

# APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

ČASOPIS PODRUŽNICE SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA U LESKOVCU \* YU 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 CONTESTATIONEM  
PRO VERIBUS ET IUDICO MEO INTEGRE SER-  
VATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULLAPOM, HIGI-  
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA  
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA CU OVU  
ZAKLETU I OVO PRIZIVANJA, PREMA SVOJIM  
MOĆIMA I SVOM RASUDJIVANJU, U POTPUNOŠ-  
TI OCUVATI...

Glavni i odgovorni urednik:

**Đorđe Cekić**

Urednici:

**Saša Grgov**  
**Miodrag Damjanović**  
**Marina Veljković**

Uređivački odbor:

**Zoran Andjelković**  
**Nebojša Damnjanac**  
**Irena Ignjatović**  
**Dragan Jovanović**  
**Svetislav Krstić**  
**Zoran Marković**  
**Srdjan Matić**  
**Bratislav Nikolić**  
**Milorad Pavlović**  
**Vlastimir Perić**  
**Miomir Prokopović**  
**Goran Ristić**  
**Vladimir Colić**

Redakcijski kolegijum:

**Milan Višnjić** (Niš)  
**Dragan Dimov** (Niš)  
**Aleksandar Ilić** (Beograd)  
**Dušan Jovanović** (Novi Sad)  
**Tomislav Jovanović** (Priština)  
**Nebojša Jović** (Beograd)  
**Draginja Perović-Kojović** (Niš)  
**Zorica Marković** (Niš)  
**Željko Miković** (Beograd)  
**Zoran Milenković** (Niš)  
**Caslav Milić** (Kragujevac)  
**Milorad Mitković** (Niš)  
**Dušan Mitrović** (Beograd)  
**Sanja Mitrović** (Beograd)  
**Svetlana Orlov** (Niš)  
**Vlada Popović** (Niš)  
**Stojan Radić** (Niš)  
**Miroslav Stojiljković** (Niš)  
**Tomislav Tasić** (Niš)  
**Milenko Uglješić** (Beograd)  
**Sladjana Filipović** (Niš)

Tehnički urednik:

**Čedomir Đorđević**

Lektori:

**Julijana Konić** - srpski jezik  
**Milica Dosev** - engleski jezik

ADRESA UREDNIŠTVA I PRETPLATA

Leskovac, Svetozara Markovića 116  
Žiro-račun: 42100-678-0-219, SLD Leskovac  
Štampa: GRAFOKOLOR - Lebane  
Tiraž: 800

Cena: 50 dinara, godišnja pretplata 150, a za ustanove 300 dinara.

## SADRŽAJ CONTENTS

### ISTORIJA MEDICINE THE HISTORY OF MEDICINE

#### 1. Nastanak i razvoj zavoda za zaštitu zdravlja Leskovac

*Dr Dušan Mitrović*

### STRUČNI RADOVI ORIGINAL ARTICLES

#### 30. Prikaz slučaja povrede suprarenalnog dela abdominalne aorte i njeno zbrinjavanje

*Cekić Dj., Jović M., Ignjatović D., Cakić A.*

### NOVINE I STREMLJENJA U MEDICINI MEDICAL PROGRESS

#### 36. Napitci u sportu

*Sergej M. Ostojić, V. Jorga, D. Mitrović*

#### 42. Kompjuterizovana tomografija

*Dr Tomislav Jovanović*

#### 47. Lečenje helicobacter pylori infekcije

*Saša P. Grgov*

#### 53. Preživljavanje bolesnika sa akutnim infarktom miokarda

*Miodrag R. Damjanović*

#### 56. Izgaranje i premor u profesionalnoj aktivnosti lekara

*Backović Dušan*

61. Smernice za praktičan rad lekara

70. Prikazi knjiga  
Book reviews

74. Kongresi, simpozijumi, obaveštenja  
Notices

78. In memoriamy

79. Organizacija i sastav Podružnice SLD  
u Leskovcu  
Serbian medical association Branch  
Leskovac

80. Uputstvo autorima  
Information for authors

**ISTORIJA MEDICINE****NASTANAK I RAZVOJ ZAVODA ZA ZAŠTITU ZDRAVLJA LESKOVAC**

Dr Dušan Mitrović

Zavod za zaštitu zdravlja Leskovac

**SAŽETAK**

Istorijski Zavod za zaštitu zdravlja u Leskovcu je u miniaturi i ukupna drustvena istorija naroda koji je živeo i danas živi u leskovačkom kraju (tri sreza - leskovački, jablanički i vlasotinački), danas jablanički okrug. Zavod je nastao iz razvoja zdravstvene službe i društvenih odnosa u ovom gradu kao i u čitavoj Srbiji i Jugoslaviji, kao izraz podignutog stepena zdravstvene kulture u zemlji i razvoja preventivne zdravstvene službe. Od Doma narodnog zdravlja, organizacione forme ondašnjeg zdravstva do Zavoda za zaštitu zdravlja danas, na kraju jednog i početku drugog milenijuma, stoji pređeni put od 70 godina, put uspona i stagnacija ove ustanove, njenih organizacionih, kadrovskih i drugih promena. Bez obzira na sve međe, postoji jedna konstanta u predenom putu ove ustanove a to je prevashodno preventivna zdravstvena funkcija Zavoda, koja je obavljana sa manje ili više uspeha. Zato je Zavod u svom razvoju predstavljao svetionik sa koga su lekari i ostalo osoblje osmatrali dolazeće bolesti, zaraze ili trovanja na širem prostoru juga Srbije, i preduzimali mere za njihovo suzbijanje i lečenje. Taj svetionik, ta kula osmatračnica zdravstvenog stanja naroda u vršenju svoje funkcije imala je svetele trenutke i velike uspehe, ali, imala je i stagnatne momente. Delila je ukupnu istoriju i sudbinu grada, kraja, naroda i države.

