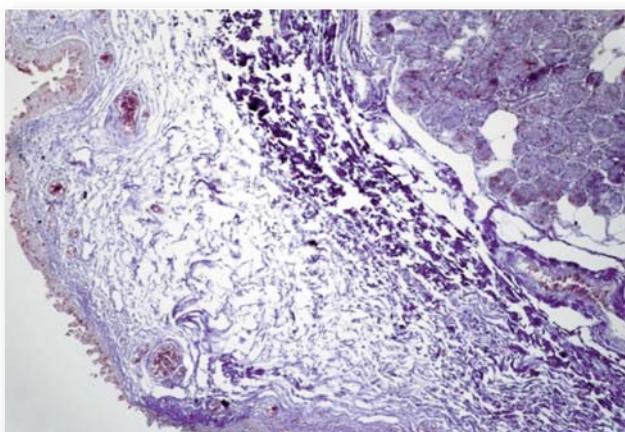
A) Starosne karakteristike glavne suzne žlezde

Analiza broja i veličine acinusa glavne suzne žlezde, obrisa ćelija i procenta tipova ćelija, veličine i oblika sadržaja nuklearne DNK, pokazala je značajne razlike u starosti i polu u testu uzorka. Najveći broj acinusa glavne suzne žlezde bio je prisutan u prvoj starosnoj kategoriji i progresivno opada sa godinama života, a pokazuje se kao depozit u intersticijalnom vezivnom tkivu, obično praćeno povećanim brojem mononuklearnog infiltrata kod žena (slika 1A i B). Kod muškaraca, broj acinusa glavne suzne žlezde nije direktno proporcionalan starosti. Konture lobulusa izgleda deteline su morfološke osobine očuvane žlezde. Atrofija i/ili degenerativne promene doprinose suspenziji acinusa glavne suzne žlezde, smanjenju broja i veličine ćelija, a

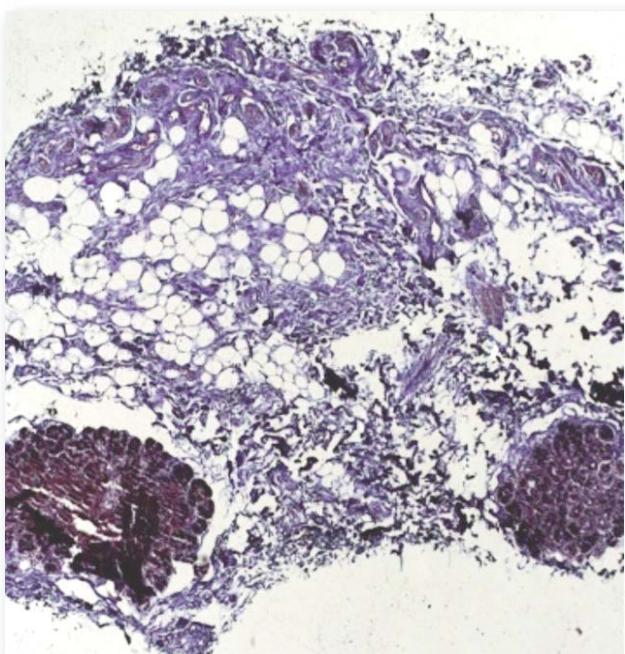
često i nalaženju izolovanog duktusa (slike 2 A i B). Broj i distribucija aktivnih sekretornih ćelija daju mozaični izgled, izražene su kod oba pola, bez obzira na starost (slike 3 A i B).



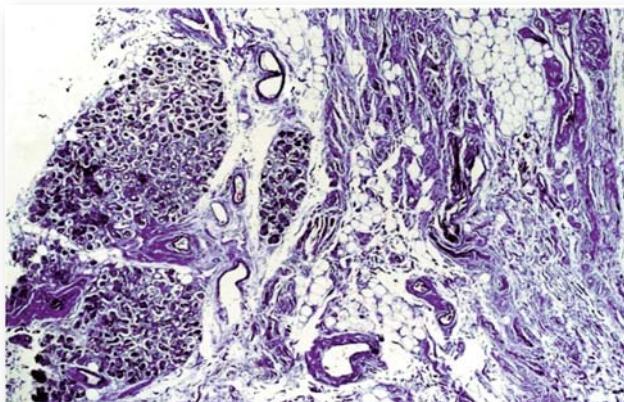
Slika 1. A. Lipomatoza i edem lakrimalne žlezde sa stromalnim periduktusnim infiltratima (Azan x 100);



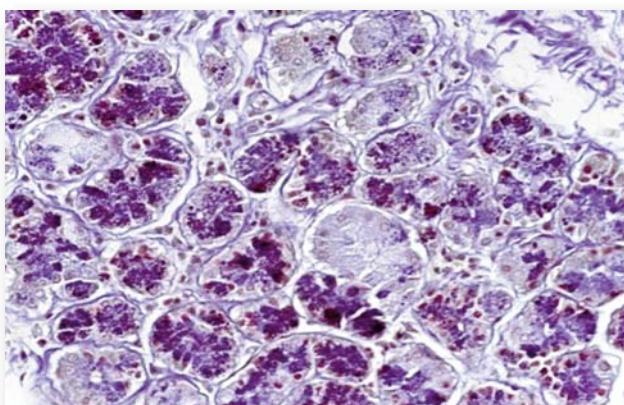
Slika 1. B. Lipomatoza acinusa (Azan x 100)



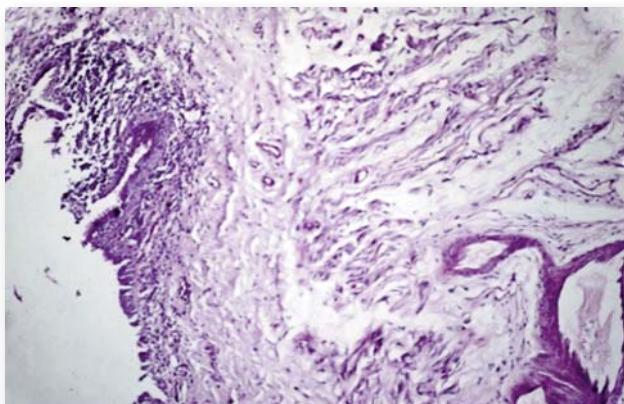
Slika 2. A. Izraženo smanjenje broja acinusa (Azan x 40).



Slika 2B. Naslage vezivnih vlakana u tkivu suznih žlezda (Azan x 100)



Slika 3A. Granule sekretora;

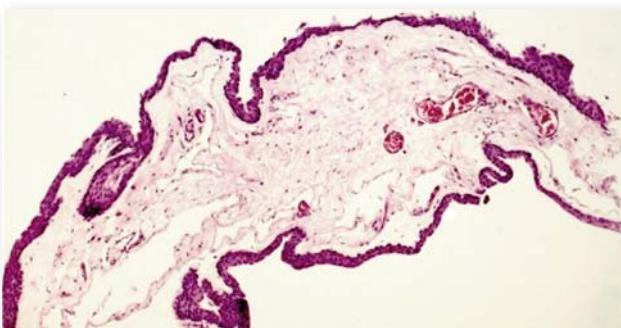


Slika 3B. Izolovani kanal sekretora u slučaju atrofije suzne žlezde (Azan x 100)

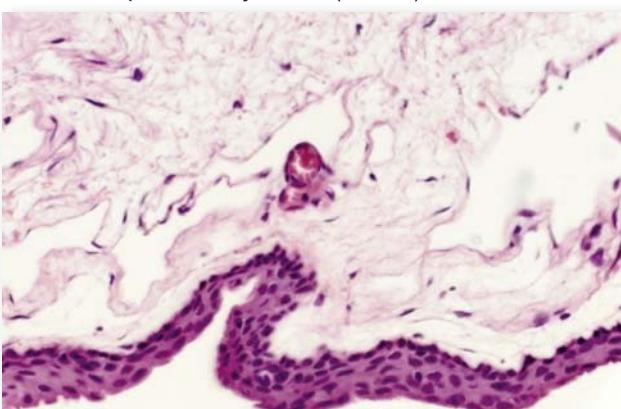
B) Starosne karakteristike bulbarne konjunktive

Histomorfološke karakteristike bulbarne konjunktive kod prve grupe ispitanika: vežnjača je obložena epitelom kubičnog tipa, koji je organizovan u četiri sloja i sadrži srazmerno veliki broj peharastih ćelija. Bazalna membrana je ravna. Sloj rastresitog veziva bogat je krvnim sudovima i živcima (slika 4A i 4B). U drugoj grupi ispitanika, postoji epitelna hiperplazija, makar

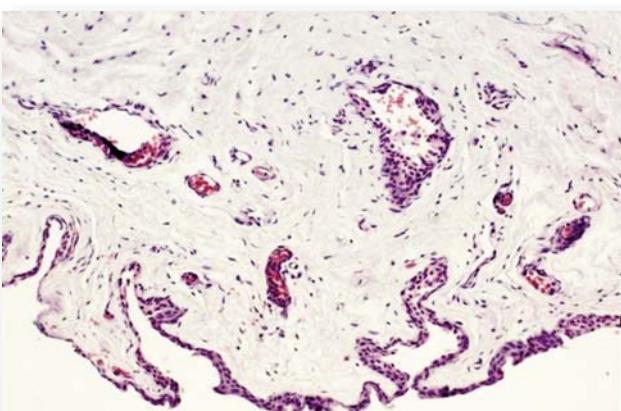
se zadebljanje epitela na 10 ćelijskih slojeva nije dešavalo neprekidno (slika 5A i B)



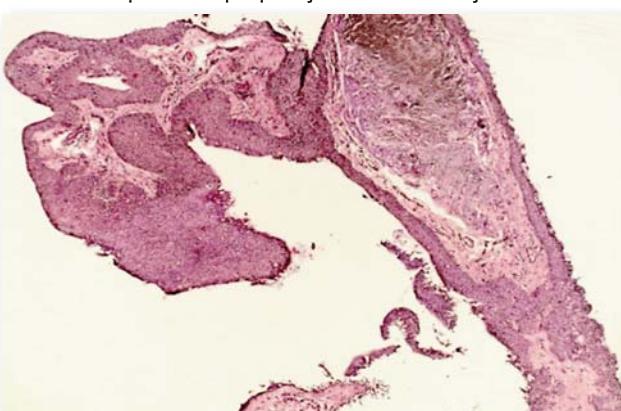
Slika 4A. Epitelna konjunktiva (HEx50).



Slika 4B. Kubični tip konjunktive epitela koji je organizovan u četiri sloja. Bazalna membrana je ravna (HEx100)

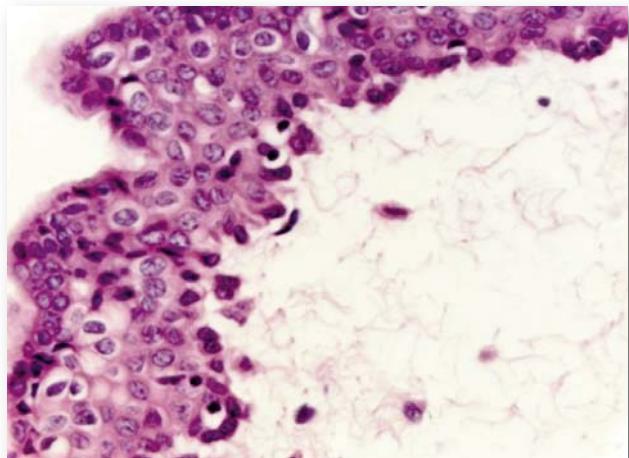


Slika 5A. Epitelna hiperplazija bulbarne konjunktive

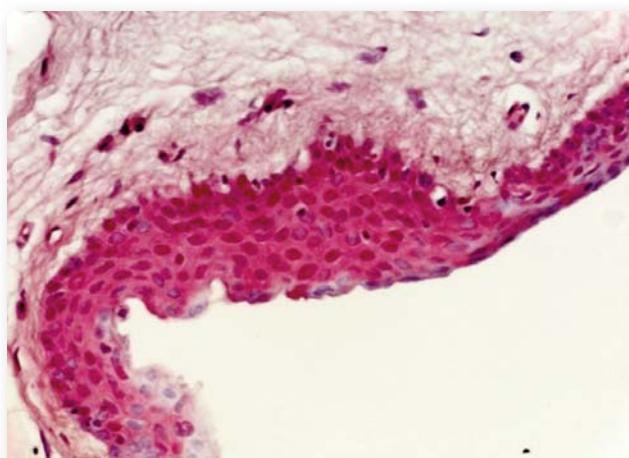


Slika 5B. ponekad vrlo jaka (HEx100)

U trećoj grupi ispitanih primiče se pojava papilarnih epitelnih struktura, fokalni nepravilan prekomerni rast ćelija, sa skvamoznom metaplazijom i gubitkom adherencije za epitel. Takođe postoji smanjenje broja peharastih ćelija (slika 6 A i B).



Slika 6A. Epitelna hiperplazija bulbarne konjunktive sa akantozom (HEx100).



Slika 6B. Epitelna hiperplazija bulbarne konjunktive i parakeratoza (HEx100).

Diskusija

Proučavanje promena funkcionalnosti laktalne funkcionalne jedinice sa godinama života, važno je zbog boljeg razumevanja problema suvog oka, ali i razvijanja odgovarajućeg terapijskog tretmana za ublažavanje tegoba, a time i poboljšanja kvaliteta života pacijenata.

Više je različitih mehanizama opisano u literaturi povezanih sa starenjem, koji su svrstani u dve kategorije: programirane teorije starenja (imunološka, genetička, apoptotička i neuroendokrina) i teorije grešaka u starenju (promene proteina, somatska mutacija itd.).⁴

Da suzna žlezda podleže strukturnim i funkcionalnim promenama sa godinama života, pokazali su i rezultati sprovedene studije. Atrofija žlezdanog parenhima, periduktusna fibroza, zapaljenje, povećan sadržaj masti u žlezdanom tkivu i sekretornim ćelijama epitela, odličja su starenja glavne suzne žlezde, što je saglasno rezultatima drugih autora.¹⁹⁻²¹ Zbog atrofije acinus-a suzne žlezde, postoji nedostatak imunološke reaktivnosti lizozima, verovatno dalje povezan sa smanjenjem izlučene količine i proteina suza, kao posledicom starenja.²⁰ Zna se da atrofija acinusnih elemenata suzne žlezde može da rezultuje i fibrozom, ali i da u određenim uslovima, poput hronične bolesti transplantata protiv domaćina i stromalni fibroblasti mogu da budu aktivno uključeni u patogeni proces periacinusne fibroze.²³ Roen i saradnici 1985. godine su u svojoj autopsijskoj studiji suznih žlezda otkrili da je 75% proučenih žlezdi pokazalo mikroskopske abnormalnosti poput hroničnih zapaljenja i periduktusne fibroze. Autori su takođe primetili masivnu duktusnu ektaziju koja se proteže u lobule. Kombinacija periduktusne fibroze, zapaljenja i proširenih kanala, može da dovede do zadržavanja suza u suznoj žlezdi i doprinese suvom oku vezanom za starost.¹⁹ Obata i saradnici 2006. godine utvrdili su da su lobulusna fibroza, lobulusna atrofija, difuzna fibroza, difuzna atrofija, periduktusna fibroza, limfocitna žarišta i masna infiltracija, znatno češće prisutna u orbitalnim režnjevima, dok je interlobusna duktusna dilatacija, češća u palpebralnim režnjevima suzne žlezde.²⁰ Druga studija istih autora Obata i saradnika 1995. godine utvrdila je statistički značajnu razliku u učestalosti difuzne fibroze, atrofije i periduktusne fibroze suzne žlezde kod žena u postmenopauzi, u poređenju sa pripadnicima muškog pola²¹, što potvrđuje i značaj hormonskih uticaja na lakrimalnu funkcionalnu jedinicu. Naime, istraživanja glavne suzne žlezde, pokazala su endokrinološke i imunološke promene, povećano umrežavanje proteina i povećan oksidativni stres, posredovan slobodnim radikalima tokom procesa starenja, što dovodi do promena u strukturi i funkciji suzne žlezde. Najvažnije promene suzne žlezde vezane su za smanjenje neuronske aktivacije ćelijskih si-

gnalnih puteva sa godinama života, koje dovodi do smanjenja produkcije svih komponenti njihove sekrecije - proteina, elektrolita, vode, a rezultuje suvim okom. Nedostatak ženskih hormona, ali i androgena, zajedno sa starenjem, udruženi su faktori rizika za bolest suvog oka.⁴

I zdravlje epitela konjunktive je od suštinskog značaja za normalno funkcionisanje lakrimalne jedinice. Stenoza ili opstrukcija izvodnih kanala u gornjem konjunktivnom forniku može prouzrokovati cističnu dilataciju interlobusnih kanala u palpebralnom režnju glavne suzne žlezde. Oštećenje izvodnih kanala konjunktive ove regije može da se desi kod očnih oboljenja praćenih keratinizacijom poput Stevens-Johnsonovog sindroma, zatim kod cikatricijalnog pemfigoida oka, jatrogeno, nakon operacije, kada može da se ošteti otvor izvodnih kanala suzne žlezde i smanji obim eliminacije suza, sa posledičnim narušavanjem zdravlja prednje okularne površine.^{20, 24}

Rezultati učinjene analize histoloških svestava epitela bulbarne konjunktive u odnosu na godine života, saglasna je sa rezultatima drugih autora.^{10-13, 26} Naime, nađene promene konjunktive pokazale su da se broj epitelnih nizova povećava sa starenjem, dok se broj peharastih ćelija smanjuje. Ovaj prilagodljivi fenomen odražava potrebu za zaštitom od spoljnih uticaja ili je pak odgovor na stimuluse iz okoline. Učestalost papilomatoze i hiperplazije epitela linearno se povećava sa godinama ispitanika. Smanjenje broja peharastih ćelija je sastavni deo morfoloških promena sagledavane bulbarne konjunktive, u vezi je sa starenjem, ali nije izolovan faktor koji doprinosi nastanku fenomena suvog oka.