**Ključne reči:** zdravstvena služba, preventiva, Deckerova baraka, zdravstvena kultura.

**Uvod**

Glavni zadatak higijenskih i socijalno-medimskih ustanova bio je detaljno proučavanje svih socijalno-medicinskih uslova života stanovništva sa stalnim prosvećivanjem i podizanjem opšte i zdravstvene kulture. Program rada je postavljan prema stvarnim potrebama naroda modifikovan prema lokalnim prilikama, poklanjajući stalno pažnju selu i zemljoradniku. Takve ustanove su po predmetu rada a i po samom nazivu bile narodne (Domovi narodnog zdravlja). Ovo obeležje davao im je i dispanzerski način rada, nihova aktivnost, jer one nisu čekale da im bolesnii i štićenici slučajno dođu, nego su ih i same pronalazile i uzimale u zaštitu. One su u svemu postupale po ondašnjim savremenim metodama socijalno-higijenske zaštite upotrebljavajući sva dotada korišćena sredstva kao pro-

**SUMMARY**

History of the Health Protection Institute in Leskovac is miniature and overall social history of the people who had lived and lives today in the Leskovac district (three cantons - the canton of Leskovac, Jablanica's and the canton of Vlasotince), known today as Jablanica's region. The Institute evolved from the development of health service and social relations in this town as in entire Serbia and Yugoslavia, as expression of high health culture level in the country and development of preventive health service. From the Home of Public Health, organisational form of old health service to the Health Protection Institute today, in the end of the one and at the start of the new millennium, a seventy year way stands, the way of rising and stagnations of this establishment, its organisational, staff and other changes. Without consideration of all varieties, there is one constant in passed way of this institution and that is preventive health function of the Institute, that is accomplished more or less. That's why the Institute was a lighthouse that doctors and other staff used to observe incoming diseases, contagions and intoxications in the wide range of the South Serbia, and undertaken measures to its repression and treatment. That lighthouse, that observing tower of the public health has had its bright moments and great successes in the performing of its function, but, it also had stagnating moments. It shared the whole history and fate of the town, district, people and state.

**Key words:** Health service, preventive, Decker's barrack, health culture.

svećivanje, posredovanje, zbrinjavanje, materijalno pomaganje itd.

Zdravstvenom prosvećivanju poklanjana je posebna pažnja. Polazna tačka bila je da svako mora da zna osnove higijenskog života. za tu svrhu su pored razgovora, redavanja, korišćene i velike pokretne izložbe, pozorišne predstave, radio predavanja i filmovi. Polovinom tridesetih godišnje je držano najmanje 10.000 predavanja, ne račinajući redovna savetovanja i sastanke u pojedinim ustanovama. Skoro tri puta nedeljno držana su radio predavanja. Kino aparati sa filmovima stalno su putovali, kao i veći broj pokretnih izložbi. Posebno mesto u propagandi i zdravstvenom prosvećivanju zauzimale su tzv. škole za seoske domaćice i seoske mladiće, koje su održavane po ustanovama i na terenu. Posebno prosvećivanju doprinosila su i dva stručna izdanja Centralnog higijenskog zavoda sa dva redovna časopisa - Glasnig CHZ i Socijalno-medicinski pregled.

Suzbijanje akutnih zaraznih bilesti s obzirom na njihovo naglo širenje bile su već od početka organizovanja higijenske službe predmet naročite brige. Posle raznih privremenih zakonskih rešenja i posle stečenog potrebnog iskustva dođet je zakon o suzbijanju zaraznih bolesti koji je regulisao sva pitaja oslanjajući se na organizaciju higijenskih ustanova i na rad 47 bakteriološko-epidemioloških odeljenja. U njihov delokrug je ustvari spadalo izvođenje svih poslova u pogledu suzbijanja zaraznih bolesti.

### Zdravstvene, higijenske i sociomedicinske prilike u Jugoslaviji (1918-1940)

O zdravstvenim prilikama u oblastima Vardarske banovine do oslobođenja od Turaka 1878. malo je poznato, jer nema gotovo nikakvih izvora i podataka, posebno ne pisanih. Vrlo rđave higijenske prilike, koje su vladale za vreme turske vladavine, doprinosile su razvoju zaraznih bolesti. Neke od njih, a naročito velike boginje, koelra, pegavi tifus, kao i malarija, kosile su stanovništvo ovih krajeva. Pored ovih bila su raširena i tifusna i dizeneterična oboljenja, skrlet i difterija.

Nedostatak lekara i pomoćnog stručnog osoblja osećao se u punoj meri. Male, neuredene gradske bolnice nisu ni izdaleka da podmire tadanje potrebe stanovništva. Socijano-medicinske ustanove nisu postojale, pa su lekari koji su bili u većini iz vojne ili opštinske službe vršili samo svoju privatnu praksu. To, naravno, nije moglo da zadovolji potrebe stanovništva koje je ostavljeno samo sebi. Nikakve velike i sistemske akcije u pogledu zaštite stanovništva nisu preduzimane, izuzev karantine, odnosno ograničenja kretanja. Preventivna služba uopšte nije postojala, pa je narod ostao nezaštićen od zaraze. Imunizovanja nije bilo, "te nije nikakvo čudo kada se i sada još vidi neko lice, kako se vuče sa licem išaranim od velikih boginja i slepo", stoji u jednom izveštaju Centralnog higijenskog zavoda iz 1936.

Zatekavši ovakvo stanje posle oslobođenja, a posebno akutne zaraze, malarija i druge bolesti nametale su potrebu organizovanijeg rada: Osnivaju se prve higijenske ustanove u Skoplju i Bitolju, koje kao bakteriološke stanice preuzimaju dužnost suzbijanja zaraza na svojim teritorijama. U narednim godinama ostvareni su zapaženi rezultati i čitavo područje je bilo pok-

riveno higijenskim ustanovama. Međutim, klimatske a posebno higijenske prilike u banovini ostala su neka oboljenja koja su dobijala razmere epidemija. Tako su tifusna oboljenja igrala glavnu ulogu u epidemiologiji ovih krajeva. Po red ovih, od 44 samo 8 srezova, među kojima jablanički i leksovački nisu bili zahvaćeni endemskom malarijom. Cenjeno je da u ovoj oblasti 1936. ima 370.000 maličara, od kojih je svake godine oboljevalo između 180.000 i 250.000 ljudi, od ukupnih 1,7 miliona koliko je živelo u čitavoj banovini. Ovima treba dodati i raširena dizenterična oboljeja, kao i oboljenja od skrleti i difterije. Ova poslednja oboljenja su se tridesetih godina posebno pojavljivala u jablaničkom, leksovačkom, vlasotinačkom, poljaničkom, pčinjskom i drugim susednim srezovima. U ovim srezovima pomenuta oboljenja javljala su se nekoliko uzastopnih godina u većim ili manjim epidemijama. Radi suzijanja ovih bolesti. 1935. izrađen je plan za sistematsku imunizaciju (protiv difterije) sve zdrave dece od 1-10 godina, a nju su imali sprovesti Domovi narodnog zdravlja u Leskovcu, Vranju i Kumanovu. Imunizacija je nastavljena i u 1936.-oj godini, ali je prema priznajnju Centralnog higijenskog zavoda, ostalo da se još mnogo toga uradi kako bi se suzbila difterija u ovom basenu. Naredne, 1937-38. nastavljeno je vakcinisanje protiv ove bolesti tako da je na području čitave banovine taj broj znosio 2.295. Od ovog broa ogromna većina otpadala je na sam Leskovac čak 2.200 vakcinisanih i imunizovanih).<sup>1</sup>