Značajnu promenu na našem uzorku uz hiperplaziju epitela, čini i multifokalna distribucija metaplazije. Naime, epitelnu hiperplaziju bulbarne konjunktive prate grmoliki izrast, kombinovan skvamoznom metaplazijom, procesom koji je takođe povezanim sa starenjem. Hiperplazija sa skvamoznom metaplazijom epitela, praćena je promenom ekspresije keratina, potiče od pula limbalnih stem ćelija, a predstavlja transdiferencijaciju terminalno diferenciranih ćelija.¹⁷ Skvamozna metaplazija je stanje u

kojem se nekeratinizujući epitel zamjenjuje keratinizujućim epitelom. Ovo je inače uobičajeni patološki proces koji se dešava u većini epitelja, uključujući respiratorni epitel, urotel, zatim je nalaz kod Sjogrenovog (Šegren) sindroma, Stevens-Johnsonovog sindroma, pemfigoida sluzokože, termičkih povreda oka.¹³⁻¹⁵

Neophodna su svakako nova istraživanja kako klinička, tako i laboratorijska u ovoj oblasti, obzirom na aktuelnost problema suvog oka, koja traje skoro stoljeće od njegovog prvog po-minjanja, posebno uz očekivani porast prevalence suvog oka od 100% za period 2020-2050, kod osoba starosti od 65 do 84 godine.

Zaključak

Suzni film zajedno sa rožnjačom čini prvu, jedinstvenu, moćnu prelomnu površinu oka, od čijeg zdravlja zavisi i kvalitet vida. Prema rezultatima učinjene histomorfološke analize, ispitivanog uzorku, na autopsijskom materijalu, stanjenje jeste faktor rizika za bolest suvog oka zbog nađene disfunkcije glavne suzne žlezde (atrofija žlezdanog parenhima, periduktusna fibroza, zapaljenje), praćene epitelnom hiperplazijom, multifokalnom metaplazijom i smanjenjem broja peharastih ćelija bulbarne konjunktive.

Širokom paletom preparata veštačkih suza bez konzervanasa kojih ima na tržištu, kao i gelova, može da se zameni nedostatak vodene i drugih komponeti suznog filma, time pruži bolji kvalitet života populaciji starih, ali i pacijenata mlađe životne dobi upućenih na "tehnološke novotarije", koje pružaju uslove da se poremećaji kvaliteta suznog filma u smislu suvog oka ispolje i mnogo ranije.

Literatura

- Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):276-283
- Cintia S. de Paiva Effects of Aging in Dry Eye Int *Ophthalmol Clin.* 2017 ; 57(2): 47–64. doi:10.1097/IIO.0000000000000170.
- Edoardo Villani, Paolo Nucci. Pediatric Dry Eye. External/Anterior Segment
- E. M. Rocha, M. Alves, J. D. Rios, D. A. Dartt. The Aging Lacrimal Gland: Changes in Structure and Function. *Ocul Surf.* 2008 October ; 6(4): 162–174.
- C. D. Conrady, Z. P. Joos, B. C. K. Patel . Review: The Lacrimal Gland and Its Role in Dry Eye. *Journal of Ophthalmology* 2016, vol.2016, Article ID 7542929, 11 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7542929>
- Perry HD. Dry eye disease: pathophysiology, classification, and diagnosis. *Am J Manag Care* 2008; 14: S79-S87.
- Patel S, Blades JK. The dry eye. A Practical Approach. Butterworth-Heinemann, 2003:14-65.
- Petriček I. Dry eye. *International Ophthalmology* 2008; 28(Suppl 1): 18-30.
- Torok M, Suveges I. Morphological changes in » dry eye syndrome«. *Grafe's Arch Clin Exper Ophtalmol* 1982; 219:24-8.
- Kinoshita S, Kiorpis TC, Friend J, Thoft RA: Goblet cell density in ocular surface disease. *Arch Ophthalmol* 1983, 101:1284-7.
- Murube J, Rivas L. Biopsy of the conjunctiva in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye. *Eur J Ophtalmol* 2003; 13:246-56.
- Thoft RA, Friend J, Kinoshita S, Nikolic L, Foster S: Ocular cicatricial pemphigoid associated with hyperproliferation of the conjunctival epithelium. *Am J Ophthalmol* 1984, 98:37-42.
- Marner K. Snake-like appearance of nuclear chromatin in conjunctival epithelial cells from patients with keratoconjunctivitis sicca. *Acta Ophtalmol (Copenh)* 1980; 58:849–53.
- Kinoshita S, Adachi W, Sotozono C, Nishida K, Yokoi N, Quantok AJ, Okudo K. Characteristics of the human ocular surface epithelium. *Prog Ret Eye Res* 2001;20 (5): 634-9.
- Sangwan VS, CG Tseng S. New perspectives in ocular surface disorders. An integrated approach for diagnosis and management. *Ind J Ophtalmol* 2001; 49:152-68.
- Wei L, Hayashida Y, Ying-Ting C, Hua He, David YT, Morgan A, Szu-Yu C, Xinghua X, Scheffer C.G. Tseng. Air Exposure-Induced Squamous Metaplasia of Human Limbal Epithelium. *Invest Ophtalmol Vis Sci.* 2008; 49(1): 154–62.
- Moss SE, Klein R, Klein BEK: Incidence of Dry Eye in an Older Population. *Arch Ophtalmol* 2004; 122:369-73.
- Moss SE, Klein R, Klein BEK: Prevalence of and Risk Factors for Dry Eye Syndrome. *Arch Ophtalmol* 2000; 118:1264-8.
- J. L. Roen, O. G. Stasior, and F. A. Jakobiec. Aging changes in the human lacrimal gland: role of the ducts. *CLAO Journal* 1985; 11(3):237–242.
- H. Obata. Anatomy and histopathology of the human lacrimal gland. *Cornea* 2006; 25(10), supplement 1: S82–S89.
- H. Obata, S. Yamamoto, H. Horiuchi, and R. Machinami, Histopathologic study of human lacrimal gland: statistical analysis with special reference to aging. *Ophthalmology* 1995; 102 (4):678–686.
- M. R. Allansmith, G. Kajiyama, M. B. Abelson, and M. A. Simon. Plasma cell content of main and accessory lacrimal glands and conjunctiva. *American Journal of Ophtalmology*, 1976; 82(6) : 819–826.
- T. J. Millar and B. S. Schuett. The real reason for having a meibomian lipid layer covering the outer surface

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

jun-septembar/2021.

Vol. 19 - Sveska 3

- of the tear film—a review. *Experimental Eye Research* 2015;137: 125–13.
24. B. Walcott. The lacrimal gland and its veil of tear. *News in Physiological Sciences*, 1998 ; 13 (2) : 97–103.
25. A. J. Bron and J. M. Tiffany. The contribution of meibomian disease to dry eye. *Ocular Surface* 2004 ; 2(2): 149–164.
26. D. A. Dartt and M. D. P. Willcox. Complexity of the tear film: importance in homeostasis and dysfunction during disease. *Experimental Eye Research* 2013; 117:1–3.
27. Stevenson W,Pugazhendhi S,Wang M. Is the main lacrimal gland indispensable? Contributions of the corneal and conjunctival epithelia. *Surv Ophthalmol*. 2016 Mar 9. pii: S0039-6257(15)30066-7. doi: 10.1016/j.survophthal.2016.02.006.
28. Vujković V, Mikač G, Kozomara R. Distribucija i gustina peharastih ćelija u konjunktivi. *Med Preg* 2002; 5-6:195-200.

PREGLEDNI RADOVI**GLJIVIČNE INFEKCIJE KOD PACIJENATA
SA INFEKCIJOM COVID-19**

Maja Stojanović¹, Milan Marković¹, Strahinja Babić², Nenad Zdravković³, Nataša Zdravković⁴

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Kliničko-bolnički centar Zvezdara,
Služba za anesteziju sa reanimacijom, Beograd, Srbija

² Dom zdravlja Niš, Ambulanta Bubanj, Niš, Srbija

³ Opšta bolnica Leskovac, Služba za neurologiju, Leskovac, Srbija

⁴ Opšta bolnica Leskovac, Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Leskovac, Srbija

SAŽETAK

Bolest COVID-19 izazvana SARS CoV-2 virusom je raširena svuda u svetu i dobila je razmere pandemije. Virus oštećeće sve organe, ali su najviše pogodjena pluća. Teško oboleli zahtevaju lečenje u jedinici intenzivnog lečenja i vrlo je često u lečenju potrebna mehanička ventilatorna potpora. SARS CoV-2, pridružene bolesti upotreba lekova u lečenju bolesti COVID-19 dovode do narušavanja imuniteta domaćina, što u velikoj meri dovodi do razvoja gljivičnih infekcija. Teško oboleli bolesnici zahtevaju dugu hospitalizaciju, mogućnost infekcije raznim gram-pozitivnim i gram-negativnim bakterijama, ali i razvoj gljivičnih infekcija. Gljivične infekcije se obično ispoljavaju u srednjoj ili kasnijoj fazi bolesti i dovode po pogoršanja kliničkog ishoda bolesti. Za dijagnostiku gljivičnih infekcija je potreban duži vremenski period, pa je neophodno sprovoditi i izvršiti identifikaciju uzročnika kako bi se sprovelo lečenje. Lečenje je dugotrajno i teško, ali upotrebom odgovarajućeg antifungalnog leka, puta i načina unošenja, kao i pravilnim doziranjem moguće je izlečenje.

Ključne reči: COVID-19, gljivične infekcije, antimikotici

SUMMARY

The coronavirus-19 disease caused by the SARS CoV-2 virus has spread everywhere in the world and has reached pandemic proportions. The virus damages all organs but most affects the lungs. Severely ill patients require treatment in an intensive care unit and very often mechanical ventilatory support is required in the treatment. SARS CoV-2, associated diseases and the use of drugs in the treatment of COVID-19 disease lead to disruption in host immunity, which largely leads to the development of fungal infections. Severely ill patients require long hospitalization, the possibility of infection with various gram-positive and gram-negative bacteria, but also the development of fungal infections. Fungal infections usually manifest in the middle or later phase of the disease and lead to worsening of the clinical outcome of the disease. It takes a longer period of time to diagnose fungal infections, but it is necessary to carry out and identify the cause in order to carry out treatment. The treatment is long-lasting and difficult, but with the use of an appropriate antifungal drug, the route and method of administration, as well as the correct dosage, a cure is possible.

Key words: COVID-19, fungal infections, antifungals

Uvod

Od pre godinu dana, bolest koronavirusa-19 (COVID-19) izazvana SARS CoV-2 virusom raširila se čitavim svetom i dobila je razmere pandemije. Starija životna dob, hipertenzija, hronična opstruktivna bolest pluća, šećerna bolest i kardiovaskularne bolesti glavni su faktori rizika koji određuju težinu bolesti i povećavaju smrtnost kod COVID-19.^{1,2} Bolest dovodi do brojnih komplikacija, potrebu za primenom kiseonika, mehaničkom ventilatornom potporom, raz-

voj akutnog respiratornog distres sindroma, multiorganskog popuštanja organizma i sepse.

Gljivične infekcije predstavljaju značajan kliničko-terapijski problem i njihova incidencija pokazuje stalni porast u svetu. Glavni razlozi za povećanje incidence gljivičnih infekcija su izražena upotreba antibiotika širokog spektra, povećan broj hematoloških oboljenja, imunokompromitovanih osoba i primene invazivnih dijagnostičkih i terapijskih procedura.³

Rizici za razvoj gljivičnih infekcija

Aktivacija antivirusnog imuniteta u tkivu domaćina zaraženih bolesnika može dovesti do na-

Adresa autora: Ass. dr sc. Maja Stojanović, anesteziolog. Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Služba za anesteziju sa reanimacijom, Beograd.

E-mail: majastojanovic05@gmail.com

rušavanja funkcije celog organizma. Bolesnici sa teškom infekcijom COVID-19 kojima je potrebno lečenje u jedinicama intenzivnog lečenja su podložni razvoju infekcijama i drugih infektivnih agenasa, poput gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija i gljivica.⁴ Potreba za upotrebljom antibiotika širokog spektra i narušen imunološki odgovor bolesnika, ali i primena imunomodulatornih lekova vodi ka razvoju gljivičnih infekcija.^{3,4} Sekundarne infekcije i/ili koinfekcije u kontekstu bolesnika sa COVID-19 su očigledna posledica i važni faktori koji utiču na dužinu hospitalizacije, težinu bolesti i smrtnost.⁵

Pluća su organ koji je najviše pogodjen virusom kod bolesnika sa COVID-19 i može pružiti poželjno okruženje za uspostavljanje, rast i razvoj različitih klasa mikroorganizama. SARS-CoV-2 odgovoran je za infekciju donjeg dela respiratornog trakta i može izazvati akutni respiratori distres sindrom. Osim toga, difuzno oštećenje alveola je prisutno sa jakom inflamatornom eksudacijom, pa bolesnici sa COVID-19 uvek imaju imunosupresiju sa smanjenjem CD4+ T i CD8+ T ćelije, a sva ova stanja mogu dovesti do nastanka gljivičnih infekcija.^{3,6} Kritično oboleli pacijenti, posebno pacijenti koji su primljeni u jedinicu intenzivnog lečenja i imaju potrebu za mehaničkom ventilacijom ili su duže bili hospitalizovani, čak i 50 dana, razvijaju gljivične koinfekcije.³ Otuda i jeste važno primetiti da bolesnici sa COVID-19 mogu razvijati gljivične infekcije tokom sredine i u kasnijim stadijumima ove bolesti, posebno u teškim formama bolesti. Incidencija oportunističkih gljivičnih infekcija dramatično je povećana kod bolesnika sa COVID-19 sa predisponirajućim faktorima (dijabetes, mehanička ventilacija i razvoj citokinske oluje).⁷

Epidemiološki podaci

Zbog komplikovane medicinske situacije bolesnika sa COVID-19 i neodgovarajućeg sakupljanja kliničkih uzoraka, velika većina gljivičnih infekcija u ovoj grupi bolesnika je pogrešno identifikovana. Istraživači širom sveta suočeni su sa mnogim izazovima kako u vezi sa identifi-

kacijom, tako i dijagnozom gljivičnih infekcija. Stoga su rana dijagnostika i odgovarajuće anti-fungalne strategije za lečenje gljivičnih infekcija privukle posebnu pažnju u borbi protiv ovih relevantnih, ali zanemarenih bolesti na globalnom nivou.

Mali je broj objavljenih radova o gljivičnim infekcijama kod COVID-19 bolesnika. Pregled literature pokazuje da je veći broj objavljenih radova kao prikazi slučajeva u odnosu na kliničke studije, ali je značajno veći broj publikovanih radova povećanjem broja pozitivnih slučajeva. U studiji Chena i saradnika, sprovedenoj u Wuhanu, prijavljeno je 5 od 99 slučajeva gljivičnih infekcija, uključujući jedan slučaj Aspergillus flavus, jedan slučaj Candida glabrata i tri slučaja Candida albicans.⁸ Druga studija je prikazala prisustvo gljivične infekcije kod 3 bolesnika od 52 kritično obolela pacijenta, uzročnici su bili Aspergillus flavus, Aspergillus fumigatus i Candida albicans.⁹ Studija Koehlera i saradnika je prikazala pridruženu invazivnu plućnu aspergilozu kod 5 (26,3%) od 19 uzaštopnih kritično obolelih pacijenata sa umerenim do teškim akutnim respiratori distres sindromom.¹⁰ U Holandiji, pretpostavlja se da je kod 6 pacijenata (19,4%) imalo invazivnu plućnu aspergilozu od ukupno 31 pacijenta lečenih u jedinici intenzivnog lečenja, od kojih je kod 5 identifikovan Aspergillus fumigatus.¹¹

Dijagnoza gljivičnih infekcija

Bolesnici sa COVID-19 su izloženi mnogim rizicima za razvoj gljivičnih infekcija, stoga je neophodno kod teško obolelih rano identifikovati gljivične patogene nekom od dostupnih metoda.³ Najčešće se dijagnoza sprovodi etiološkim pregledom: direktna mikroskopija i kultura; histopatologija; serologija: antigen i antitela, određivanje 1,3-b-D-glukana i detekcija galaktomana u serumu.^{12,13} Sprovodi se bronhoalveolarna lavaža i uzorkovanje aspirata dušnika za ispitivanje kultura i biomarkera, ali mora biti izvedena u dobro zaštićenim uslovima zbog rizika od širenja aerosola i mogućnosti infekcije zdravstvenih radnika. Metode zasnovane na PCR-u: u realnom vremenu tehnike lančane reakcije poli-

meraze (PCR), a identifikacija se takođe može izvršiti i molekulskom identifikacijom patogena ukoliko je potrebno.^{12,13} Nakon identifikovanja patogena, vrši se ispitivanje antifungalne osetljivosti na odabrane antimikotične lekove.