Pored difterije i pegavi tifus je predstavljao važnu bolest za ove krajeve, jer je vašljivost, koja je dobrim delom bila zastupljena kod stanovništva, pogodovala razvoju ove bolesti. Međutim, iako je u 1935. posebo u proleće bilo većih epidemija sa brojnim oboljenjima, smrtnost je bila minimalna, a naročito nikakva kod školske i male dece. Od bolesti treba još spomenuti i antraks koji je bio dosta raširen po celoj banovini, tuberkulozu, venerične i druge socijalne bolesti, favus, prilično veliki broj slučajeva besnila itd.<sup>2</sup>

Za deset godina rada higijenskih ustanova 1926-1936. izvršeno je 1,589,888 pregleda kako bi se utvrstile zarazne bolesti, a imunizovano je protiv zaraznih obojenja na stotine hiljada ljudi i dece, izvršene brojen asancije trena, bilo dovodenjem zdrave piјace vode, bilo bušenjem bunara, izgrađena brojna pojila, đubrišta, nuž-

nici, a lekari higijeničari bili su rado viđeni na selu. Mnogobrojnim predavanjima iz raznih oblasti nauke praćenih zdravstveno-poučnim filmovima, kursevima za domaćice, tečajevima za seoske mladiće, deljenje mnogobrojnih slika, letaka, plakata, knjiga, brošura uticalo se na poboljšanje i izmeni načina života. na ovom poslu saradivali su i seoski učitelji.

Natalitet u vardarskoj banovini 1935. na 1000 stanovnika iznosio je 40,52 promila dok je istovremeno vlasotinački srez imao čak 48,2 promila. prirodni priraštaj u 1935. godini na 1000 stanovnika u celoj banovini iznosio je 21,74 i bio je najveći u državi. Istovremeno vlasotinački srez imao je 27,5 promila, dok je grad Leskovac imao priraštaj od 7,8 promila.

Godine 1937. u bolničkoj službi u čitavoj Jugoslaviji radilo je 996 lekara. Godinu dana kasnije u higijenskoj službi radilo je ukupno 485. lekara od kojih u glavnoj službi 367 a u sporednoj 118. Od ovog broja 204 su bili specijalisti. Na zaštiti matera i dece radilo je 44 lekara, na zaštiti školske dece 158, na suzbijanju tuberkuloze 44, kožnih i venerečnih bolesti 42, malarije 26, bakteriološki i parazitološki rad obavljalo je 57 lekara, imuno-biološki 14, opšti ambulantni rad vršilo je 100 lekara itd. Istovremeno u ovim ustanovama radilo je 367 sestara i još 1483 ostalog osoblja. Ukupan broj osoblja u državnim socijalno-medicinskim ustanovama iznosio je 2340.<sup>3</sup>

U Jugoslaviji je na dan 31. 1938. bilo 10 higijenskih zavoda i 50 Domova narodnog zdravlja. najvećim brojem Domova raspolagala je Vardarska banovina -11, sa 101 odeljenjem ili zasebnim ustanovama, 30 zdravstvenih stanica van sedišta Zavoda ili Doma. Pod ingerencijom Doma narodnog zdravlja u Leskovcu nalazile su se zdravstvene stanice u Lebanu i Kosančiću.

U istom periodu u Vardarskoj banovini (kojoj je pripadao i leskovački kraj) bilo je:

\* jedan higijenski zavod u Skoplju, kao stručna i administrativna centrala svih higijenskih ustanova u banovini,

\* 11 domova narodnog zdravlja, nešto kasnije osnovana su još tri,

\* 30 zdravstvenih stanica, dva oporavilišta, sanatorij za tuberkulozu i tri samostalne ustanove.

Bolnička služba vršena je preko Državne bolnice u Skoplju i 17 banovinskih bolnica, smeštenih po većim ili manjim mestima u banovini.

### Leskovac u vreme osnivanja Doma narodnog zdravlja (1918-1940)

Leskovac je između dva svetska rata predstavljao značajan industrijski i trgovački centar. Ubrzanim industrijskom razvoju ovoga grada doprinela je prduzimljivost i štedljivost njegovih žitelja. U njemu u to vreme radi dvadesetak modernih industrijskih postrojenja sa nekoliko hiljada zaposlenih. Ukupno bogatstvo grada cenu se na više stotina miliona dinara i tvrdilo se da Leskovac može da ishrani još sedam drugih gradova.

Prema zbirnim podacima koje je doneo Almanah Kraljevine Jugoslavije za 1931. god., u Leskovcu je bilo 26 fabrika: sedam tekstilnih (vunenih i pamučnih tkanina, sukna, štofa, platna, trikotaže, gajtana itd.); fabrika kanapa i užarije, dve fabrike sapuna, kozmetike i parfimerija, 1 fabrika mašina i gvozdenog nameštaja, jedna gumene robe, gotovog rublja, za preradu kamena, fabrika zejtina, fabrika stolica iz savijenog drveta, fabrika piva i slada, četiri velika mlini, četiri fabrike crepa i cigle, dve parne strugare, 11 veletrgovina, dva vašara. Sve u svemu 39 preduzeća, 534 zanatlijskih i 700 trgovačkih radnji. Od industrijskih preduzeća posebno su se isticala tekstilna, pa je Leskovac bio centar tekstilne industrije u Vardarskoj banovini.<sup>4</sup> Više od polovine ukupnog broja radnika (2.500-3.000) radilo je u tekstilnoj industriji.

Godine 1931. leskovački srez je obuhvatao 842 km kvadratnih, imao je 22 opštine, 70.256 stanovnika, a sam grad se prostirao na 2,4 km i bio je podeljen na šest kvartova. Imao je 74 ulice, 3.548 kuća i 17.636 stanovnika (94% pravoslavnih, 5% muslimana, 1% Jevreja). Bio je sedište mnogih institucija: sreskog načelstva, okružnog i sreskog suda, Glavnog odeljka finansijske kontrole, Poreske uprave, Okružnog ureda za osiguranje radnika, Šumske uprave, Monopolskog stovarišta itd. Od socijalnih ustanova, imao je Okružni ured za osiguranje radnika, od zdravstvenih, Bolnicu i Školsku polikliniku, od verskih, dve pravoslavne crkve, džamiju i sinagogu. Pored toga, imao je i veliki broj udruženja i društvenih organizacija, kao što su: Soko, Društvo kneginje Ljubice, Narodni univerzitet; stralačko, lovačko, učiteljsko, humano, trgovačko, industrijsko, zanatlijsko, skautsko i đačko društvo; Narodnu odbranu, Aero-klub, trgovačku omladinu, građansku kasinu, dva pevačka



društva, društvo za ulepšavanje Svetolijskog parka, Klub prijatelja Francuske, šest sportskih klubova itd.<sup>5</sup>