Najčešći izazivači gljivičnih infekcija

Pozitivni bolesnici sa COVID-19 najčešće su razvijali plućne infekcije izazvane Aspergillom, Pneumocystisom, Coccidioidesom, Cryptococcusem i Mucorom, dok su orofaringealne infekcije najčešće povezane sa Candidom, a infekcije krvi povezane su sa ulaskom Candidae i Saccharomyces u krvotok.³

Aspergiloza - bolesnici sa COVID-19 i razvijenim akutnim respiratornim distresom su predisponirani za razvoj sekundarne infekcije pluća aspergilosom. Spore aspergiloze se nalaze u okruženju i unose se udahom direktno u pluća. Invazivna aspergiloza je česta kod imunokompromitovanih bolesnika, sa tumorskim promenama, kod neutropenijskih bolesnika, kod bolesnika na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima.^{10,11} Invazivna aspergiloza izazvana vrstama Aspergillus (A. fumigatus, A. niger, A. flavus, A. terreus) nosi ukupnu stopu smrtnosti od 30% do 95%, čak i ako je rano dijagnostikovana i pravovremeno sprovedena terapija lečenja gljivičnih infekcija.¹¹ Dijagnozu je teško postaviti, jer zahteva dužu vremensku analizu (3-5 dana), upotrebu bronhoalveolarne lavaže ili PCR metodu. U terapiji se najčešće koriste triazoli (itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), amphotericin B njegovi lipozomi i ehinokandin (mikafungin).¹³

Kandida - kao rezultat poremećaja imunološke funkcije, prolongirane neutropenije, prime-ne parenteralne ishrane, invazivnog monitoringa i antibiotika širokog spektra česte su infekcije gljivicama. Najčešća je invazivna kandidijaza.¹⁴ Candida albicans je čest nalaz u krvi zbog plasiranih centralnih venskih katetera i nosi smrtnost do 40%, sledeća je Candida glabrata. Kod bolesnika nakon preležanog COVID-19 najčešće je zastupljena Candida albicans u orofarinksu zbog oštećenja sluzokože.¹⁴ Dijagnoza se postavlja mikrobiološkim analizama, ali i posebnim me-

dama dokazivanja IgG za Candidu albicans, biomarkerima 1,3 -b-D-glukan ili PCR metodama. Nekada je potrebno koristiti posebne testove koji razlikuju Candidu glabratu od Candide parapsilosis. U terapiji se koristi ehinokandin (kaspofungin, mikafungin i anidulafungin), azoli (flukonazol, vorikonazol, itraconazol) i amphotericin B.¹³

Mukormikoze - dokazuju se direktnom mikroskopijom i fluoroscentnim bojenjem sputuma ili aspirata dobijenog bronhoalveolarnom lavažom. Ukoliko su prisutne promene na koži, zahtevaju posebne metode dokazivanja. U terapiji se koristi amfotericin B i posakonazol.¹³ Ne postoji preporuka o kombinovanoj upotrebi azola i poliena.¹³

Kriptokokoze - najčešće su prisutne kod bolesnika sa HIV-om i ispoljavaju se neretko kao meningoencefalitis. Najčešće forme su Cryptococcus neoformansi, Cryptococcus gattii. Infekcija se dokazuje na osnovu kliničke slike i laboratorijskom potvrdom. Ukoliko se kulturama dokaže njihovo prisustvo obavezna je lumbalna punkcija i ispitivanje cerebrospinalne tečnosti. U terapiji se koristi amphotericin B, deoksiholat i flucitozin, uz dodatak flukonazola.¹³

Lečenje gljivičnih infekcija

Antimikotici su lekovi koji se primenjuju u terapiji gljivičnih infekcija, ali je njihov broj i dalje ograničen i znatno je manji u poređenju sa lekovima koji se koriste za lečenje bakterijskih infekcija. Terapija gljivičnih infekcija je teška i dugotrajna.¹⁵ Gljive su eukariotski mikroorganizmi, za razliku od bakterija, i mnogi ćelijski i molekulski procesi se odvijaju na sličan način kao u humanim ćelijama. Zbog toga je teško kreiranje lekova sa visokim selektivnim potencijalom i niskim neželjenim dejstvima na humane ćelije.¹⁶

Antimikotici se dele na:

- polieni (amfotericin, nistatin)
- azoli: imidazoli (ketokonazol, mikonazol); triazoli (flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol i dr.)

- echinokandini (kaspofungin, anidulafungin, mikafungin)
- ostali antimikotici (5-fluorocitozin, alilamini, grizeofulvin, amorolfin).

Amphotericin B (AmB) - Najviše iskustva sa AmB postoje sa primenom njegovog oblika - deoksiholata. Razvijene su tri lipidne formulacije AmB i odobrene za upotrebu kod ljudi: AmB lipidni kompleks (AmBLC), AmB koloidna disperzija (AmBCD) i lipozomalni AmB. Ova sredstva poseduju isti spektar delovanja kao i AmB deoksiholat, ali se režimi dnevног doziranja i profili toksičnosti razlikuju za svakog od njih. Ove 3 lipidne formulacije AmB imaju različita farmakološka svojstva i stopu neželjenih događaja povezanih sa lečenjem i ne bi ih trebalo uključivati ili isključivati u terapiju bez pažljivog razmatranja. Za većinu oblika invazivne kandidijaze, tipična intravenska doza za AmB deoksiholat je 0,5–0,7 mg/kg dnevno, ali doze do 1 mg/kg dnevno treba uzeti u obzir za invazivne infekcije izazvane manje podložnim vrstama kandida, kao što je *Candida glabrata* i *Candida krusei*.^{13,15} Najčešća doza za lipidnu formulaciju AmB je 3–5 mg/kg dnevno kada se koristi za invazivnu kandidiju.¹³ Nefrotoksičnost je najčešći ozbiljni neželjeni efekat povezan sa terapijom AmB deoksiholatom, što rezultuje akutnom insuficijencijom bubrega kod do 50% bolesnika koji su ga primili.

Triazoli - flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol i novi triazol proširenog spektra, izavukonazol, pokazuju sličnu aktivnost protiv većine vrsta kandida. Svaki od azola ima manje aktivnosti protiv *Candida glabrata* i *Candida krusei* nego protiv drugih vrsta kandida.³ Svi azolni antifungici u određenoj meri inhibišu enzime citohroma P450.¹³ Zbog toga se mora pažljivo razmotriti uticaj na režim lečenja bolesnika prilikom dodavanja ili uklanjanja azola u odnosu na druge lekove.

Flukonazol - postiže koncentraciju u urinu koja je 10–20 puta veća od koncentracije u serumu i stoga je poželjna opcija lečenja simptomatskog zapaljenja mokraćne bešike. Ima dobru resorpciju u cerebrospinalnu tečnost pa se zato koristi kod infekcija centralnog nervnog sistema.

Bolesnicima sa invazivnom kandidijazom, flukonazol treba davati sa početnom dozom od 800 mg (12 mg/kg), praćenom prosečnom dnevnom dozom od 400 mg (6 mg/kg). Nivo veće doze (800 mg dnevno, 12 mg/kg) bez smanjenja druge doze, često se preporučuje za terapiju osetljivih infekcija *Candida glabrata*, ali ovo nije potvrđeno u kliničkim ispitivanjima.¹³ Eliminacija flukonazola je gotovo u potpunosti bubrežna, stoga je potrebno smanjenje doze kod bolesnika sa klirensom kreatinina < 50 ml/min.

Itrakonazol - dostupan je samo u oralnim formulacijama. Nije dobro proučavan za invazivnu kandidijazu i uglavnom je rezervisan za bolesnike sa kandidijazom sluzokože, posebno one koji nisu izlečeni flukonazolom. Oralne formulacije se kod odraslih doziraju 200 mg 3 puta dnevno tokom 3 dana, a zatim 200 mg jednom ili dva puta dnevno.¹³

Vorikonazol - pokazao je efikasnost i za gljivične infekcije sluzokože i za invazivnu kandidiju. Njegova klinička upotreba bila je prvenstveno za deescalacionu terapiju kod bolesnika sa infekcijom *Candida krusei* i *Candida glabrata*, otpornom na flukonazol.¹⁵ Koncentracije u likvoru su > 50% od koncentracije u serumu, pa se vorikonazol pokazao efikasnim u serijama slučajeva za ove vrste infekcija. Vorikonazol se ne akumulira u aktivnom obliku u urinu i zbog toga se ne koristi za kandidijazu mokraćne bešike. Primjenjuje se nakon 2 udarne doze od 6 mg/kg na svakih 12 sati, preporučuje se doza održavanja od 3–4 mg/kg na svakih 12 sati.¹³ Molekul vorikonazola gradi kompleks sa molekulom ciklodekstrina, pa je zbog potencijalne akumulacije ciklodekstrina i moguće nefrotoksičnosti kod bolesnika sa značajnom bubrežnom disfunkcijom potrebno smanjiti dozu. Intravenski vorikonazol se trenutno ne preporučuje bolesnicima sa klirensom kreatinina <50 ml/min. Oralna forma varikonazola ne dovodi do oštećenja bubrežne funkcije, ali je potrebno prilagođavanje doze kod oštećenja jetre. Upotreba vorikonazola u višim koncentracijama dovedi do ispoljavanja neželjenih dejstava u vidu oštećenja jetre, ispoljavanja vizuelnih neželjenih

efekata, fotosenzibilnosti, periostitisa i neželjениh efekata na centralni nervni sistem.

Posakonazol - nema indikaciju za primarnu terapiju kandidijaze. Pokazuje in vitro aktivnost protiv vrsta kandida koja je slična aktivnosti sa vorikonazolom, ali klinički podaci nisu dovoljni za davanje preporuka zasnovanih na dokazima za lečenje kandidijaze, osim orofaringealne kandidijaze.¹³

Izavukonazol - je nedavno odobreni antimikotik triazola proširenog spektra sa odličnom in vitro aktivnošću protiv kandida. Preliminarna analiza nedavno završenog velikog međunarodnog dvostruko slepog ispitivanja upoređivanjem izavukonazola sa ehinokandinom za invazivnu kandidijazu sugerira da izavukonazol nije ispunio kriterijume za neinferiornost.¹³

Ehinocandini - kaspofungin, anidulafungin i mikafungin su dostupni samo kao parenteralni preparati. Minimalne inhibitorne koncentracije (MIC) ehinokandina su niske za većinu vrsta kandida, uključujući Candidu glabrata i Candidu krusei.^{13,16} Candida parapsilosis pokazuje urođeno veći MIC na ehinokandine nego većina ostalih vrsta kandida, što izaziva zabrinutost da Candida parapsilosis može manje reagovati na ehinokandine. Svi ehinokandini imaju minimalne štetne efekte. Ehinokandini postižu terapijske koncentracije na svim mestima infekcije, izuzev u oku, centralnom nervnom sistemu i urinu. Glavni put eliminacije je neenzimska degradacija. Nijedan od ehinokandina ne zahteva prilagođavanje doze za bubrežnu insuficijenciju ili dijalizu. I kaspofungin i mikafungin podležu minimalnom metabolizmu jetre, ali nijedan lek nije glavni supstrat za citohrom P450. Kaspofungin je jedini ehinokandin za koji se preporučuje smanjenje doze za pacijente sa umerenom do teškom disfunkcijom jetre. Uobičajeni režimi intravenskog doziranja za invazivnu kandidijazu su: kaspofungin: početna doza 70 mg, zatim 50 mg dnevno; anidulafungin: početna doza 200 mg, zatim 100 mg dnevno; i mikafungin: 100 mg dnevno (nije potrebna smanjivati sledeću dozu).¹³

Flucitosin - flucitozin pokazuje široku antifungalnu aktivnost protiv većine vrsta kandida,

sa izuzetkom Candida krusei. Jedinjenje je dostupno u Sjedinjenim Američkim Državama samo kao oralna formulacija. Lek ima kratak poluživot (2,4–4,8 sata) i obično se primenjuje u dozi od 25 mg/kg, 4 puta dnevno za bolesnike sa normalnom funkcijom bubrega.¹³ Flucitozin pokazuje odličnu apsorpciju nakon oralne primene (80% –90%), a većina leka se nepromenjeno izlučuje urinom, pa je prilagođavanje doze neophodno za bolesnike sa bubrežnom disfunkcijom. Jedinjenje pokazuje visoku penetraciju u centralni nervni sistem i oko. Toksičnost je zavisna od koncentracije i rezultuje supresijom koštane srži i hepatitism. Flucitozin se obično daje u kombinaciji sa drugim antimikotičnim sredstvima zbog velike stope pojave rezistencije tokom monoterapije. Najčešća upotreba flucitozina u uslovima infekcije kandidom je u kombinaciji sa AmB za bolesnike sa infekcijama, poput endokarditisa, meningitisa ili endoftalmitisa izazvanih kandidom. Povremeno se koristi za lečenje simptomatske kandidijaze urinarnog trakta zbog Candide glabrata rezistentne na flukonazol.

Lečenje gljivičnih infekcija kod trudnica

AmB je izbor lečenja za invazivnu kandidiju kod trudnica.¹³ Flukonazol, itrakonazol, posakonazol i izavukonazol treba izbegavati kod trudnica, posebno u prvom tromesečju, zbog mogućnosti urođenih oštećenja povezanih sa njihovom upotrebom. Vorikonazol je kontraindikovan tokom trudnoće zbog fetalnih abnormalnosti uočenih kod životinja. Malo je podataka koji se tiču ehinokandina, stoga se njihova upotreba ne preporučuje tokom trudnoće. Flucitozin je kontraindikovan tokom trudnoće zbog fetalnih abnormalnosti uočenih kod životinja.

Zaključak

Postoje novi dokazi da su pacijenti sa COVID-19 u visokom riziku od gljivične koinfekcije i ovi slučajevi ističu važnost budnosti prema oportunističkim gljivičnim patogenima. Svest o postojanju gljivičnih koinfekcija i rana identifikacija patogena, pravilno upravljanje antimikotičnom terapijom je od suštinskog znača-

ja za smanjenje odlaganja dijagnoze i lečenja kako bi se pomoglo u sprečavanju teških bolesti i smrti od ovih infekcija. Izbor najboljeg režima leka, doze, puta primene i trajanja terapije nisu važni samo za uspeh lečenja, već i za prevazilaženje otpornosti na lekove u bolničkom okruženju.

Literatura

- Chakraborty C, Sharma AR, Bhattacharya M, et al. Diabetes and COVID-19: a major challenge in pandemic period? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2020;24(21):11409-20.
- Mahenthiran AK, Mahenthiran AK, Mahenthiran J. Cardiovascular system and COVID-19: manifestations and therapeutics. *Rev Cardiovasc Med* 2020;21(3):399-409.
- Silva LN, de Mello TP, de Souza RL, Brafquinha MH, Roudbary M, dos Santos ALA. Fungal infections in COVID-19-positive patients: A lack of optimal treatment options. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 2020;20(22):1951-57.
- Rothe K, Feihl S, Schneider J, et al. Rates of bacterial co-infections and antimicrobial use in COVID-19 patients: a retrospective cohort study in light of antibiotic stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2021;40(4):859-69.
- Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, et al. Bacterial and fungal coinfection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clin Infect Dis* 2020;71(9):2459-68.
- Lim S, Bea JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(1):11-30.
- Geng MJ, Wang LP, Ren X, et al. Risk factors for developing severe COVID-19 in China: an analysis of disease surveillance data. *Meng-Jie Geng, Infect Dis Poverty* 2021;10(1):48.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* 2020;395(10223):507-13.
- Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARSCoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020;8:475-81.
- Koehler P, Cornely OA, Bottiger BW, et al. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Mycoses* 2020;63(6):528-34.
- van Arkel ALE, Rijpstra TA, Belderbos HNA, van Wijngaarden P, Verweij PE, Bentvelsen RG. COVID-19 associated pulmonary aspergillosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2020;202(1): 132-5.
- Song G, Liang G, Liu W. Fungal co-infections associated with global COVID-19 pandemic: A clinical and diagnostic perspective from China. *Mycopathologia* 2020;185(4):599-606.
- Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 Update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 2016;62(4):e1-e50.
- Nucci M, Barreiros G, Guimarães LF, Deriquehem VAS, Castiñeiras AC, Nouér SA. Increased incidence of candidemia in a tertiary care hospital with the COVID-19 pandemic. *Mycoses* 2021;64(2):152-6.
- Nestler MBS, Godbout EDO, Lee Pharm KD, et al. Fungal superinfection in patients with COVID-19: Role of antifungal stewardship? *Am J Infect Control* 2021;49(2):279-80.
- Gangneux JP, Bougnoux, Dannaoui E. Invasive fungal diseases during COVID-19: We should be prepared. *J Mycol Med*. 2020;30(2):100971.

MIGRENA I MENOPAUZA

Nenad Zdravković¹, Nataša Zdravković², Maja Stojanović³

¹ Opšta bolnica Leskovac, Služba neurologije, Leskovac, Srbija

² Opšta bolnica Leskovac, Služba za laboratorijsku dijagnostiku, Leskovac, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Služba za anesteziju sa reanimacijom, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Migrena je primarna glavobolja koja se ispoljava sa dva glavna podtipa: migrena bez aure i migrena sa aurom. Migrena se javlja kod oba pola, ali je češća kod žena, sa kumulativnom prevalencijom u životu od 43% kod žena i 18% kod muškaraca. Postoje jaki dokazi koji povezuju migrenu sa hormonskim statusom žena, kao i da na pojavu i učestalost napada migrene utiču događaji povezani sa hormonima. Migrena obično počinje nakon menarhe, javlja se češće tokom menstruacije i polako prestaje tokom trudnoće i nakon menopauze. Prema hipotezi „odvikanju od estrogena“ migrenu izaziva nagli pad nivoa estrogena koji se dogodi neposredno pre menstruacije i tokom prelaska u menopazu ili u ranom postmenopauznom periodu. Na tok migrene može uticati terapijska upotreba egzogenih hormona, a redovna upotreba ovih hormona može biti povezana sa razvojem „egzogene glavobolje izazvane hormonima“. Estrogen ispoljava dejstvo na vaskularni tonus u vidu vazodilatacije, dok progesteron izaziva kontrakciju glatkih mišića vaskularnih struktura što može pogodovati ispoljavanju simptoma migrene. Takođe, estrogen stimuliše nervnu ekscitabilnost, progesteron pokazuje inhibitorno dejstvo na centralne neurone. Ne može se samo estrogenu pripisati razlog nastanka migrene i uticaj na njen tok, nedostatak ili poremećaj preuzimanja serotonina dovodi do pojave migrene i utiče na njen tok. Prevalencija migrene tokom menopauze kreće se od 10% do 29%. Spontana menopauza povezana sa evidentnijim poboljšanjem migrene u poređenju sa indukovanim menopauzom. Migrena je osetljivija na hormonske fluktuacije, a ne na količinu cirkulišućih hormona. Postizanje hormonske stabilnosti u menopauzi pozitivno je povezano sa poboljšanjem migrene.

Ključne reči: migrena, estrogen, progesteron, menopauza

Migrena je primarna glavobolja koja se ispoljava sa dva glavna podtipa: migrena bez aure i migrena sa aurom.¹ Migrena bez aure je klinički sindrom koji karakteriše glavobolja sa specifič-

SUMMARY

Migraine is a primary headache that manifests itself with two main subtypes: migraine without aura and migraine with aura. Migraine occurs in both sexes, but is more common in women, with a cumulative prevalence in life of 43% in women and 18% in men. There is strong evidence linking migraines to women's hormonal status, as well as the occurrence and frequency of migraine attacks being influenced by hormone-related events. Migraine usually starts after menarche, occurs more often during menstruation and slowly stops during pregnancy and after menopause. According to the "estrogen withdrawal" hypothesis, migraine is caused by a sudden drop in estrogen levels that occurs just before menstruation and during the transition to menopause or in the early postmenopausal period. The course of migraine can be affected by the therapeutic use of exogenous hormones, and regular use of these hormones may be associated with the development of "exogenous hormone-induced headaches". Estrogen has an effect on vascular tone in the form of vasodilation, while progesterone causes contraction of smooth muscles of vascular structures, which can affect the manifestation of migraine symptoms. Also, estrogen stimulates nerve excitability, progesterone shows an inhibitory effect on central neurons. Estrogen alone cannot be attributed to the cause of migraine and the influence on its course, lack or disorder of serotonin uptake leads to the appearance of migraine and affects its course. The prevalence of migraine during menopause ranges from 10% to 29%. Spontaneous menopause associated with more evident improvement in migraine compared with induced menopause. Migraine is more sensitive to hormonal fluctuations, and not to the amount of circulating hormones. Achieving hormonal stability in menopause is positively associated with improved migraines.

Key words: migraine, estrogen, progesterone, menopause

nim karakteristikama i pridruženim simptomima (unilateralna lokalizacija, kvalitet pulsiranja, umerenog ili jakog intenziteta, pogoršanje rutinskom fizičkom aktivnošću i povezanost sa mučninom i ili fotofobijom i fonofobijom).¹ Migrenu sa aurom prvenstveno karakterišu prolazni žarišni neurološki simptomi koji obično pretho-

Adresa autora: Dr Nenad Zdravković, neurolog. Opšta bolnica Leskovac, Služba neurologije, Leskovac,
E-mail: nnzdravkovic@gmail.com

de ili ponekad prate glavobolju sa migrenskim karakteristikama.

Migrena se javlja kod oba pola, ali je češće kod žena, sa kumulativnom prevalencijom u životu od 43% kod žena i 18% kod muškaraca.² Postoje jaki dokazi koji povezuju migrenu sa hormonskim statusom žena, kao i da na pojavu i učestalost napada migrene utiču događaji povezani sa hormonima.³ Na pojavu migrene, takođe, može uticati različit hormonski status žena kroz menarhu, menstruaciju, trudnoću i menopauzu, kao i upotreba oralnih kontraceptiva i hormonske supstitucione terapije.³

Migrena obično počinje nakon menarhe, javlja se češće tokom menstruacije i polako presteje tokom trudnoće i nakon menopauze.² Hipoteza o „odvikavanju od estrogena“, više od 40 godina nakon što je prvi put predložena, i dalje se najčešće spominje, kako bi se objasnio mehanizam kroz koji hormoni jajnika izazivaju migrenu. Prema ovoj hipotezi, migrenu izaziva nagli pad nivoa estrogena koji se dogodi neposredno pre menstruacije i tokom prelaska u menopauzu ili u ranom postmenopauznom periodu.⁴

Menopauza je normalan fiziološki događaj, definisan kao poslednja menstruacija i odražava gubitak folikularne funkcije jajnika.⁵ Prelazak u menopauzu, poznat kao perimenopauza, povezan je sa promenljivom funkcijom jajnika. Kroz proces kontinuiranog iscrpljivanja koji se naziva atrezija, ljudski jajnik stalno gubi folikule. S obzirom na to da ostaje sve manje folikula u jajniku, prednji režanj hipofize pokušava da to nadoknadi oslobođanjem više hormona koji stimuliše folikule (FSH), hormon koji stimuliše regrutovani folikul da raste i proizvodi estrogen. Hronično povišenje FSH čini folikularne ćelije neosetljive na FSH što dovodi do neuspeha koničnog sazrevanja folikula jajnika (anovulativni ciklusi).^{5,6} Za to vreme može doći do prolaznog povećanja estradiola, jer skokovi FSH stimulišu preostale folikule, ali lutealni progesteron opada kao rezultat smanjenja dominantnog kvaliteta folikula. Kada više ne ostane folikula za stimulaciju, nivo estradiola se takođe smanjuje i menstruacija potpuno prestaje.^{5,6}

Dakle, dok period u perimenopauzi karakterišu značajne fluktuacije nivoa estrogena i progesterona, veće od onih koje se javljaju tokom normalnih faza menstrualnog ciklusa u generativnom periodu, menopauzu karakteriše hormonska stabilnost usled opadanja proizvodnje estrogena i progesterona u jajnicima.^{7,8} Spontana ili prirodna menopauza se retrospektivno prepoznaje nakon 12 meseci amenoreje, koje se javlja u proseku u dobi od 51 godine, sa starosnim rasponom 40-60 godina.⁵ Indukovana menopauza se odnosi na prestanak menstruacije koja nastaje nakon bilo bilateralne oforektomije ili jatrogene ablacijske funkcije jajnika (npr. hemoterapija ili zračenje karlice).⁵

Na tok migrene može uticati terapijska upotreba egzogenih hormona, a redovna upotreba ovih hormona može biti povezana sa razvojem „egzogene glavobolje izazvane hormonima“.⁹ S druge strane, prema teoriji „glavobolje zbog smanjenja estrogena“, glavobolja ili migrena mogu biti uzrokovane smanjenjem estrogena.¹⁰ Opisano je mnogo različitih ćelijskih delovanja estrogena, uključujući efekte na vaskularni tonus.⁶ Hormonske promene su često odgovorne za kliničke vazomotorne znakove i simptome kao što su naleti vrućine, i mogu pogodovati migureni. Dok estrogeni izazivaju vazodilataciju kroz mehanizme koji uključuju arterijski endotel i kroz endotelno nezavisna dejstva, progesteron ima različite efekte na arterijski tonus, uključujući indukciju vaskularnog opuštanja glatkih mišića kao i izazivanje kontrakcije glatkih mišića.⁶

Veza između hormonske neravnoteže i migurene može proistekći iz suprotnih uloga estrogena i progesterona u mozgu.¹¹ Estrogen stimuliše nervnu ekscitabilnost, progesteron pokazuje inhibitorno dejstvo na centralne neurone. Zbog toga neravnoteža između ovih neuromodulatornih hormona može dovesti do fizioloških stanja koja menjaju osjetljivost na migurenu. Iako je fokus bio na estrogenu, ne može se isključiti da drugi faktori mogu doprineti toku migurene i menopauzi.¹² Estrogen je povezan sa povećanom proizvodnjom serotoninina, smanjenim preuzimanjem serotoninina i smanjenom razgradnjom serotoninina.^{12,13} Posledične ciklične promene nivoa

serotonina u trigeminalnim ganglijama mogle bi doprineti selektivnom odgovoru na prekid estrogeна s obzirom na to da je serotonin takođe umešan u patofiziologiju vazomotornih simptoma.

Prevalencija migrene tokom menopauze kreće se od 10% do 29%.² Rano anketno istraživanje sprovedeno kod žena koje su posetile kliniku za menopazu pokazalo je da je 57% žena prijavilo glavobolju, a 29% prijavilo migrenu u 3 meseca pre posete.¹⁴ Podaci iz dostupnih studija ukazuju da prevalencija migrene ostaje stabilna ili se povećava krećući se ka perimenopauzi i opada nakon menopauze u poređenju sa reproduktivnim periodom.^{13,14} Studije zasnovane na stanovništvu podržale su ovaj trend više nego one sprovedene u bolničkim uslovima.

Uopšteno, prema populacionim studijama, menopauza može doneti poboljšanje toku migrene, dok prema studijama sprovedenim u bolničkim uslovima, migrena može ostati stabilna ili se čak pogoršati nakon menopauze.¹⁵

Dostupni podaci su relativno podudarni i pokazuju da je spontana menopauza povezana sa evidentnijim poboljšanjem migrene u poređenju sa indukovanim menopauzom. U postmenopauznom ambulantnom istraživanju, poboljšanje stanja migrene se dogodilo kod 67% žena nakon spontane menopauze i kod 33% nakon hirurške menopauze.¹⁵

Iako se kod mnogih pacijenta migrena poboljšava sa menopauzom, tokom prelaska u menopazu, napadi migrene mogu postati ozbiljniji i učestaliji zbog fluktuirajućih hormonskih nivoa u ovom periodu.

„Glavobolja pripisana egzogenim hormonima“ i „glavobolja zbog smanjenja estrogena“ već su međunarodno kodirane kao dijagnoze glavobolje.¹ Činjenica da i dodavanje estrogena i prekid estrogena mogu izazvati glavobolju sa migrenskim karakteristikama sugerira da je migrena osetljivija na hormonske fluktuacije, a ne na količinu cirkulišućih hormona.¹⁶ Postoje neke sugestije da će hormonski osetljive žene (npr. one koje su doživele promenu migrene u vezi sa prethodnim hormonskim događajima, poput menstruacije, trudnoće i upotrebe oralnih kon-

traceptiva) verovatnije imati pogoršanje migrene u perimenopauzi.^{16,17} Žene sa istorijom menstrualne migrene mogu biti podložnije pogoršanju migrene tokom hormonski nestabilnog perimenopauznog perioda.¹⁷ Prelaz iz reproduktivne u nereproduktivnu fazu rezultat je progresivnog smanjenja ženske hormonske proizvodnje u jajnicima i obično traje 4-8 godine.² Iako period perimenopauze karakterišu značajne fluktuacije nivoa estrogena i progesterona, veće od onih koje se javljaju tokom normalnih faza menstrualnog ciklusa u plodnom periodu, menopazu karakterišu hormonska stabilnost usled opadanja proizvodnje estrogena i progesterona iz jajnika.⁵ Tokom perimenopauze, ukoliko sporije dolazi do ovih hormonskih promena, to je veće poboljšanje statusa migrene. Postizanje hormonske stabilnosti u menopauzi pozitivno je povezano sa poboljšanjem migrene.

Zaključak

Migrenske glavobolje se javljaju najčešće kod ženskog pola, uzrokovanе su mnogim faktorima, ali teorija hormonske nestabilnosti je najviše prihvaćena i ima najviše dokaza. Hormonska nestabilnost nastala prirodnim ili veštačkim putem dovodi do pojave migrene na različite načine. Suprotno ispoljeno dejstvo estrogena i progesterona, poremećeno preuzimanje ili dejstvo serotonina preko različitih mehanizama dovode do nastanka ili pogoršanja toka migrene. U postmenopauznom periodu zbog smirivanja hormonskog disbalansa dolazi do poboljšanja ili prestanka pojave migrenskih glavobolja.

Literatura

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). Cephalgia. 2019;33:629-808.
2. Stewart WF, Wood C, Reed ML, Roy J, Lipton RB; AMPP Advisory Group. Cumulative lifetime migraine incidence in women and men. Cephalgia. 2018;28:1170-1178.
3. Sacco S, Ricci S, Degan D, Carolei A. Migraine in women: the role of hormones and their impact on vascular diseases. J Headache Pain. 2012;13(3):177-189.

4. Woher C, Brannath W, Schmidt K, et al. Prospective analysis of factors related to migraine attacks: the PAMINA study. *Cephalalgia*. 2007;27:304-314.
5. Shiffren JL, Gass ML. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause*. 2014;21(10):1038-1062.
6. Sarrel PM. The differential effects of oestrogens and progestins on vascular tone. *Hum Reprod Update*. 1999;5(3):205-209.
7. Finocchi C, Ferrari M. Female reproductive steroids and neuronal excitability. *Neurol Sci*. 2011;32:S31-S35.
8. Te Velde E, Pearson P. The variability of female reproductive aging. *Hum Reprod Update*. 2002;8:141-154.
9. MacGregor EA. Migraine headache in perimenopausal and menopausal women. *Curr Pain Headache Rep*. 2009;13:399-403.
10. Hodson J, Thompson J, Azzawi F. Headache at menopause and in hormone replacement therapy users. *Climacteric*. 2000;3:119-124.
11. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache*. 2003;43:470-478.
12. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol*. 2008;111:127-136.
13. Oh K, Jung KY, Choi JY, Seo WK, Park KW. Headaches in middle-aged women during menopausal transition: a headache clinic-based study. *Eur Neurol*. 2012;68(2):79-83.
14. Neri I, Granella F, Nappi R, Manzoni GC, Facchinetti F, Genazzani AR. Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas*. 1993;17:31-37.
15. Mueller L. Predictability of exogenous hormone effect on subgroups of migraineurs. *Headache*. 2000;40:189-193.
16. Cupini LM, Matteis M, Troisi E, Calabresi P, Bernardi G, Silvestrini M. Sex-hormone-related events in migraineous females. A clinical comparative study between migraine with aura and migraine without aura. *Cephalalgia*. 1995;15:140-144.
17. Karli N, Baykan B, Ertaş M, et al. Impact of sex hormonal changes on tension-type headache and migraine: a cross-sectional population-based survey in 2,600 women. *J Headache Pain*. 2012;13(7):557-565.

STRUČNI RADOVI

RENDGENSKA SLIKA „BELIH PLUĆA“ KOD COVID-19

**Rade R. Babić¹, Maja Stojanović², Gordana Stanković Babić^{1,3},
Strahinja Babić¹, Aleksandra Marjanović³, Nevena Babić³**

¹ Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija

² Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Kliničko-bolnički centar Zvezdara, Služba za anesteziju sa reanimacijom, Beograd, Srbija

³ Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

SAŽETAK

Uvod: Korona virusna bolest 2019 (COVID-19) predstavlja tešku infektivnu bolest respiratornog sistema sa kliničkim znacima teškog akutnog respiratornog sindroma. Uzročnik je koronavirus 2 (SARS-CoV-2). Rendgenološka slika zapaljenja pluća COVID-19 je tipična, ima svoje karakteristike i menja se sa evoluiranjem bolesti. Na početku bolesti radiološki nalaz na plućima je uredan. Međutim, napredovanjem bolesti rendgenološki se na plućima vizuelizuju promene u vidu multiplih magličastih nejasno delineiranih senki koje nastaju postepeno, diskretno i skromno, da bi u kasnijem stadijumu bolesti promene uzele maha, napredovale galopirajuće i brzo sa tendencijom konfluiranja u veće najpre nepravilne krpice forme. Potom su prerasle u masivnu nepravilnu senku intenziteta mlečnog stakla da bi na kraju difuzno zahvatile celo pluće kada pluća postaju bela, pa smo ih mi opisivali kao "bela pluća". Zapaljenjske promene na plućima su obično bilateralne, ređe jednostrane lokalizacije. Pretežno se sreću u srednjem ili donjem plućnom polju, na periferiji uz zid grudnog koša i/ili suprarennično. Cilj rada: Rad ima za cilj da prikaže rendgensku sliku "belih pluća" kod COVID-19 i naša iskustva u rendgenološkoj dijagnostici ove bolesti. Materijal i metod rada: Iz filmoteka autora odabrani su digitalni rendgenogrami pluća i srca sa "belim plućima" kod COVID-19 u 300 bolesnika, koji su u toku pandemije COVID-19 od aprila 2020. do marta 2021. bili izolovani u COVID-19 ambulantama u Nišu i u njima bili lečeni. Rezultati rada: Prikazani su ilustrativno. Dat je opis devet digitalnih rendgenograma pluća i srca kod bolesnika sa "belim plućima" COVID-19. Zaključak: Prikazana je rendgenska slika "belih pluća" COVID-19 i kliničko iskušto autora i saradnika u rendgenološkoj dijagnostici ove opake bolesti.