Od prosvetnih i kulturnih ustanova Leskovac je imao realnu gimnaziju, tekstilnu školu, dve zanatske škole leskovačke trgovачke omladine, tri osnovne škole, nižu poljoprivrednu školu, tri dečja zabavišta i dečje obdanište. Leskovac je grad sa pozorištem i više kulturno-umetničkih društava. Leskovac se u periodu između dva rata razvijao i kao izdavački centar, sa više listova i književnih izdanja (Leskovački glasnik, Nedeljne novine, Narodni prosvetitelj, Leskovački privrednik). Na kraju treba spomenuti i delovanje desetak humanih, prosvetnih, kulturnih i umetničkih duštava u gradu od kojih su najpoznatija bila industrijsko udruženje, trgovacko udruženje, Trgovacka omladina, Pevačka družina "Branko", "Bratstvo", loptački klub "Momčilo", Ženska podružnica itd.<sup>6</sup>

Poznavaoci ondašnjih prilika su tvrdili da stvaranje i brz razvoj industrije u Leskovcu nisu zasnovani na prirodnim resursima ni na geografskom položaju, kao neophodnim uslovima za ekonomski prosperitet, već više na karakternim odlikama samih Leskovčana. "Po teorijama ekonomskog nauke, za podizanje industrije potrebni su ovi uslovi: da u neposrednoj blizini ima uglja, sirovina, dobar železnički i vodenii saobraćaj, izvezbana radna snaga i kapital. Može se reći da Leskovac od svih ovih preduslova nije ništa ili vrlo malo imao pa je ipak stvorio zavidnu industriju. Agilnost, pregalaštvo, umešnost i štednja stvorili su industriju u Leskovcu pa čak i izvan ovog mesta, jer Leskovčani danas drže u svojim rukama oko 50 industrijskih preduzeća u našoj zemlji."

Svi ovi podaci govore da je u Kraljevini Jugoslaviji, Leskovac sa svojom privrednom ekspanzijom, predstavljaо kao političko, privredno i kulturno (ovo poslednje u nešto manjem obimu) središte šireg područja koje je, politički i administrativno, označavano kao Južna Srbija. Tom gradu kao nosicu trgovine, preduzetništva i moderne industrije, namenjena je uloga regionalnog centra iz kojeg su se širile preduzetničke ideje, plasiran privatni kapital i otvarane nove fabrike u prehrambenoj i tekstilnoj industriji, na tek oslobođenom i zaostalom području nekadašnje Turske.

### Higijenske i zdravstvene rilike u leskovačkoj krajtu u vreme osnivanja Doma narodnog zdravlja

Međutim, ukupan privredni potencijal grada nije imao adekvatan izraz i u higijenskim i medicinskim prilikama. One su bile na daleko nižem nivou nego što bi ekonomski potencijal grada zahtevao. "Leskovac je jedan od najprljavijih gradova, a posle Skoplja i Prizrena, jedan od najnezdravijih naših gradova. Činjenice koje to potvrđuju mnogobrojne su. Leskovac je naselje koje je, zbog svog položaja, oduvek bilo vrlo nezdravo. To je naselje podignuto u ravnici, čiji je nagib prema severu vrlo neznatan, tako da se voda, posle bujnih kiša i prolećnog otapanja snega, u ogromnim količinama zadržava na samom terenu. Skoro ceo leskovac opkoljen je rupčagama i baruštinama u kojima se voda velikim delom zadržava. Tu se voda ubrzo zagadi, predstavljajući veliku opasnost za stanovnike samoga grada. Ove baruštine su uglavnom i leglo miliona komaraca, takvih rupčaga i baruština ima i u samom centru grada. U proleće i jesen ulice Prote Komnenovića, Sv. Save, jednim delom ulica Milojevića i mnoge druge, preplavljene su vodom po više nedelja, takav vodoranjan položaj prosto onemogućava spiranje tere na kome je podignut grad, tako da ogromna prljavština ostaje tamo gde se i zatekla. Pravilno izvedenom nivelicijom ovo bi se moglo umnogome izbeći, ali kako se o tome godinama nije vodilo računa, sada je to vrlo teško učiniti. Zatim, Leskovac nema ni vodovoda ni kanalizacije: još jedna činjenica koja ilustruje zdravstvene prilike ovog grada. Istina, ni mnogi drugi gradovi nemaju vodovod i kanalizaciju, ali je malo tih gradova koji su podignuti na tako

vodoravnom terenu kao što je Leskovac. Zdravstvene prilike pogoršava još i prljava Veternica, čiji se smrad preko leta, usled topljenja konoplje, oseća na više od stotinu metara s obe strane rečnog korita, što utiče na zdravstveno stanje stanovnika. Pored mnogobrojnih činjenica, uticala je mnogo i industrija koja iz dana u dan uzima sve većeg maha. Iz davadesetak fabričkih dimnjaka posvednevno kuljaju ogromne količine zagudljivog dima. Često čitavi oblaci ovog dima zamračuju vidik. Koliko ovaj dim onemogućava prečišćavanje zakuženog gradskog vazduha, nije potrebno objašnjavati. Industrija od uvek, pa i danas, privlači veliki broj seoske sirotinje. tako, u Leskovac se slegao veliki broj seoskog stanovništva. Ono je zaposleno u mnogobrojnim leskovačkim preduzećima. nadnice su, istina, niske, ali one danas obezbešuju bar koru hleba. Da bi obezbedio sebi krov nad glavom, ovaj radnički svet podiže iz godin u godinu sve veći broj udžerica svih mogućih modela. U higijenskom pogledu, ove udžerice predstavljaju unikum XX veka. veliki broj ovih zgrada ne obezbeđuje dovoljno ni krov nad glavom, a kamo li druge potrebe. Nije sada teško zamisliti kakvo je zdravstveno stanje tog velikog broja leskovačke sirotinje, koja stanuje u stoprocentno nehigijenskim stanovima, u gradu koji je ionako vrlo nezdrav; radi u prostorijama koje su većinom nehigijenske, a hrani se hranom koja je više nego oskudna. prirodno je da zdravstveno stanje ovog dela stanovništva ima snažnog uticaja i na ostalo stanovništvo koje živi pod mnogo boljim okolnostima".<sup>7</sup>

Moderni Leskovac, posmatran sa higijenskog i zdravstvenog stanovišta kao da je i dalje ostao na nivou turske kasabe. Kao i drugi gradovi u Južnoj Srbiji i on je bio "stecište higijenskog nemara i slabih kulturnih navika, pa je i u njemu ulica bila kanal na koji se zbira sva nečistoća".