Ključne reči: bela pluća, COVID-19, radiološki nalaz, digitalni rendgenogram pluća i srca

SUMMARY

Introduction: Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a severe infectious disease of the respiratory system with clinical signs of severe acute respiratory syndrome. The causative agent is coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The X-ray picture of COVID-19 pneumonia is typical, has its own characteristics and changes with the evolution of the disease. At the beginning of the disease, the radiological finding on the lungs is normal. With the progression of the disease, X-rays show changes in the lungs in the form of multiple hazy, vaguely delineated shadows that appear gradually, discreetly and modestly, and in the later stage of the disease the changes take off, progress galloping and fast with a tendency to confluence into a massive irregular shadow of the intensity of the milky glass to eventually diffusely envelop the entire lung when the lungs turn white, when we described them to me with a white lung. Inflammatory changes in the lungs are usually bilateral, less often unilateral localizations. They are mostly found in the middle or lower lung field, on the periphery along the chest wall and / or suprarennically. Aim of the paper: The aim of this paper is to present an X-ray image of the white lungs in COVID-19 and our experiences in the X-ray diagnosis of this disease. Material and method of work: Digital radiographs of the lungs and heart with white lungs in COVID-19 in 300 patients, which are in the course of the COVID-19 pandemic from April 2020, were selected from the author's film library, until March 2021. were isolated in COVID-19 clinics in Nis and treated there. Results of work: The results of work are shown illustratively. Nine digital radiographs of the lungs and heart in patients with white lung COVID-19 are described. Conclusion: An X-ray image of the white lungs of COVID-19 and the clinical experience of the authors and collaborators in the X-ray diagnosis of this vicious disease are presented.

Key words: white lung, COVID-19, radiological finding, digital radiograph of the lung and heart

UVOD

Korona virusna bolest 2019 (COVID-19, Coronavirus disease 2019) predstavlja tešku zarazu bolest respiratornog sistema sa kliničkim znacima teškog akutnog respiratornog sindro-

ma, za koju ne postoji efikasno lečenje. Izazivač je koronavirus 2 (SARS-CoV-2). Izvor zaraze je slepi miš. Zoonoza se može preneti i sa zmije na čoveka, ali i sa čoveka na čoveka, najčešće kapljičnim putem. Ulagana vrata mogu biti i oči.

Vreme inkubacije je do 14 dana (u proseku oko 5 dana). ¹⁻¹⁰

Adresa autora: Dr sc. Rade R. Babić, radiolog. Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš.

E-mail: gordanasb@mts.com

Sinonimi: akutna bolest respiratornog sistema 2019-nCov, novo koronavirusno zapaljenje pluća, novo zapaljenje pluća virusa korona, vuhansko zapaljenje pluća, vuhanski grip, korona virus, "bela pluća", "bela pluća" Covid 19.

U mikrobiološkom svetu, razlikujemo šest varijeteta koronavirusa koji mogu da prouzrokuju bolest kod ljudi. Dva klinički najteža varijeta zapaljenja pluća ove zoonoze su težak akutni respiratorni sindrom koronavirus (SARS-CoV) i respiratorni sindrom Bliskog istoka (MERS-CoV), koje mogu da budu fatalne po čoveka, dok preostala četiri varijeteta zapaljenja koronavirusa klinički se manifestuju u vidu blažih respiratornih zapaljenja, koje protiču pod kliničkom slikom prehlade.^{4,5}

Coronavirus svoju patogenost ispoljava vezujući se za receptore angiotensin-converting enzyme 2 (ACE 2), koji se nalaze u alveolarnim celijama, ali i u celijama ostalih organa.⁵

Uobičajeni simptomi COVID-19 su povišena telesna temperatura, kašalj, otežano disanje, miglijija, iskašljavanje ispljuvka, grlobolja, gubitak čula mirisa i ukusa. Retki simptomi COVID-19 su mučnina, povraćanje, proliv, stezanje u grudima, parestezije, promena svesti i dr.^{4,5} Bolesnici sa COVID-19 mogu da imaju i simptome konjunktivitisa.⁴

Zoonoza Covid-19 u većine obolelih protiče pod blagom kliničkom slikom koja ako se ne leči prerasta u zapaljenje pluća i dalje u "bela pluća" (kako smo ih mi rendgenološki vizuelizovali i opisivali), da bi joj se ubrzo pridružio prestanak rada nekog od organa (bubrezi, srce i dr) i tada poprima letalni ishod.

O samoj bolesti "zapaljenje pluća COVID-19" ne zna se mnogo. Mi smo se potrudili da našim radovima otkrijemo nepoznanice "zapaljenje pluća COVID-19".¹⁻³ Čovečanstvo suočeno sa nepoznatim virusom primorano je da sa raspoloživim znanjem međusobno sarađuje i združeno uđe u borbu protiv nedovoljno poznate bolesti kako bi došli do pobede i opstanka čovečanstva.

NAŠ RAD

Rad ima za cilj da prikaže rendgensku sliku "belih pluća" COVID-19 i naša iskustva u rend-

genološkoj dijagnostici ovog teškog zapaljenja pluća.

Materijal rada čine iz filmoteke autora⁶ odbrajni digitalni rendgenogrami pluća i srca sa "belim plućima" COVID-19.

Filmoteku COVID-19 autora radiologa čine digitalni rendgenogrami pluća i srca i multislajsn kompjuterizovani tomogrami grudnog koša i pluća obolelih od COVID-19, sakupljeni u vremenu od aprila 2020. do marta 2021. kod 300 hospitalizovanih i lečenih bolesnika u niškim bolnicama COVID-19.⁶

Rezultate rada prikazujemo ilustrativno.

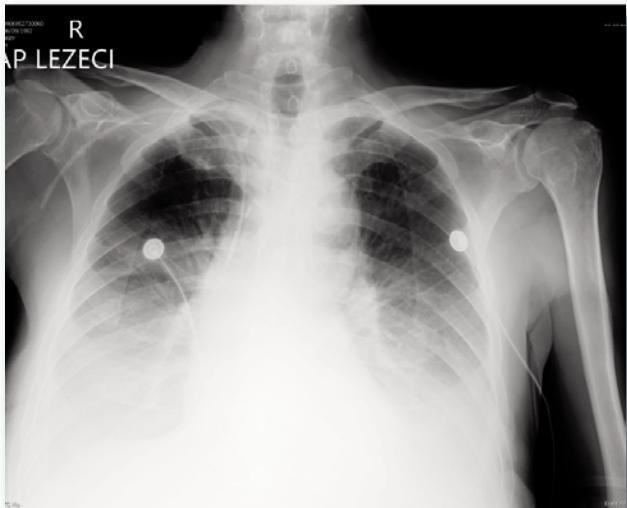


Slika 1. Obostrano zapaljenje pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Rendgenološka slika: Obostrano "bela pluća" COVID-19 kod 60-godišnjeg bolesnika. Obostrano, difuzno mekotkinova magličasta senka koja poput magle prekriva konture kardiovaskularne senke i diafragmalne kupole. Kostofrenični sinusi su poslednje sačuvane transparentne oaze.

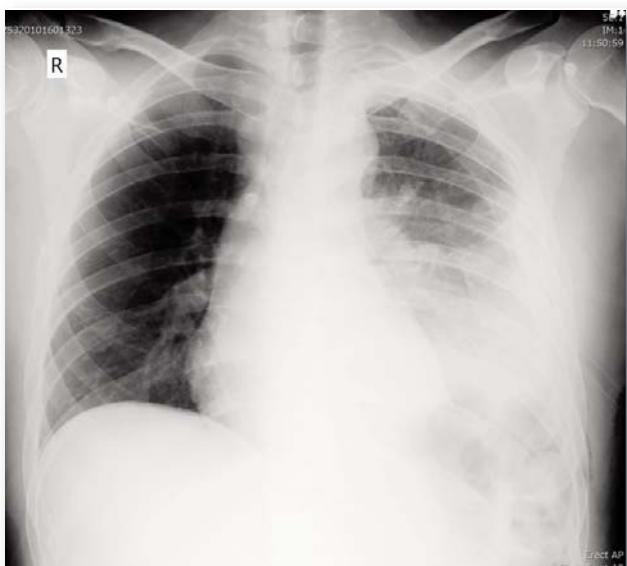


Slika 2. Obostrano zapaljenje pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: ležeći. Projekcija: AP.

Rendgenološka slika: Obostrano "bela pluća". Vizuelizuje se da su obostrano plućna polja difuzno prekrivena mekotkivnom magličastom senkom intenziteta "ground glass" koja zamagljuje sinuse, dijafragmalne kupole i konture kardiovaskularne senke. U senci belih pluća vizuelizuje se vazdušni bronhogram kao transparentno respiratorno stablo. Traheja je uredne bifurkacije. Vide se senke monitoringa i katetera.

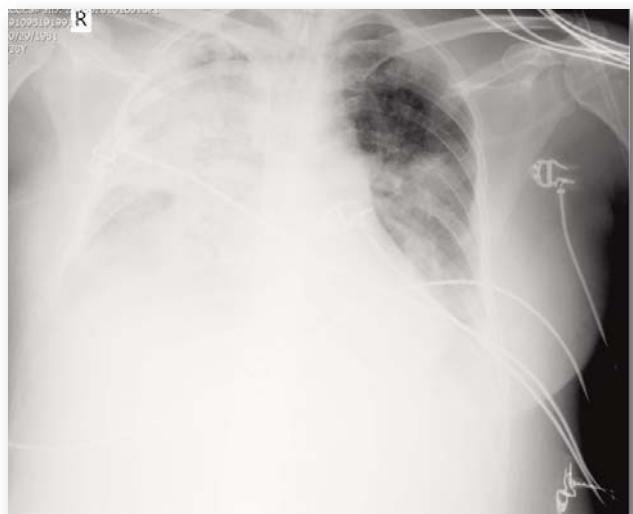


Slika 3. Obostrano zapaljenje pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Rendgenološka slika: Obostrano "bela pluća" u formirajući kod 59-godišnje bolesnice. Obostrano u gornjim plućnim poljima magličaste senke sa naglašenom plućnom šarom, koje u srednjim i donjim plućnim poljima prerastaju u intenzivne mekotkivne magličaste senke intenziteta mlečnog stakla (ground glass), koja zamagljuje sinuse, dijafragmalne kupole i konture kardiovaskularne senke. Krvni sudovi se poput iglica na granama četinara pružaju i šire od hilusa prema periferiji plućnih polja. Kardiovaskularna senka je delimično zamagljena zapaljenjskom senkom. Vizuelizuju se senke monitoringa i centralnog venskog katetera.



Slika 4. Obostrano zapaljenje pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: stoeći. Projekcija: PA. Rendgenološka slika: Levo "bela pluća" u razvoju. U gornjem plućnom polju levo je smanjena transparencija sa magličastom senkom koja u srednjem i donjem plućnom polju postaje intenzivna poput "ground glass" i zamagljuje

kostofrenični i kardiofrenični sinus, dijafragmu i levu konturu kardiovaskularne senke. Desno plućna polja su diskretno smanjene transparencije sa naglašenom plućnom šarom. Srce je miopatskog oblika.



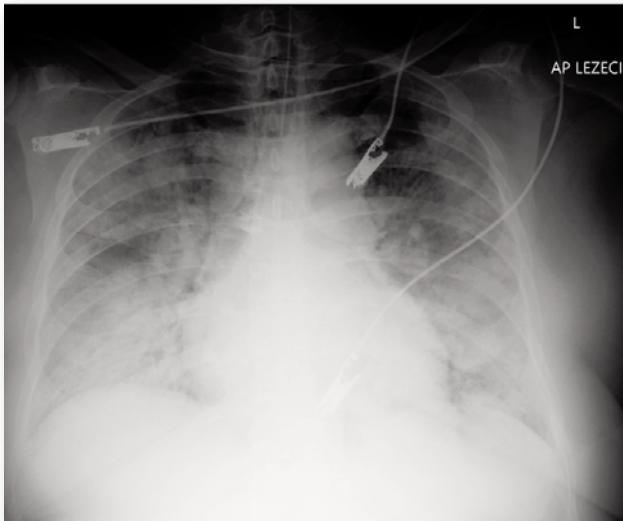
Slika 5. Obostrano zapaljenje pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Rendgenološka slika: Desno, vizuelizuju se "bela pluća", kao magličasta mekotkivna "ground glass" senka koja zamagljuje kostofrenični i kardiofrenični sinus, konturu dijafragmalne kupole i kardiovaskularne senke. Levo, u gornjoj polovini pluća smanjena je transparencija i naglašena plućna šara, dok se u srednjem i donjem plućnom polju, perihilusno vizuelizuju "bela pluća" u formirajući prikazana magličastom većom nejasno delineiranom senkom. Srce je urednog položaja. Vide se senke monitoringa i katetera.



Slika 6. Obostrano zapaljenje pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Rendgenološka slika: Obostrano "bela pluća", koja se vizuelizuju kao magličasta mekotkivna "ground glass" senka koja zamagljuje kostofrenične i kardiofrenične sinusse, konturu dijafragmalne kupole i kardiovaskularne senke.



Slika 7. Obostrano zapaljenje pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Rendgenološka slika: Obostrano "bela pluća" u formiranju. Bazalno, obostrano mekotkvina magličasta senka koja zamagljuje kostofrenične i kardiofrenične sinuse, konturu diafragmalne kupole i kardiovaskularne senke. U gornjoj polovini plućna polja su smanjene transparencije sa mekotkvim nehomogenim nejasno delineiranim senkama koje konfluiraju u veće nepravilne formacije. Prisutan je vazdušni bronhogram. Srce je urednog položaja.



Slika 8. Obostrano zapaljenje pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Rendgenološka slika: Nedovoljno formirana "bela pluća" obostrano, koja se vizuelizuju u vidu magličaste nehomogene mekotkvine senke sa ostrvcima očuvane transparencije intenzivno u gornjoj polovini. Magličasta senka "belih pluća" zasenjuje kostofrenične i kardiofrenične sinuse, konture diafragmalne kupole i kardiovaskularne senke. Prisutan je vazdušni bronhogram. Srce je urednog položaja. Prisutne su senke monitoringa i katetera.



Slika 9. Obostrano zapaljenje pluća COVID-19. Digitalni rendgenogram pluća i srca. Stav: ležeći. Projekcija: AP. Rendgenološka slika: Desno formirana "bela pluća", levo u nastanku. Desno magličasta nehomogena senka intenziteta mlečnog stakla koja zamagljuje kostofrenične i kardiofrenične sinuse, konture diafragmalne kupole i kardiovaskularne senke. Levo, smanjena transparencija sa magličastom nehomogenom nejasno delineiranom senkom u srednjem i donjem plućnom polju, koja zamagljuje kostofrenični i kardiofrenični sinus. Plućna šara je naglašena. U gornjoj polovini plućna polja su transparentna sa oazom očuvane vazdušnosti. Prisutan je transparentni vazdušni bronhogram. Srce je urednog položaja. Vizuelizuje se senka monitoringa.

DISKUSIJA

Zapaljenje pluća COVID-19 predstavlja novu, nepoznatu i tešku zaraznu bolest pluća, za sada pokrivenu velom tajne.

Rendgenološke metode pregleda - standardna rendgenografija pluća i srca i MSCT pluća su u dijagnostici zapaljenja pluća COVID-19 suverene, dominantne i bez premca, a od relevantnog su značaja u postavljanju dijagnoze i u vizuelizaciji nastalih komplikacija.^{1-3,5,7,8} Svetska i domaća literatura preporučuje da se kod kritično obolelih bolesnika sa COVID-19 i kod bolesnika sa "belim plućima" COVID-19 rutinski sprovodi rendgenografija pluća i srca, a da se prednost daje kompjuterizovanoj tomografiji (CT) visoke rezolucije.⁴ Rendgenološki pregled kod početne evaluacije bolesnika zaraženih virusom COVID-19 obavlja se na dan prijema i u slučaju da terapijska efikasnost nije postignuta, kao što su "bela pluća" rendgenološki pregled pluća može se ponoviti posle 2 do 3 dana, zbog visokih doza zračenja. Ako su simptomi stabilni ili

su se poboljšali nakon lečenja, rendgenološki pregled pluća može se učiniti nakon 5-7 dana.⁴

Rendgenološka slika zapaljenja pluća COVID-19 je tipična i ima svoje karakteristike.