Do 1929. opisano stanje iz plakata, koji je, razume se, preterivao u ocenama služeći partijskoj svrsi, nije se bitno izmenilo u ovoj opštini koja je slovila za industrijsku i bogatu, ali koja nije na zadovaaljavajući način rešila pitanje piće vode, odnosno vodovoda, pitanje kanalizacije, pitanje svojih ulica tj. njihovo uređenje i kadrmanje, problem velikih nezatrpanih rupa i kaljuga na bližoj periferiji grada, opštu prljavštinu na svakom koraku, pitanje podizanja jednog javnog kupatila i dispanzera za opštu zdra-

vstvenu zaštitu, problem zapuštene i prljave obale Veternice itd. a zbog svega ovoga i veliki problem umiranja od tuberkuloze, stanovništva u velikom procentu.

Iako je bilo pokušaja opštinskih uprava, iako su se neke hvalisale u predizbornim nadmetanjima kako su ulepšali grad i poboljšali higijenske i zdravstvene prilike u njemu, očistili ulice, pošumili i podigli parkove i zelenilo, doveli **zdravu pijaću vodu**, podigli narodno kupatilo, kadrmasili postojeće i presekli nove ulice, popunili sve kaljuge u gradu, a naročito velike kaljuge, tzv. "Rupe", koja je bila leglo komaraca i zaraže", ipak sa medicinske tačke gledišta Leskovac nije bio higijenski ureden grad, u kome je veliki deo stanovništva živeo u nezdravim prilikama.<sup>8</sup>

Svi prilazi ka varoši su lajni, blato, da se u njemu dave i kola i automobili, pijace još crnje. Na njima još uvek dubre i smrad. Sporedne ulice su još očajnije, one su neprohodne, to su formalno dubrišta, jer svaki iznosi dubre na ulicu, ostavlja ga, da bi ga opštinska kola odnela ili vetar oduvao...

Zdravstvene i higijenske prilike kako u gradu tako i na selu, dakle, nisu bile zadovoljavajuće. Opisujući jedno selo pored Morave (Majlovac), autor, pored ostalog, piše: Što se tiče zdravstvenih prilika one nisu nimalo pohvalne. Zdravstveno zadružarstvo je više nego potrebno. Kuće su skoro sve niske i u najviše slučajeva zidane od nepečene cigle. Sve su u obliku pravougaonika i pokriveni keramidom. Poredane su bez reda, obično oko puta. oko svake kuće je prostrano dvorište. Kuća se obično sastoji iz dve odaje, retko iz tri ili više. U jednoj sobi spava po više njih. malo koja soba je dovoljno svetla. prozori su najrazličitiji, imaju velikih, malih, uskih sa drvenim rešetkama, sa gvozdenim rešetkama i bez ikakavih rešetaka. O nekom planu ne može biti ni reči.

Nužnika skoro i nema, te o nekom položaju prema kući, udaljenosti od kuće i njihovoj čistoći ne može se ni govoriti. Ukoliko ih ima, u neposrednoj su blizini kuća, provizorni, neozidani i naravno nečisti. Dvorišta su takođe prljava i blatnjava. Slame, šaše, izmeta stoke, šiblja i barutina prepuno je u dvorištima. Zadah se oseća još iz daleka. Štale takođe nisu udaljene od kuća, pokriveni su slamom ili keramidom i vrlo su nečiste. svega su tri četiri dvorišta čista i urede-

na. Svinjcu su takođe nečisti i ne mnogo udaljeni od kuća.

Putevi koji vode ka selu i u samom selu su dosta dobri i nasuti su peskom.

Voda za piće je bunarska i dobra. Šteta je samo što čistoća oko jih nije kao što treba. Za pranje služe se vodom iz Morave. Naišao sam na nekoliko vrlo čiste male dece, ali većina ih je preljava.

Upotreba alkohola vrlo je raširena. Seljaci ga daju čak i maloj deci". Slična zapažanja izneta su i za sela Turekovac, Donju Jajnu u kojoj je mali broj kuća bio okrečen, Vučje, Bratmilovce. Ono što je u svim selima zapaženo jeste nedostatak nužnika, a gde ih je bilo napravljeni su privremeno, nečisti i neuređeni.<sup>9</sup>

Ako je stanje bilo kako je opisano u jednom većem i bogatijem moravskom selu, svakako su prilike morale biti daleko gore u siromašnim selima vlasotinačkog i jablaničkog sreza. Neokrečene i blatom omazane kuće, bez dovoljno svetla, (ponegde se u suturenu ili drugoj prostoriji nalazila i čuvala stoka), spavanje u jednoj prostoriji, na slamenim ili kudeljnim prostirka-ma, nedostatak posuda, ponegde se iz jedne kašike ili iz jednog tanjira jelo, iz jedne čaše ili posude pila voda i sl, slaba ishrana koja se sastojala od kukuruznog hleba, retko pšeničnog, lika, mlečnih proizvoda, i malo mesa, je jelovnik seljaka u okolini Leskovca. Dobro hranjen i uzdržan čovek rede oboleva i lakše preboleva, odnosno da se uvek i svuda mortalitet kretao proporcionalno sa ishranom i bio je utoliko veći ukoliko je hrana postajala gora". na ovom prostoru nedovoljna ili rđava ishrana glavni je uzročnik



mнogobrojnih poboljevanja i prevremenog umiranja. "Seosko stanovništvo, stoji u jednom izveštaju iz 1936, ima veoma slabu i rđavu ishranu. Za vreme leta glavna je hrana hleb, paprika, crni i beli luk, paradajz i mućenica, a zimi hleb, luk, suva ili kisela paprika i urda. Hleb je vrlo rđavog kvaliteta. Obično se pravi od brašna pomešanog od kukuruza, ječma i raži, što se još pre mlevenja pomeša. Mnogo se ređe mesei hleb samo od pšeničnog brašna, ili od pšenice pomešane kukuruzom. Hleb uvek sadrži veliku količinu peska, pa jako škripi pod zubima. U pojedinim kućama kuva se i varivo, koje se obično sastoji od pasulja ili pirinča, aretko i od os-talog povrća"... Varivo se kuva s praznika na praznik, a meso samo prilikom velikih praznika. U mnogim selima mleko je nepoznato u narodnoj ishrani, pa ga i maloj deci gotovo ne daju. na ishranu male dece obraća se vrlo manja pažnja, pa su i ona prinuđena da jedu što i dorasli, često i vrlo ljuta jela"...

### Osnivanje Doma narodnog zdravlja Zavoda za zaštitu zdravlja Leskovac

Malo je ustanova u Leskovcu koje se mogu podići takvim jubilejom kao što je 70 godina Zavoda za zaštitu zdravlja u Leskovcu. Od prvih pomena koje nalazimo početkom 1928. kada je Uprava Higijenskog zavoda u Nišu obavestila Opštinski odbor da u Leskovcu namerava podići Dečji dispanzer, da je za taj cilj već pristigla jedna baraka iz Nemačke i vagon nameštaja, i rešenja ondašnjeg Opštinskog odbora od 7. februara 1928. da će opština svim sredstvima da pomogne ustanovljenje ove, po zdravje leskovčana, tako važne ustanove, pa preko dvogodišnje izgradnje, i natezanja između opštine i države oko početka rada ove ustanove, pa do konačnog puštanja u rad aprila 1930. godine i postavljenja prvog privremenog upravnika dr Rada Svilara, opštinskog lekara, rad ove institucije, uprkos svim vremenima i događajima može se pratiti kontinuirano do današnjeg dana. Istorija Zavoda je u minijaturi i istorija ukupnog leskovčkog zdravstva kao i zdravstvenih i higijenskih prilika u gradu i njegovoj okolini koja se sastojala od ondašnja tri sreza -leskovačkog, vlasotinačkog i jablaničkog. Bolje reći pisati istoriji Zavoda i drugih medicinskih ustanova u Leskovcu, znači i izučavati i pisati o životu stanovništva ovoga kraja. Pored toga kroz ovu usta-

novu prošli su gotovo svi znameniti lekari predratnog i polseratnog Leskovca, ostavljajući svoj trag na zdravstvenom i humanitarom planu.

Krajem dvadesetih i početkom tridesetih Leskovac je i uprkos preduzimanim merama i dalje mao problema sa higijenskim i zdravstvenim prilikama svoga stanovništva. Naime, čitav grad je bio prilično zapušten, đubre na sve strane a neki delovi grada i bliža okolina prema Moravi bili su nezdravi za stanovanje odakle su dolazile epidemije.

Interesantna je jedna inicijativa opštinske vlasti kako da se akutni problemi reše. Tako su na predlog Opštinskog suda bogatiji gradani počeli da betoniraju trotoare ispred svojih kuća 1925. Tada je izražena želja da se do kraja te godine izgrade betonski trotoari a da iduće (1926) Leskovac dobije betoniranu ili kamenom kockom popločanu glavnu ulicu od Železničke stanice do bolnice i marvene pijace. Krajem 1927. postojali su u glavnoj ulici Leskovca betonski i kameni trotoari radeni bez smislenog plana.<sup>11</sup>

Pitanja izgradivanja i uređenja Leskovca toliko je aktuelizovano da je na jednoj sednici gradskog veća dr rade Svilar, opštinski lekar podneo opširni referat tj. "idejnu skuru velikih radova u gradu Leskovcu". On je predlagao najpre izradu glavne kanalizacije, jer nije potpun grad koji nema kanalizaciju, niti se može nazvati zdravim mestom. On je izračunao da treba uraditi 9.500 metara glave kanalizacije. Kao drugu važnu stvar Svilar je predviđao gradnju vodovoda. Leskovac ima sreću da leži na jezeru koje je još Cvijić otkrio. Godine 1927 opština je na južnoj strani prema Rudarskoj čuki iskopala šest bunara. On je predlagao nastavak radova na kopanju ovih bunara i razvođenje vode po gradu. kao treću stavku Svilar je predlagao isušivanje "Rupa", legla komaraca, žablja noćna muzika grada Leskovca, leglo malarije, nesreća naša. Rupe bi, prema njegovom planu trebalo popuniti zemljom sa brda kod bolnice oja bi se vagonetima odvozila, 20-ak kuća raseliti, a na mesto podići igralište. dalje on je predlagao izradu kockaste kaldrme, otvorene pijace, i posebno kupatilo, i to kako vruća tako i hladna. Ured će imati kupatilo za radnike, (ovo kupatilo u zgradi Ekspoziture ureda za osiguranje radnika radilo je od novembra 1917) ali kupatilo Doma zdravlja podbacuje, malo je i neugledno. Zimsko kupatilo moglo bi s podići u prostoru zgrade Gradskog

poglavarstva ili uz letnje kupatilo koje bi se podiglo na njivi iza džamije. letnje kupatilo, prema njegovoj zamisli trebalo bi podići na jednoj polovini današnjeg trga. Tu urediti lepu letnju plažu leskovačku. Zimi bi ovo kupatilo bilo kližište. na kraju je Svilar predlagao izgradnju dečijih igrališta, raseljenje cigan male (Sat male) i Taban male, na kome bi se mestu prodajom plaveva napravile vile a u Miri napravila ciganska kolonija, izgradnju pokrivenih pijaca, regulaciju glavnijih ulica, osnivanje drvoreda, uređenje trotoara, podizanje gradskih nužnika, i ojačati "čistačku kolonu". privatnu izgradnju ozvoljavati samo po građevinskom pravilniku. za ovaj plan bio je potreban veliki zajam "Gospodo, ne bojte se duga, operimo leskovac od reči. da je prljav i da vrlo slabo napreduje. U susednoj Bugarskoj i Grčkoj palanačka mesta se lepo ureduju i bolje napreduju. nedajmo se da nas preteknu manji od nas".<sup>12</sup>

Nešto kasnije javio se i drugi poznati leskovački lekar, hirurg, dr Radaković. On je pisao da "smo godinama navikli da se borimo sa vrlo rđavim higijenskim i zdravstvenim prilikama u Leskovcu, da godinama gledamo prljavštinu oko nas, na ulici u lokal... pa ipak, niko od zvaničnih nije preuze nikakvih efikasnih mera. Sve opštinske uprave od oslobođenja do danas ili nisu htele, ili nisu umele, ili nisu bile sposobne da varoš urede. Svaka je radila od danas do sutra, svaka je posmatrala kakao se varoš razvija industrijski a saprložava zdravstveno. Naša varoš, po svome položaju, radi njenih građana i materijalnom bogatstvu, treba da je lepa, cvetna, čista i uredena, a ne da je ostala ko pre 50 godina. Varoš broji oko 110 ulica od njih su 50 bez kaldrme, u blatu, a ostale imaju kaldrmu, koje je takve, da samo je još imaju sirote čaršice u Africi. Galavna ulica od stanice do kraja varoši je puna blata ili leti prašine, kaldrma očajna, tako da se stranci s pravom pitaju da li je to industrijski Leskovac.

Početkom februara 1928. Uprava Higijenskog zavoda u Nišu obavestila je Opštinski odbor u Leskovcu da namerava podići Dečji dispanzer u Leskovcu. Za taj cilj već je iz Nemačke stigla baraka (Dekerova baraka)<sup>13</sup> i vagon nameštaja, ali je Uprava zavoda tražila od leskovačke opštine pomoći u izvođenju ove namere.