Naše iskustvo pokazuje da radiološki nalaz na plućima može biti uredan na početku zapaljenja pluća COVID-19. Narednih dana, kako bolest evoluira, na standardnom rendgenogramu pluća i srca vizuelizuju se na plućima promene u vidu multiplih magličastih nejasno delineiranih senki. Na početku bolesti ove magličaste senke na plućima nastaju postepeno, diskretno i skromno, da bi u kasnijem stadijumu bolesti napredovale galopirajuće brzo sa tendencijom konfluiranja u veće nepravilne krpičaste formacije, koje zatim konfluiranjem prerastu u masivnu senku intenziteta mlečnog stakla i dalje u "bela pluća", kako smo ih mi opisivali i zvali.¹⁻³ Rendgenološke promene na plućima obično su bilateralne, redje jednostrane lokalizacije. Pretežno se sreću u srednjem ili donjem plućnom polju, na periferiji uz zid grudnog koša i suprafrenično, koje pokazuju tendenciju da zahvate celo pluće, difuzno, prevodeći ih u "bela pluća", kao što smo ih mi opisivali i zvali.¹⁻³

Prema preporukama Ministarstva zdravlja Republike Srbije "radiološki nalaz RTG pluća i srca predstavlja bilateralnu multifokalnu opacifikaciju koja teži konfluiranju i vodi ka bilateralnoj pneumoniji i kompletном zahvatanju oba plućna krila u najtežim slučajevima".⁸

U priručniku kineskih lekara o prevenciji i lečenju COVID-19 infekcije u ranoj fazi bolesti često se rendgenološki vizuelizuju multifokalne krpaste senke ili zatamnjena tj. senke intenziteta mlečnog stakla (ground glass), lokalizovane na periferiji pluća, u subpleuralnim područjima, i oba donja režnja pluća, uglavnom paralelne sa pleurom.⁵

Interlobusna septalna zadebljanja i intralobusna intersticijalna zadebljanja, koja se vizuelizuju kao subpleuralna retikulacija u vidu šablona ludog popločavanja (ecrazy paving), uočava se kod pojedinih senki intenziteta mlečnog stakla.⁵

Kineski lekari navode da se kod manjeg broja bolesnika mogu prikazati usamljene, lokalne lezije ili nodusne/krpaste lezije koje su raspoređe-

ne duž bronhija sa perifernim zatamnjenjima intenziteta mlečnog stakla.⁵

Napredovanjem bolesti u toku 7-10 dana mogu se javiti uvećane i pojačane gustine mrljastih senki u poređenju sa prethodnim rendgenogramima.⁵

Na rendgenogramima pluća i srca i kompjuterizovanim tomogramima mogu se vizuelizovati lezije sa znakom vazdušnog bronhograma⁵, sa kojim smo se i mi sreli tokom rendgenološkog pregleda kod naših bolesnika.¹⁻³

Kod kritično obolelih bolesnika može se rendgenogramima hronološki pratiti evolucija zapaljenjskih promena na plućima koja pokazuju tendenciju difuznog širenja i zahvatanja celog pluća kada smo ih mi opisivali kao "bela pluća"¹⁻³, dok su ih kineski lekari opisivali kao „belo plućno krilo“.⁵

Nakon smirivanja bolesti, "bela pluća" i magličaste senke intenziteta mlečnog stakla postepeno blede i u potpunosti bivaju apsorbovane.

Identično rendgenološkoj slici zapaljenja pluća COVID-19 i "belim plućima" COVID-19 sreću se rendgenološke slike kod bolesti Bliskog istoka respiratornog sindroma korona (MERS-CoV) infekcije (Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus [MERS-CoV] Infection), teškog akutnog respiratornog sindroma (severe acute respiratory syndrome (SARS)), zapaljenja pluća izazvane hanta virusom koji je prvi put dijagnostikovan pedesetih godina XX veka, tokom američko-korejskog rata, u rejonu reke Hanta i kod ljudi se prenosi isključivo sa pacova i miševa i druga virusna zapaljenja pluća.^{1-3,9,10}

Tokom infekcije COVID-19 moguće su komplikacije, kao što su medijastinalna limfoadenopatija, pleuralni izliv, pneumotoraks i dr.⁵

Preporuka kineskih lekara je da bolesnike kod kojih je zahvaćeno više režnjeva, naročito one sa uznapredovalim lezijama treba pratiti zbog pogoršanja bolesti, dok one bolesnike sa tipičnim CT plućnim manifestacijama treba izolovati i podvrgavati kontinuiranim testovima na nukleinsku kiselinu čak iako je test nukleinske kiseline SAR-CoV-2 negativan.⁵

Radiolozi sveta slažu se u jednom, da pozitivan radiološki nalaz na COVID-19 ne treba koristiti kao dijagnostički-skrining alat za COVID-19, već kao radiološki nalaz od relevantnog značaja u vizuelizaciji zapaljenja pluća i novonastalih komplikacija.

ZAKLJUČAK

U radu su autori prikazali rendgensku sliku "belih pluća" kod COVID-19 i njihovo iskustvo u rendgenološkoj dijagnostici ove opake bolesti.

U dijagnostici zapaljenja pluća COVID-19 radiološke metode pregleda su suverene, dominantne i bez premca. Od relevantnog značaja su standardna rendgenografija pluća i srca i CT pluća visoke rezolucije.

Radiološka slika zapaljenja pluća COVID-19 menja se sa evolucijom bolesti. Na početku bolesti COVID-19 radiološki nalaz na plućima je uredan. Sa napredovanjem bolesti na plućima vizuelizuju se promene u vidu multiplih magličastih nehomogenih nejasno delineiranih senki. Na početku bolesti ove promene na plućima nastaju postepeno, diskretno i skromno, da bi u kasnijem stadijumu bolesti promene uzele maha, napredovale galopirajuće i brzo sa tendencijom konfluiranja u veće najpre nepravilne krpičaste formacije, a zatim prerasle u masivnu nepravilnu magličastu senku intenziteteta mlečnog stakla i difuzno se proširile na celo pluće, kada plućna polja postaju bela. U terminalnom stadijumu ove promene na plućima mi smo opisivali kao "bela pluća". Zapaljenjske promene na plućima su obično bilateralne, ređe jednostrane lokalizacije. Pretežno se sreću u srednjem ili donjem plućnom polju, na periferiji uz zid grudnog koša i ili suprarenfrično ili su difuzne, kada postaju "bela pluća" COVID-19.

Od presudnog značaja u radiološkoj dijagnostici i vizuelizaciji zapaljenja pluća COVID-19 i "belih pluća" kod COVID 19 su znanje koje imaju i iskustvo koje su autor i koautori stekli višegodišnjim radom u struci.

Literatura

1. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Babić N: Rendgenska slika upale pluća COVID-19. Apollinem medicum et aesculapium 2020;18(1):11-13.
2. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Babić N: Diferencijalna dijagnoza rendgenološke slike virusnih upala pluća. Apollinem medicum et aesculapium 2020;18(2):11-13.
3. Babić RR, Stanković-Babić G, Babić S, Marjanović A, Pavlović D, Babić N: Početne rendgenološke promene kod upale pluća COVID-19. Apollinem medicum et aesculapium 2020;18(3):7-14.
4. Jin YH, Cai L, Cheng ZS, Cheng H, Deng T, Fan YP: A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version). Military Medical Research 2020; 7 (1): 4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32029004>
5. Tingbo Liang: Priručnik o prevenciji i lečenju COVID-19 infekcije. https://medf.kg.ac.rs/oglasna_tabla/Handbook_of_COVID-19_Prevention_and_Treatment_Srpski.pdf
6. Babić RR: Filmoteka COVID-19. 2020.
7. Radiological Society of North America: CT provides best diagnosis for COVID-19. ScienceDaily 2020. www.sciencedaily.com/releases/2020/02/200226151951.htm (poslednje otvaranje: 26. jul 2020)
8. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije: Covid-19 protokol. 2020. www.covid19.rs
9. Bell DJ at all: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection. <https://radiopaedia.org/articles/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-mers-cov-infection?lang=us> (poslednje otvaranje: 6. maj 2020)
10. Weerakkdy Y et all: Severe acute respiratory syndrome. <https://radiopaedia.org/articles/severe-acute-respiratory-syndrome-1?lang=us> (poslednje otvaranje: 6. maj 2020)
11. Zdravković J, Ristić-Georgijev D, Zdravković ZK: Uloga i značaj biohemiskih parametara u dijagnozi i prognozi Covid 19. Apollinem medicum et aesculapium 2020;18(1):9-13.
12. Tojaga G: Aproksesijska i anticipacija strahova i anksiozno sti kod pandemije Covida 19, njihova amortizacija i prevencija u realnom vremenskom okviru. Apollinem medicum et aesculapium 2020;18(1):31-35.

EDUKACIONI RADOVI

ULOGA MAGNEZIJUMA U NORMALNOM FUNKCIONISANJU NERVNOG SISTEMA

Nenad Zdravković¹, Nataša Zdravković², Maja Stojanović³

¹ Opšta bolnica Leskovac, Služba neurologije, Leskovac, Srbija

² Opšta bolnica Leskovac, Služba laboratorijske dijagnostike, Leskovac, Srbija

³ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Kliničko-bolnički centar Zvezdara,
Služba za anesteziju sa reanimacijom, Beograd, Srbija

SAŽETAK

Magnezijum je neophodan je za pravilno funkcionisanje ljudskog organizma. U sastav humanog organizma ulazi 24-30 g magnezijuma. Normalna koncentracija magnezijuma u plazmi je 0,7-1 mmol/L. U serumu se magnezijum nalazi u ionizovanom obliku (62%), vezan za proteine (33%), u najvećoj meri za albumin, i gradi kompleks sa anjonima poput citrata i fosfata (5%). Magnezijum ima značajnu fiziološku ulogu u humanom organizmu (transmembransko kretanje jona, aktivnost neurona, oslobođanje neurotransmitera, regulaciju adenilat-ciklaze i vezivanje pojedinih hormona za receptore). Poseban značaj magnezijum ima u očuvanju homeostaze nervnog sistema. Glavni mehanizam kojim magnezijum ostvaruje svoje efekte u centralnom nervnom sistemu (CNS) zasniva se na interakciji sa glutaminergičkim neurotransmiterskim sistemom, odnosno blokadi N-methyl D-aspartate (NMDA) receptora. U centralnom nervnom sistemu magnezijum blokira aktivnost NMDA receptore, a deficit magnezijuma dovodi do prekomerne aktivacije NMDA receptora, što za posledicu može imati oštećenja neurona i neurološke disfunkcije. Efekat magnezijuma na nervne ćelije je isključivo inhibitornog karaktera. Magnezijum lako blokira NMDA receptore i blokada pokazuje izraženu volatžnu zavisnost. Tako pri fiziološkim koncentracijama magnezijuma, blokada nastaje kada je ćelijska membrana normalno polarisana i prestaje pri depolarizaciji. Deficit ili povišene vrednosti magnezijuma u serumu se odražavaju na normalno funkcionisanje CNS-a zbog čega je potrebno redovno kontrolisati njegove vrednosti.

Ključne reči: magnezijum, N-methyl D-aspartate receptori, neurotransmitteri, depresija

SUMMARY

Magnesium is necessary for the proper functioning of the human body. The human body contains 24-30 g of magnesium. The normal concentration of magnesium in plasma is 0.7-1 mmol / L. In serum, magnesium is found in ionized form (62%), bound to proteins (33%), mostly albumin, and builds complexes with anions such as citrate and phosphate (5%). Magnesium has a significant physiological role in the human body (transmembrane ion movement, neuron activity, neurotransmitter release, regulation of adenylyl cyclase and binding of certain hormones to receptors). Magnesium has a special significance in preserving the homeostasis of the nervous system. The main mechanism by which magnesium exerts its effects in the central nervous system (CNS) is based on the interaction with the glutaminergic neurotransmitter system, ie the blockade of N-methyl D-aspartate (NMDA) receptors. In the central nervous system, magnesium blocks the activity of NMDA receptors, and magnesium deficiency leads to excessive activation of NMDA receptors, which can result in neuronal damage and neurological dysfunction. The effect of magnesium on nerve cells is exclusively inhibitory. Magnesium easily blocks NMDA receptors and the blockade shows a pronounced voltage dependence. Thus, at physiological concentrations of magnesium, blockade occurs when the cell membrane is normally polarized and ceases with depolarization. Serum deficiency or elevated levels of magnesium are reflected in the normal functioning of the CNS, which is why it is necessary to regularly monitor its values.

Key words: magnesium, N-methyl D-aspartate receptors, neurotransmitters, depression

Uvod

Magnezijum ima značajnu fiziološku ulogu u humanom organizmu i neophodan je za mnoge procese (transmembransko kretanje jona, aktivnost neurona, oslobođanje neurotransmitera, regulaciju adenilat-ciklaze i vezivanje pojedinih hormona za receptore).¹ U centralnom nervnom sistemu magnezijum blokira aktivnost N-methyl

D-aspartate (NMDA) receptore, a deficit magnezijuma dovodi do prekomerne aktivacije NMDA receptora, što za posledicu može imati oštećenja neurona i neurološke disfunkcije.^{1,2} Smatra se da deficit magnezijuma, ali i poremećaj odnosa nivoa kalciјuma i magnezijuma u krvi mogu imati ulogu u patofiziologiji nastanka neuroloških poremećaja.³

Magnezijum je koesencijalni element tj. neophodan je za pravilno funkcionisanje ljudskog

Adresa autora: Dr Nenad Zdravković, neurolog. Opšta bolnica Leskovac, Služba neurologije, Leskovac, Srbija.

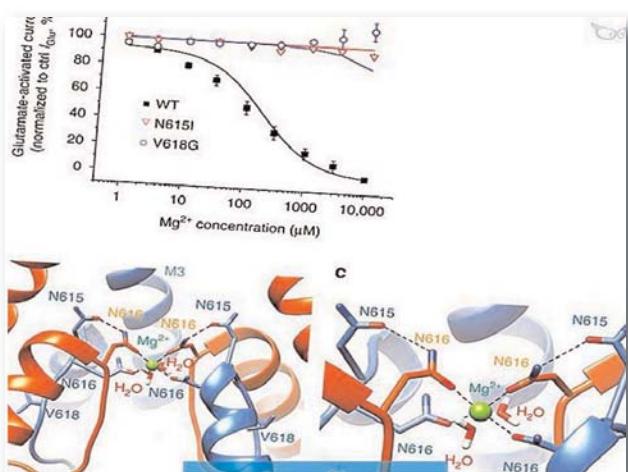
E-mail: nnzdravkovic@gmail.com

organizma. U sastav humanog organizma ulazi 24-30 g magnezijuma. Normalna koncentracija magnezijuma u plazmi je 0,7-1 mmol/L. U serumu se magnezijum nalazi u ionizovanom obliku (62%), vezan za proteine (33%), u najvećoj meri za albumin, i gradi komplekse sa anjonima poput citrata i fosfata (5%).²

U ćelijama je zastupljen u dva oblika: slobodnom i vezanom, pri čemu je 90% magnezijuma u ćeliji vezano za organski matriks. Intraćelijska koncentracija slobodne frakcije magnezijuma direktno utiče na biološke funkcije ćelija, dok u vezanoj formi ima ulogu kofaktora u više od 300 metaboličkih reakcija, uključujući sintezu proteina, nukleinskih kiselina i sve reakcije u kojima se stvara i iskorišćava adenozin-trifosfat (ATP).^{2,4}

Takođe, magnezijum je nezamenljiv u sledećim procesima:

- u vezivanju pojedinih hormona za njihove receptore
- regulaciji kalcijumovih kanala vezanih za inozitol-1,4,5-trifosfat (IP₃), NMDA i rijanodinske receptore
- transmembranskom kretanju jona
- regulaciji aktivnosti adenilat-ciklaze
- mišićnim kontrakcijama
- aktivnosti neurona
- kontroli vazomotornog tonusa
- ekscitabilnosti srčanog mišića
- oslobođanju neurotransmitera (slika 1).²



Slika 1. Šematski prikaz vezivanja magnezijuma za receptore

Pored toga, u mnogim fiziološkim procesima magnezijum ispoljava efekte antagonista kalcijuma. Poseban značaj magnezijum ima u očuvanju homeostaze nervnog sistema. Glavni mehanizam kojim magnezijum ostvaruje svoje efekte u centralnom nervnom sistemu (CNS) zasniva se na interakciji sa glutaminergičkim neurotransmertskim sistemom, odnosno blokadi NMDA receptora.⁵ Efekat magnezijuma na nervne ćelije je isključivo inhibitornog karaktera.²

Danas se zna da za pravilno funkcionisanje nervnog sistema magnezijum ima veliki značaj koji ispoljava u vidu:

- smanjenja ekscitabilnosti neurona i neuromišićne transmisije regulacijom transmembranskog kretanja jona natrijuma i kalijuma
- na nivou nervno-mišićne sinapse gde vrši presinaptičku inhibiciju oslobođanja acetilholina.