Opštinski odbor je na svojoj sednici od 7. februara 1928. rešio da opština svim sredstvima

pomogne ustanovljenje ove, po zdravlje Leskovca, tako važne ustanove, kojom je prilikom odobrio da se u budžet unese i utroši za podizanje donjeg stroja kuće, električne i vodovodne instalacije, kao i za prenos materijala do Leskovca, suma od 65.000 dinara.

Polovinom 1928. davno obećani Dispanzer za decu u Leskovcu, piše lokalna štampa, već se uveliko zida u dvorištu osnovne škole kod reke. Za ovaj Dispanzer opština je uzela učešća u zidanju, a ostale instalacije i ceo pribor za grejanje vode i kupanje tuševima daje Ministarstvo narodnog zdravlja. Ovo je prvi put da država da nešto Leskovcu, konstatuje autor.<sup>14</sup>

Dispanzer se sastoji iz donjeg dela u suturenu gde će biti tuševi, kazan za grejanje vode i kujna za ishranu siromašne dece.

Na parteru pregledaonice za lekara, apoteka itd... A na mansardi predviđen je jedan stan za sestru nudilju koja će tu stanovati. Ovim Dispanzerom je rešeno jedno važno higijensko pitanje za Leskovac.

Na svojoj sednici od 26. septembra Opštinski odbor, pored ostalog rešavao je i o traženju Higijenskog zavoda iz Niša da opština pored već dosada ukazane pomoći oko podizanja zgrade za Dečju polikliniku i besplatno narodno kupatilo votira naknadnu pomoć od 25.000 dinara koja bi se suma utrošila za dovod vode za kupatilo, koje će biti u suturenu već montirane drvene kuće, kao i na druge radove koji su u vezi sa ovim.

Mada je opština za ovu celj dosada utrošila blizu 90.000 dinara ipak je Odbor, u želji da ova po građanstvo tako korisna ustanova što pre otpočne svoj rad, odobrila i ovaj izdatak iz opštinske kase. Do kraja godine radovi na zgradili su uglavnom završeni.

Međutim, iako je podignuta zgrada Dispanzera, ova ustanova nije otpočela sa radom kako u 1928. tako ni u narednoj 1929. godini. Kako je pitanje rada Dispanzera prevazilazilo lokalne okvire, to je 3. avgusta 1929. dr Andruja Štampar, načelnik Ministarstva socijalne politike i narodnog zdravlja, na svom putu za Skoplje, posetio Leskovac i razgledao zgradu Dispanzera podignutu predhodne godine u avlji osnovne škole kod reke. Tom prilikom obećao je dr Štampar da će država kroz dve nedelje uputiti potrebne instalacije za kupatilo u Dispanzeru tako da isto još ovoga leta otpočne svoj rad. U

Dispanzer će država uputiti na stalnu dužnost 2 lekara i 2 bolničarke.

Medutim, prošlo je mnogo više od dve nedelje pre nego što je kupatilo otpočelo svoj rad. Država je tražila da opština plaća grev i osvetljenje, a opština koja je utrošila na njegovu izgradnju 130.000 dinara, nije imala budžetskih mogućnosti da obezbedi i ovo.

Početkom marta 1930. Opštinski odbor je rešio da se kao pomoć dodeli još 2.000 dinara Higijenskom zavodu (u Nišu) za dovršenje unuranjih radova u Domu narodnog zdravlja (Dispanzer kod osnovne škole 11 kvarta) u Leskovcu. Pored toga rešeno je i da se izrada subarterijskog bunara u dvorištu Doma narodnog zdravlja da na licitaciju pošto predhodno tehnički odeljak u Leskovcu napravi predračun.

Kao što se vidi iz ovih šturih podataka prvo-bitna namera Higijenskog zavoda u Nišu o gradnji Dečjeg dispanzera proširena je na gradnju Doma narodnog zdravlja, i od 1930. govori se samo o Domu narodnog zdravlja koji je imao dva odeljenja bakteriološko-epidemiološko i školsku polikliniku sa Dečjim dispanzerom.

Dom narodnog zdravlja je osnovan 1930. rešenjem Ministarstva socijalne politike i narodnog zdravlja a na predlog Higijenskog zavoda u Skoplju za područje srezova leskovačkog, vlasotinačkog i jablaničkog sa sedištem u Leskovcu. Školska poliklinika počela je sa radom 10. aprila 1930. godine.

Prijem zgrade i opreme sa Dom narodnog zdravlja izvršio je ondašnji opštinski lekar u Leskovcu dr Rade Svilar, koji je vršio i dužnost upravnika Doma, do dolaska dr Tome Jovanovića.

## Literatura

- Godišnjak o narodnom zdravlju i radu zdravstvenih ustanova i organa za 1937-38. Beograd, 1939. str. 16...
- Godišnjak o narodnom zdravlju i radu zdravstvenih ustanova i organa za 1937-38. Beograd, 1939. str. 18.
- Godišnjak o narodnom zdravlju i radu zdravstvenih ustanova i organa za 1937-38. Beograd, 1939. str. 144
- Godišnjak o narodnom zdravlju i radu zdravstvenih ustanova i organa za 1937-38. Beograd, 1939. str. 36-37.
- Almanah Kraljevine Jugoslavije, IV jubilarni svezak, za godinu 1931, str. 622
- AJ, fond Ministarstva unutrašnjih dela (14), fascik-

## APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 1 - Broj 2-3

avgust-decembar/2002. - 9

- la 61, arhivska jedinica 179. Up. Živan Stojković, Slobodanka Stojičić, Hranislav Rakić, Istorija Leskovca, str. 254-277  
7. Politika, 17.avgust 1929.  
8. Službene novine Kraljevine Jugoslavije, 4. oktobar 1929. br. 232.  
9. Leskovac, juče i danas, Leskovac, 1935. str. 49-50.  
10. Leskovački glasnik, 4, 27. januar 1923.  
11. Leskovački glasnik, 10 od 12.marta 1922. br. 41.od 10. oktobra 1925 i br. 46 od 12. novembra 1927. Up. S. Dimitrijević, Istorija Leskovca, str. 255-258.  
12. Narodne novine, februar, 1934.  
13. Leskočki glasnik,21, decembar, 1935.
14. Leskovački glasnik, septembra-oktobra 1937.  
15. "Manojlovce", Nedeljne novine, oktobar 1933.  
16. Leskovački glasnik, 11. januar 1930  
17. Leskovački glasnik, 27. oktobar 1923.  
18. Leskovački glasnik, 25. avgust 1928.  
19. Leskovački glsanik, 31. avgust 1929.  
20. Leskovaci glasnik, 8.mart, 1930.  
21. M. Tasić, Higijenski zavod u Leskovcu, Arhiv za istoriju zdravstvene kulture Srbije, beograd, 1973, sveska 2. str. 41-45. Slično o osnivanju piše i V. Ristić, Spomenica 50 godina rada podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu, Leskovac, 1997, str. 35

**STRUČNI RADOVI****EPILEPSIJE I RAZVOJNE MOŽDANE MALFORMACIJE**Doc. dr **Nebojša J. Jović**

Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

**SAŽETAK**

Malformacije cerebralnog razvoja (MCD) su poremećaji koji se karakterišu abnormalnom citoarhitekturom cerebralnog kortexa i visokom asocijacijom sa epilepsijom. Za njihovu klasifikaciju nije ustanovljen ni jedan standardni sistem.