Snižena koncentracija ovog jona u odnosu na fiziološku, u neuronima ozbiljno remeti kognitivne procese, raspoloženje, negativno se odražava na pamćenje i ponašanje.^{2,6}

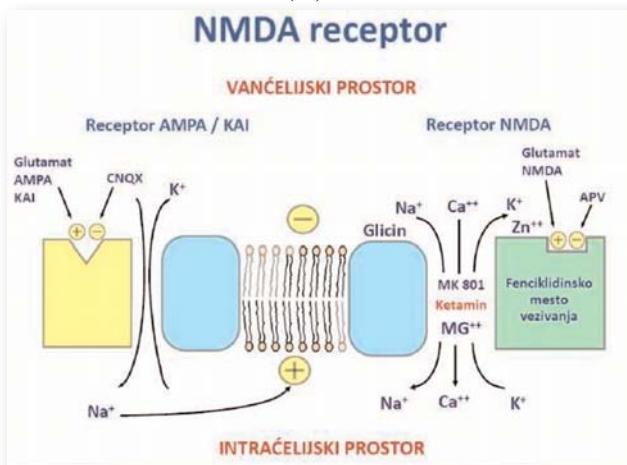
NMDA receptori i magnezijum

Glutaminska kiselina je glavni ekscitatorni neurotransmiter CNS-a i prisutna je u čak 75% sinapsi u mozgu. Efekti glutaminske kiseline, koji se ostvaruju preko NMDA receptora, značajni su za većinu moždanih funkcija. Ovi receptori imaju ulogu u dugoročnim adaptivnim i patološkim promenama u mozgu.⁷

NMDA receptori su jonotropni receptori (ligand-zavisni jonski kanali) i njihova aktivacija omogućava ulazak jona kalcijuma i natrijuma u ćeliju, a izlazak jona kalijuma (slika 2). Magnezijum lako blokira NMDA receptore i blokada pokazuje izraženu voltažnu zavisnost. Tako pri fiziološkim koncentracijama magnezijuma, blokada nastaje kada je ćelijska membrana normalno polarisana i prestaje pri depolarizaciji.^{7,8}

U fiziološkim uslovima NMDA receptori propuštaju u neurone onu količinu kalcijumovih jona koja je neophodna za pravilno funkcionisanje ćelije.³ Međutim, kada su prekomerno aktivirani, ovi receptori povećavaju influks kalciju-

ma u ćeliju i on raste do nivoa koji dovodi do dostizanja toksičnih koncentracija reaktivnih kiseoničnih vrsta i azot(II)-oksida.⁹



Slika 2. Struktura NMDA receptora (prikazana je struktura NMDA receptora i označena su mesta za koja se vezuju fiziološki agonisti [glutamat i glicin] i antagonisti [magnezijum])

Hipomagnezijemija

Deficit magnezijuma u organizmu može nastati:

- zbog smanjenog unosa (na primer kod malnutricije)
- poremećaja u njegovoj apsorpciji
- zbog povećanog gubitka putem bubrega (na primer kod dijabetičara, alkoholičara, tokom primene diuretika, aminoglikozida, fluorohinolona, digoksina...)
- u stanjima akutnog stresa povećana je ekskrecija magnezijuma
- hormonskog poremećaja (hipo- i hiperparatiroidizam, hipertireoidizam, dijabetična i alkoholna ketoacidoza)
- uzimanje nekih lekova (etanol, teofillin, aminoglikozidi, amfotericin B).²

Većina bolesnika nema simptome, ali često imaju mišićnu slabost, fascikulacije, pojavu patoloških refleksa, konvulzije, disfagiju, umor. Kada postoji deficit magnezijuma u organizmu, dolazi do potenciranja efekata glutamata i povećava se rizik za razvoj neurodegenerativnih oboljenja. Ukoliko je udružen sa deficitom kalijuma u organizmu dovodi do razvoja kardiovaskularnih komplikacija (spazam koronarnih arterija,

poremećaji srčanog ritma, ventrikularna fibrilacija, zastoj srca).¹⁰

Asimptomatska hipomagnezijemija leči se oralnom nadoknadom magnezijuma, 70-105 mEq na dan. Manifestan nedostatak magnezijuma se leči intravenskom primenom magnezijum-sulfata 1-2 g tokom 15 do 60 minuta.

Hipermagnezijemija

Povišen nivo magnezijuma u organizmu nastaje zbog:

- povišenog unosa najčešće antacida ili laksativa
- oštećenja bubrežne funkcije (glomerularna filtracija < 30 ml/min)
- primene magnezijuma zbog preemklamsije kod majki i novorođenčadi
- hormonskih poremećaja (adrenalna insuficijencija, hipotireoidizam)
- terapije litijumom
- rabdomiolizew.

Povišen nivo magnezijuma može se klinički odraziti u vidu depresije CNS-a, ima antikonvulzivno dejstvo, u kardiovaskularnom sistemu dovodi do vazodilatacije, smanjenja perifernog vaskularnog tonusa, inhibiše otpuštanje kateholamina, bradikardiju. Značajno povišene vrednosti (iznad 2 mmol/L) dovode do arefleksije, kome i paralize disanja.¹¹

U lečenju se primenjuje njegov antagonist, 10% kalcijum-glukonat u dozi 10 do 20 ml, stimuliše se diureza diureticima Henligeve petlje, nadoknada tečnosti, a nekada se mora primeniti i dijaliza.

Zaključak

Magnezijum je koesencijalni element u ljudskom organizmu, učestvuje u preko 300 metaboličkih reakcija neophodnih za normalno funkcionisanje organizma. Posebnu ulogu ima u pravilnom funkcionisanju nervnog sistema vezivanjem preko NMDA receptora pri čemu ispoljava inhibitornu ulogu. Normalno funkcionisanje nervnog sistema je u zavisnosti od normalnih vrednosti magnezijuma u serumu, ali je takođe po-

trebna i normalna vrednost drugih elektrolita za ispoljavanje njegovog dejstva, jer magnezijum dovodi do smanjenja ekscitabilnosti neurona i neuromišićne transmisije regulacijom transmembranskog kretanja jona natrijuma i kalijuma. Snižena koncentracija magnezijuma u odnosu na fiziološku, u neuronima ozbiljno remeti kognitivne procese, raspoloženje, negativno se odražava na pamćenje i ponašanje.

Literatura

1. Chaigne-Delalande B, Li F. Y, O'Connor G. M, Lukacs M. J, Jiang P, Zheng L et al. Mg²⁺ regulates cytotoxic functions of NK and CD8 T cells in chronic EBV infection through NKG2D. *Science*. 2013;341 (6142): 186-191.
2. Fawcett W. J, Haxby E. J, Male D. A. Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 1999;83 (2):302-320.
3. Siwek M, Wróbel A, Dudek D, Nowak G, Zieba A. The role of copper and magnesium in the pathogenesis and treatment of affective disorders. *Psychiatr Pol.* 2005;39(5):911-920.
4. Abumaria N, Wu L. J, Huang C, Zhang L, Li B, Zhao X, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*. 2010;65(2):165-177.
5. Murck H. Ketamine, magnesium and major depression – From pharmacology to pathophysiology and back. *J Psychiatr Res.* 2013;47(7):955-965.
6. Zarate C, Duman RS, Liu G, SarotiS, Quiroz J, Murck H. New paradigms for treatment-resistant depression. *Ann N Y Acad Sci.* 2013;1292:21-31.
7. Mlyniec K, Davies C. L, de Sanchez A.I.G, Pytka K, Budziszewska B, Nowak G. Essential elements in depression and anxiety. Part I *Pharmacol Rep.* 2014;66(4):534-544.
8. Derom M. L, Martínez-González M. A, Sayón-Orea M.C, Bes-Rastrollo M, Beunza J. J, Sánchez-Villegas A. Magnesium intake is not related to depression risk in Spanish university graduates. *J Nutr.* 2012;142 (6):1053-1059.
9. Opoka W, Poleszak E, Pilc A, Nowak G. Zinc, magnesium and NMDA receptor alterations in the hippocampus of suicide victims. *J Affect Disord.* 2013;151(3):924-931.
10. Decollagne S, Tomas A, Lecerf C, Adamowicz E, Seman M. NMDA receptor complex blockade by oral administration of magnesium: comparison with MK-801. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;58:261-8.
11. Jacka F. N, Overland S, Stewart R, Tell G. S, Bjelland I, Eby L. K. Magnesium for treatment-resistant depression: A review and hypothesis. *Med Hypotheses.* 2010;7(4):649-660.

KLINIČKI ASPEKTI NEKIH EPONIMA

Strahinja Babić¹, Nataša Veljković¹, Aleksandra Marjanović², Nevena Babić²,
Gordana Stanković Babić^{2,3}, Rade R. Babić⁴

¹ Dom zdravlja Niš, Ambulanta Bubanj, Niš, Srbija

² Univerzitet u Nišu, Medicinski fakultet, Niš, Srbija

³ Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za očne bolesti, Niš, Srbija

⁴ Univerzitetski klinički centar Niš, Centar za radiologiju, Niš, Srbija

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 te bolesti po kojem je ta bolest prepoznatljiva i slično.

Cilj rada je da prikaže kliničke aspekte pojedinih eponima koje srećemo svakodnevno u kliničkoj praksi, dok rad bazira na znanju, višegodišnjem radnom iskustvu, saopštenjima u relevantnim domaćim i stranim časopisima, radiološkoj filmoteci autora i koautora i literurnim saopštenjima.

U radu su prikazani eponimi: rendgenski zraci, Lazarevićev znak, Kochov bacil, Kocherova klešta, Claude Bernard-Hornerov sindrom i Petit sindrom.

Autori zaključuju da će eponimi sa razvojem medicine postati bogatiji, a dokle će se zadržati i opravdati svoje postoanje reći će budućnost.

Ključne reči: eponim, medicina, klinika

SUMMARY

In everyday language as a medical eponym commonly used name of the doctor who discovered a disease or a sign of some diseases described as a typical sign of the disease in which the disease is recognized and the like.

The aim is to present the clinical aspects of some eponyms which we encounter daily in clinical practice, and 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 and literary statements.

The paper presents the eponyms: Röntgen rays, Lazarevic's sign, Koch's bacillus, Kocher pliers, Claude Bernard-Horner syndrome and and Petit syndrome.

Authors conclusions, including that with the development of medical eponyms become richer, and how long will keep and justify its existence to the future of caste.

Key words: eponym, medicine, clinic

UVOD

Eponim (grčki: grčki: ἐπώνυμος = eponymos = ime boga ili junaka po kome nešto nosi naziv) predstavlja naziv nečega koje je dobilo ime po zaslužnoj osobi, ili predstavlja neku osobinu nečega nazvane po ljudima koji su se njome odlikovali, ili razdoblje u umetnosti, neki vremenski period, neko naselje i sl.¹

Eponimi su reči koje ne dolaze iz jednog standardnog jezika, i kao takve koriste se u svakodnevnom govoru, kao npr. kalkulator, kaldoont i sl. Međutim, marke medicinskih aparata poput kompjuterizovani tomograf (CT) Siemens, magnetna rezonanca (MR) General Electronic i sl. nazivi medicinske opreme drugih proizvođača nisu eponimi.

Adresa autora: Dr Strahinja Babić, Dom zdravlja Niš, Ambulanta Bubanj, Niš, Srbija

E-mail: gordanasb@mts.rs

U 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 i sl. Često se eponimi koriste usamljeno, bez radnje ili predmeta koji ga označava, kao npr. Billrothova operacija II, često se koristi kao Billroth II.³

U oblasti nauke i tehnologije, pronalazak se često zove po pronalazaču, kao npr. X-zraci su rendgenski zraci, koji su ime dobili po svom pronalazaču Vilhelmu Konradu Rendgenu.²

Eponim može da nosi ime jednog ili više autora, npr. Laurence-Moon-Bardet-Biedl-Ricaldonijev sindrom (Lorens-Mun-Barde-Bidl-Ricaldoni) koji označava skup simptoma - gojaznost, hipogenitalizam, retinitis pigmentosa, defekte lobanje, sindaktilia.

Naš rad

Cilj rada je da prikaže kliničke aspekte pojedinih eponima koje srećemo svakodnevno u kliničkoj praksi, dok se rad bazira na znanju, višegodišnjem radnom iskustvu, saopštenjima u relevantnim domaćim i stranim časopisima, radio-loškoj filmoteci autora i koautora i literaturnim saopštenjima.

U radu su prikazani eponimi: rendgenski zraci, Lazarevićev znak, Kochov bacil, Kocherova klešta, Claude Bernard-Hornerov sindrom i Petit sindrom.

X-zraci

Eponim: rendgenski zraci

X-zrake je 8. novembra 1895. godine otkrio nemački fizičar Wilhelm Conrad Röntgen (Vilhelm Konrad Rendgen, 1845-1923; slika 1a). U njegovu čast X-zraci nose ime rendgenski zraci. Vilhelm Konrad Rendgen je pedeset dana od otkrića X-zraka, 28. decembra 1895. godine objavio rad o X-zracima - "O novoj vrsti zraka" (Wilhelm Conrad Röntgen: Über eine neue Art von Strahlen. In: Sitzungsberichte der Würzburger Physik.-Medic.-Gesellschaft. 1895.; slika 1b). Ovaj datum - 28. decembar 1895. godine uzima se za datum otkrića X-zraka. Jedan od prvih rendgenograma koje je Vilhelm Konrad Rendgen načinio je rendgenogram šake švajcarskog anatoma i psihologa Alberta Von Köllikera (Albert von Kelliker, 6. jul 1817-2. novembar 1905. godine; slika 1c).^{2,4}



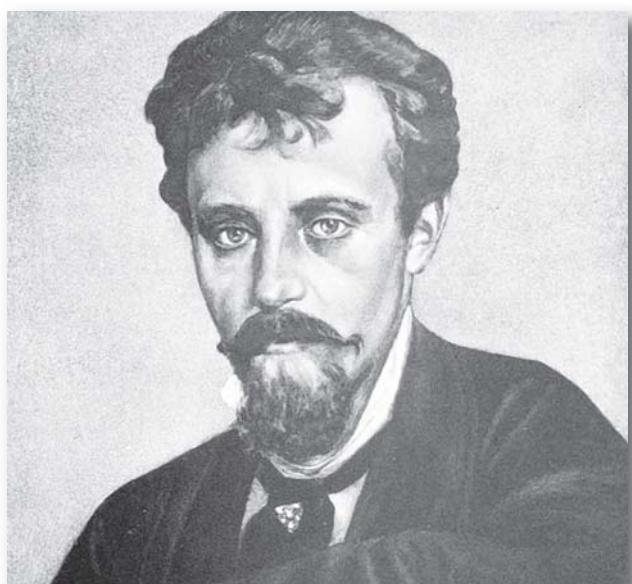
Slika 1.

Jak bol koji se javlja pri dizanju ispružene noge kod išijasa

Eponim: Lazarevićev znak

Lazarevićev znak, nosi ime po našem književniku dr Lazaru K. Lazareviću (13. maj 1851, Šabac - 11. januar 1891, Beograd; slika 2a), a označava jak bol koji se javlja pri dizanju ispružene noge kod išijasa (modifikacija je danas poznata pod imenom Gowersov [Gauers] i Bragardov znak) i kod savijanja trupa napred u stojećem stavu sa ispruženim kolenima (modifikacija danas poznata pod imenom Thomazerov simptom i Nerijev simptom). "Sinonim: jak bol koji se javlja pri dizanju ispružene noge kod išijasa opisao je francuski lekar Ernest-Charles Lasegue (Ernest-Šarl Laseg, 1816-1883)".⁵⁻⁷

Dr Lazar K. Lazarević je bio prvi koji je opisao i objasnio nastanak dijagnostičkih znakova kod išijasa. Promene koje se javljaju kod išijasa dr Lazar K. Lazarević je opisao i saopštio u radu "Ischias postica Cottunni – jedan prilog za njenu diferencijalnu dijagnozu. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo 1880; 7 : 23-6"⁸, a potom je isti ovaj rad objavio 1884. godine na nemačkom jeziku u bečkom časopisu Allgemeine Wiener Medizinische Zeitung (Ischias postica Contunnii, ein Beitrag zur deren Differential – Diagnose. Allg. Wien. Zeitg No 37-38).⁹



Slika 2.

Dr Lazar K. Lazarević je 8. marta 1879. godine odbranio doktorsku disertaciju - "Eksperi-

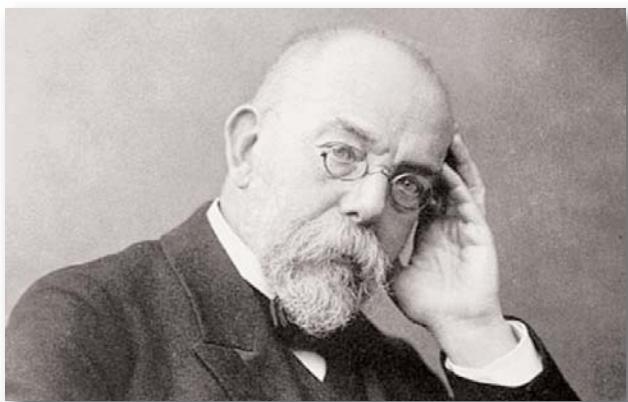
mentalni doprinosi o delovanju žive, sa dodatkom: Dokazivanje žive pomoću elektrolize" (Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Quecksilbers nebst einem Anhange über den Nachweis des Quecksilbers mittels Elektrolyse; slika 2b).¹⁰

Na slici 2a. dat je portret dr Laze K. Lazarevića učinjen od akademskog slikara Vlaha Buškovića (Beograd, 1882).

Mycobacterium tuberculosis

Eponim: **Kochov bacil**

Mycobacterium tuberculosis (Kochov bacil) je bakterija koja izaziva zaraznu bolest tuberkulozu (sinonim: TBC, TB) pluća (sinonim: sušica; slika 3c), meningea, kostiju, zglobova, creva, urogenitalnog sistema i drugih organa. Vladalo je mišljenje da će tuberkuloza s vremenom biti iskorenjena, ali je to mišljenje na pragu XXI veka promenjeno. Razlog leži u činjenici da se tuberkuloza sreće kod bede, siromaštva, gladi, ratova, migracija ljudi, epidemija koje slabe imunološki sistem kao što je AIDS, rezistencije Kochovog bacila na tuberkulostatike i dr. Smatra se da je tuberkuloza jedna od najraširenijih zaraznih bolesti u svetu, da je njome zaraženo između 2 i 3 milijarde ljudi i da se njome svake godine zarazi oko 9 miliona ljudi. Na slici 3. prikazan je Mycobacterium tuberculosis (Kochov bacil) u sputumu svetlosnim mikroskopom (slika 3b) i elektronskim mikroskopom (slika 3d).



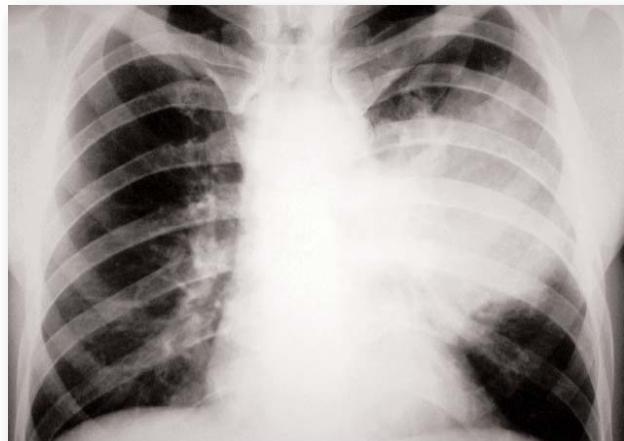
Slika 3a

Mycobacterium tuberculosis nosi naziv Kochov bacil (Kohov bacil) u čast nemačkog bakte rologa Heinricha Hermanna Roberta Kocha

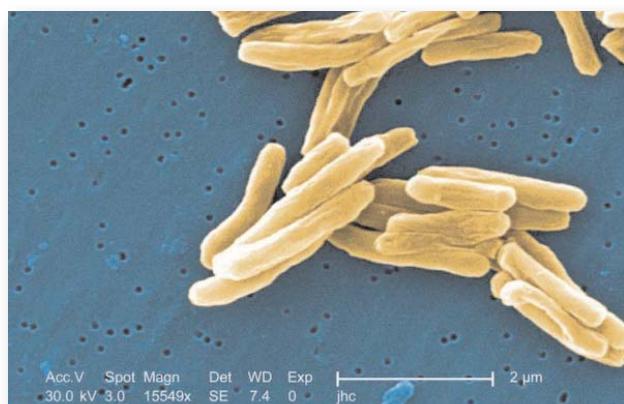
(Hajnrih Herman Robert Koh, 11. decembar 1843. Klaustal Celefeld-27. maj 1910. Baden-Baden; slika 3a) koji je 24. marta 1882. godine otkrio uzročnika tuberkuloze.^{11,12}



Slika 3b



Slika 3c



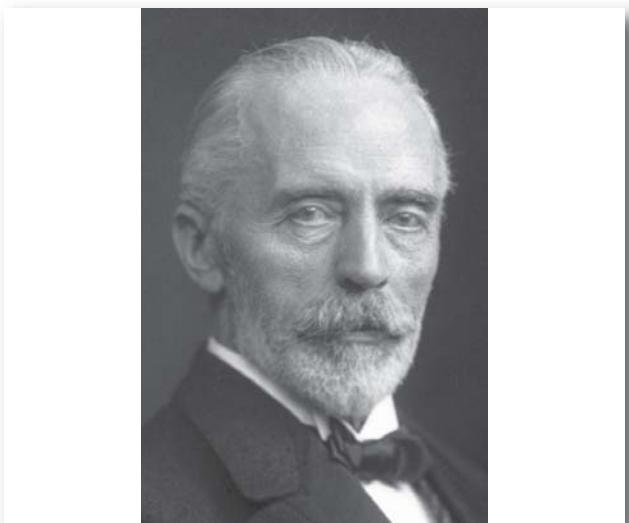
Slika 3d

Hirurška klešta za stezanje krvnih sudova

Eponim: **Kocherova klešta**

Hirurška klešta za stezanje krvnih sudova koji krvare za vreme operacije su Kocherova

klešta (Koherova klešta; slika 4b), koja su ime dobila ime po švajcarskom hirurgu Emili Theodoru Kocheru (Emil Teodor Koher, 25. avgust 1841-27. jul 1917; slika 4a).¹³



Slika 4.



Slika 4a.

Okulosimpatička paraliza

Eponim: Claude Bernard-Hornerov sidrom

Okulosimpatička paraliza (slika 5c) predstavlja poremećaj koji nastaje kao posledica unilateralnog prekida simpatičke inervacije oka, a karakterišu ga simptomi: mioza (suženje zenice), enoftalmus (uvučena očna jabučica), parcijalna ptoza (spuštenost) očnog kapka, smanjen ili potpuni prestanak lučenja znoja (anhidroza), crvenilo lica na odgovarajućoj strani.¹⁴

Claud Bernard-Hornerov sindrom dobio je naziv po švajcarskom oftalmologu dr Johannu Friedrichu Horneru (Johan Fridrich Horner 27. mart 1831, Ciriš – 20. decembar 1886, Ciriš; slika 5a) koji je prvi opisao ovaj sindrom 1869. godine i po francuskom lekaru Claudeu Bernar-

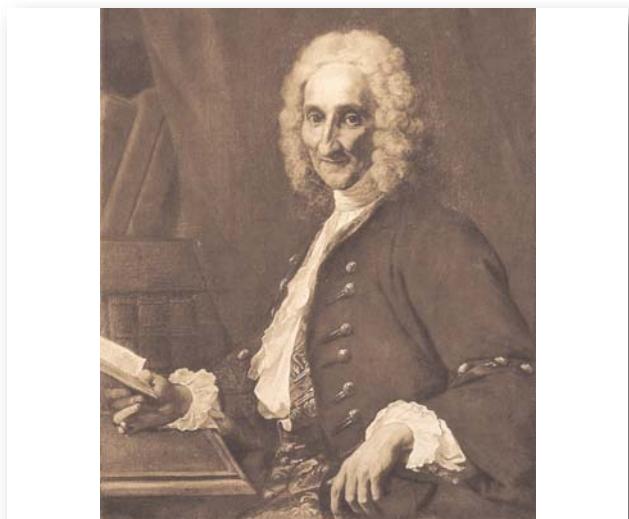
du (Klod Bernar, 12. jul 1813 – 10 februar 1878; slika 5b) koji se smatra osnivačem eksperimentalne medicinske fiziologije.¹⁴



Slika 5.

Purfua Petijev sindrom

Purfua Petijev sindrom (sinonim: Petit sindrom, "Purfua Petijev sindrom"; slika 6b) je suprotan od Klod Bernar-Hornerovog sidroma. Odlikuje se midrijazom, egzofthalmusom i retrakcijom očnih kapaka. Promene su prouzrokovane iritacijom simpatičke inervacije cilijarnog mišića. Sindrom se sreće kod hipertireoze, patoloških stanja u vrhovima pluća i u onih koji pate od bolesti srca i drugih unutrašnjih organa. Sindrom nosi ime po francuskom oftalmologu dr François Pourfour du Petit (Fransoa Purfur Peti, 24. jun 1664, Pariz - 18. jun 1741, Pariz; slika 6a).¹⁵



Slika 6.

**Slika 6a.**

Zaključak

Autori su u radu prikazali kliničke aspekte pojedinih eponima koji se sreću svakodnevno u kliničkoj praksi. U radu su prikazani eponimi: rendgenski zraci, Lazarevićev znak, Kochov bacil, Kocherova klešta, Claude Bernard-Hornerov sindrom i Petit sindrom. 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 i slično.

Eponim može da nosi ime jednog ili više autora. Još uvek se ne zna da li će se u eponimu koji obrazuju imena više autora naći još novih imena, ime nekog Srbina, Rusa, Japanca, Kineza, Španca ili nekog drugog naroda. Ovako preterana internacionalizacija termina naziva jedne te iste bolesti ili sindroma imenom nekog drugog autora rezultat je trke za prvenstvom, biti prvi ili prikupiti i pokupiti svetsku slavu, što do prinosi još većoj komplikaciji naziva bolesti, sindroma ili simptoma. Pa ipak, eponimi su zadržali opravdanje postojanja.

Prepostavka je da će eponimi sa razvojem medicine postati sve bogatiji i bogatiji, a dokle će se zadržati i opravdati svoje postojanje budućnost će pokazati.

Literatura

- Kostić A: Medicinski rečnik. Medicinska knjiga. Beograd-Zagreb. 1971.
- Babić RR, Stanković-Babić G, Babić RS, Babić RN: 120 Years since the discovery of X-rays. Med Pregl 2016; LXIX (9-10): 323-330.
- Babić RR, Marjanović A, Babić S, Babić N: Radiološka prezentacija fistula. APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM 2016; 14 (3): 13-18.
- Wilhelm Conrad Röntgen: Über eine neue Art von Strahlen. In: Sitzungsberichte der Würzburger Physik.-Medic.-Gesellschaft. 1895.
- Babić RR, Stanković-Babić G: Laza K. Lazarević – doktor, pravnik, književnik i u tri rata ratnik. Med Pregl 2010; LXIII (5-6): 431-436.
- Babić RR: Laza K. Lazarević, doktor i književnik. Acta Medica Medianae 2006; 1: 76-7.
- Živić R, Živić M: Stopedeset godina od rođenja Laze K. Lazarevića, lekara i književnika. Acta Medica Medianae 2001; 1: 73-81.
- Lazarević KL: Ischias postica Cottunni – jedan prilog za njenu diferencijalnu dijagnozu. Srpski arhiv za celokupno lekarstvo. 1880; 7: 23-6.
- Lazarević KL: Ischias postica Contunnii, ein Beitrag zur deren Differential – Diagnose. Allgemeine Wiener Medizinische Zeitung 1884; No 37-38.
- Lazar K Lazarević: Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Quecksilbers nebsteinem Anhange über den Nachweis des Quecksilbers mittels Elektrolyse. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet. Berlin. 1879.
- Karakašević B: Mikrobiologija sa parazitologijom. Medicinska knjiga. Beograd-Zagreb. 1980.
- Robert Koch. Wikipedija https://sh.wikipedia.org/wiki/Robert_Koch
- Emil Theodor Kocher. Wikipedija https://en.wikipedia.org/wiki/Emil_Theodor_Kocher
- Hornerov sindrom. Wikipedija https://sh.wikipedia.org/wiki/Hornerov_sindrom
- François Pourfour du Petit. Wikipedija https://de.wikipedia.org/wiki/François_Pourfour_du_Petit

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM je časopis Okružne podružnice SLD u Leskovcu. Objavljuje originalne radove iz svih grana medicine, pregledne radove po pozivu, prethodna saopštenja, aktuelne teme, stručne radove, prikaze slučajeva, edukacione radove, radove iz istorije medicine i zdravstva, bioetike i sa kongresa i sastanaka održanih u zemlji i inostranstvu, preglede stručne literature, pisma glavnog uredniku i sve informacije od značaja za razvoj medicine i zdravstva. Radovi i apstrakti sa stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa publikuju se kao supplementum.

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu. Predsednik i Uređivački odbor određuju recenzente iz Redakcijskog odbora za relevantnu oblast.

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 apstrakta u drugom časopisu.

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

Tekst rada ukucati u Microsoft Wordu latinicom, sa dvostrukim proredom, fontom Times New Roman i veličinom slova 12 tačaka. 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. Posle svakog znaka interpunkcije staviti samo jedan prazan karak-ter. 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.

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 imejล Okružne podružnice SLD-a Leskovac: podružnica.sldle@gmail.com

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

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

Naslovna strana. Na posebnoj, prvoj stranici rukopisa treba navesti sledeće: naslov rada bez skraćenica; puna imena i prezimena autora (bez titula) indeksirana brojevima; zvaničan naziv ustanova u kojima autori rade, mesto i državu. U složenim organizacijama navodi se ukupna hijerarhija (npr. Univerzitetski klinički centar Niš, Klinika za ortopediju, Niš, Srbija; Opšta bolnica Leskovac, Služba za internu medicinu sa dermatovenerologijom, Odjeljenje za kardiovaskularne bolesti, Leskovac, Srbija); na dnu stranice navesti ime i prezime, adresu za kontakt, broj telefona i imejl 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.

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 strani-

ci priložiti sažetak na engleskom jeziku (Summary) sa ključnim rečima (Keywords).

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

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

Metode: Opisati selekciju opervacionog 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 započanjima 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 osnovu 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 sponsorstva, 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. 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.

Primeri citiranja:

Standardni članak iz časopisa:

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002 Jul 25; 347 (4): 284-7.

Organizacija kao autor:

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, Insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002; 40 (5): 679-86.

Nijedan autor nije dat:

21st century heart solution may have a sting in the tail. *BMJ.* 2002; 325 (7357): 184.

Volumen sa suplementom:

Glauser TA. Integrating clinical trial data into clinical practice. *Neurology.* 2002; 58 (12 Suppl 7): S6-12.

Knjiga:

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffer MA. *Medical microbiology* 4th ed. St Louis: Mosby; 2002.

Poglavlje u knjizi:

Meltzer PS, Kalloioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York : McGraw-Hill; 2002. p. 93-113

Disertacija:

Borkowsky NM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans* [dissertation]. Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

Početna stranica/web site:
Eatright.org [Internet], Chicago: Academy of Nutrition and Dietetics; c2016 [cited 2016 Dec 27]. Available from: <https://www.eatright.org/>

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 imejлом. Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njeno objavljanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Grafikoni. Grafikoni treba da budu urađeni i dostavljeni u Excelu, da bi se videle prateće vrednosti raspoređene po čelijama. Iste grafikone linkovati i u Wordov 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 Wordu. 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 nazine hemijskih jedinjenja, odnosno nazine koji su kao skraćenice već prepoznatljivi (standardne skraćenice, kao npr. DNK, sida, HIV, ATP). Za svaku skraćenicu pun termin treba navesti pri prvom navođenju u tekstu, sem ako nije standardna jedinica mere. Ne koristiti skraćenice u naslovu. Izbegavati korišćenje skraćenica u kratkom sadržaju, ali ako su neophodne, svaku skraćenicu ponovo objasniti pri prvom navođenju u tekstu.

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

Jedinice mera. Dužinu, visinu, težinu i zapremenu izražavati u metričkim jedinicama (metar -m, kilogram - 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 5000 reči, a za prikaz bolesnika, ili edukativni članak do 3000 reči.

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 objavljanje u nekom drugom časopisu, te izjavu da su rukopis pročitali i odborili 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, imejлом ili lično dolaskom u Uredništvo. Ukoliko se rad šalje poštom ili donosi u Uredništvo, tekst se dostavlja odštampan u dva 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 objavljanja 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
Imejl: podruznicaslde@gmail.com
16000 Leskovac, Rade Končara 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.

SLANJE RADA

mejlom ili lično uz propratno pismo sa izjavom o autorstvu i potpisima autora

AUTORSKA IZJAVA

Uz rukopis obavezno priložiti Autorsku izjavu koju su potpisali svi autori, a koja treba da sadrži: naslov rada, imena i prezimena svih autora, izjavu da rad prethodno nije publikovan i da nije istovremeno podnet za objavljivanje u nekom drugom časopisu, te da su rukopis pročitali i odobrili svi autori koji ispunjavaju merila autorstva.

Okružna podružnica SLD Leskovac

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

16000 Leskovac

Rade Končara 9

IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI RADA

Autor:

Koautor/i:

Naziv rada:

- Izjavljujem da je rad rezultat sopstvenog istraživanja;
- da rad nije prethodno publikovan i da nije istovremeno predat drugom časopisu na objavljivanje;
- da su izvori i literatura korišćeni u istraživanju i pisanju rukopisa korektno navedeni;
- da nisam kršio autorska prava i bez dozvole koristio intelektualnu svojinu drugih lica (plagijarizam);
- po objavljinju potpisani autori prenose isključivo pravo na štampanje (kopirajt) gore navedenog rukopisa u časopisu APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM;
- svojim potpisom preuzimam punu moralnu i materijalnu odgovornost za kompletan sadržaj navedenog rada.

Potpis i adresa autora:

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

61(497.11)

APOLLINEM medicum et Aesculapium : časopis Podružnice
Srpskog lekarskog društva u Leskovcu / glavni i odgovorni urednik
Ninoslav Zlatanović. - 1984- . - Leskovac : Okružna podružnica
Srpskog lekarskog društva, 1984- (Niš : Sven) . - 21 cm

Dostupno i na: <http://www.sld-leskovac.com/publikacije.html>.
Tromesečno. - Je nastavak: Zbornik radova - Podružnica Srpskog
lekarskog društva u Leskovcu = ISSN 0351-6512
ISSN 0352-4825 = Apollinem medicum et Aesculapium
COBISS.SR-ID 8421890