Skori napredak u tehnici neuroimadžinga se bori sa identifikovanim mutacijama gena u brojnim razvojnim moždanim malformacijama je napravio uzbudljiv pogled na mehanizme neuralnog razvoja i epileptogeneze u spektru ovih sindroma. Visok procenat napada je zajednički za sve MCD. Najmanje polovina dece sa intraktibilnim napadima ima različite forme neokortikalnih malformacija. Poremećaji povezanosti neurona i promena izražavanja relevantnih gena su postavljene kao primarna sila u cerebralnoj dismorfogenezi, epileptogenezi i hiperekscitabilnosti. Najkorisćenija kontrola napada kod pacijenata sa MCD može da se vrlo teško primeni uprkos AED politerapiji i operaciona resekcija je često neophodna.

Grupa od 61 deteta starog od 0,5 do 17 godina sa epilepsijom i MCD je proučavana za klinički tok i prognozu. Hemimegalencefalija, tuberozna skleroza (kako malformacije slede abnormalnoj neuronalnoj i glialnoj proliferaciji), lisencefalija tipa 1, pahigirija, subependima i subkortikalna heterotopija (malformacije koje slede poremećenoj neuronalnoj migraciji), polimikrogirija, šizencefalija, i fokalna (multifokalna) kortikalna displazija (malformacije kortikalne organizacije) i semilobarna holoprosencefalija su bile potisnute MRI tehnikom. Najgori napad je bio u 3,7 godina. Mentalna retardacija je bila u 72,1% dece. Usporewe pokreta je zapaženo kod 31, a fokusirani neurološki deficiti su zapaženi kod 23 pacijenta. Simptomatični generalizovani epileptički sindromi (uglavnom West-ov i Lenox-Gastaut sindrom). dijagnozirani su kod 25, a parcijalne epilepsije kod 27 dece. Grčeviti i negrčeviti epileptički status u 30 epizoda pojavio se u podgrupi od 16 (26,2%) pacijenata. Povoljna kontrola napada je postignuta sa jednim od novih AED-a kod 26 od 37 pacijenata sa epilepsijom intraktibilnom na konvencionalni antiepileptički tretman. Neurooperacioni tretman ima veće izglede od racionalnih terapeutskih pristupa za neku decu sa farmakorezistentnim napadima i otklonivim epileptogenim povredama.

Razvoj moždanih (kortikalnih) malformacija i disgeneza u podgrupi dece se poklapa sa uglavnom nepopularnim kliničkim tokovima i kontroli napada slabog odziva, kognitivnim i neurološkim funkcijama.

**UVOD**

Tokom embrionalnog razvoja se iz neuralne tube razvijaju ćelije više različitih tipova nastajući iz relativno homogene populacije prekursorskih ćelija. Mehanizmi nastanka i organizovanja specifičnih tipova neurona predstavljaju

**SUMMARY**

Malformations of the cerebral development (MCD) are disorders that are characterized by abnormal cytoarchitecture of the cerebral cortex and high association with epilepsy. No standard system for their classification was established.

Recent advances in neuroimaging techniques coupled with identified gene mutations in a number of developmental brain malformations provided exciting insight into the mechanisms of both neural development and epileptogenesis in a spectrum of these syndromes. High seizure occurrence is the unifying feature of all MCD. At least half of the children with intractable seizures have different forms of neocortical malformations. Disorders of neuronal connectivity itself and alteration of relevant genes expression are postulated to be a primary force in both cerebral dysmorphogenesis, epileptogenesis and hyperexcitability. Favourable seizure control in patients with MCD may be particularly difficult to attain despite AED polytherapy and surgical resection is often necessary.

A Group of 61 children aged 0.5 to 17 years with epilepsy and MCD was studied for clinical course and prognosis. Hemimegalencephaly, tuberous sclerosis (as malformations due to abnormal neuronal and glial proliferation) lissencephaly type I, pachygryria, subependyma and subcortical heterotopias (malformations due to disordered neuronal migration), polymicrogyria, shizencephaly, and focal (multifocal) cortical dysplasia (malformations of cortical organization) and semilobar holoprosencephaly were disclosed by MRI techniques. The mean seizure onset was 3.7 years. Mental retardation was found in 72.1% of children. Marked motor early delay was observed in 31, till focal neurological deficits were noted in 23 patients. Symptomatic generalized epileptic syndromes (mainly West's and Lennox-Gastaut syndrome) were diagnosed in 25, whereas partial epilepsies were diagnosed in 27 children. Convulsive and non-convulsive epileptic status in 30 episodes occurred in a subgroup of 16(26.2%) of patients. Favourable seizure control was achieved with one of the new AEDs in 26 of 37 patients with epilepsy intractable to the conventional anti-epileptic treatment. Neurosurgical treatment seems the rational therapeutic approach for some children with pharmacoresistant seizures and underlying removable epileptogenic lesions.

Development brain (cortical) malformations and dysgenesis in a subgroup of children are associated with mainly unfavourable clinical course and poor outcome relating seizure control, cognitive and neurological functions.

polje od posebnog značaja. Diferencijaciji na nivou pojedinih ili grupa ćelija prethode razvojni procesi koji uključuju čitave regije mozga u razvoju. Svojevrsna racionalizacija mozga po prednje-zadnjoj osovini, ustanovljenje i održavanje dorzalno-ventralne polarnosti neuralne tube, proces odvajanja buduće moždane kore od bazalnih ganglija i laminacija moždane kore

su ključni procesi pa poremećaj bilo koje od ovih etapa može rezultovati u nastanku krupnih razvojnih malformacija i nastanku cerebralnih disfunkcija.\*

Kongenitalne malformacije centralnog nervog sistema (CNS) se odnose na stanja koja rezultuju iz poremećaja formiranja i maturacije nervnog sistema. Razvoj CNS je jasno vremenski određen i ima vulnerabilne periode, kritične za nastanak specifičnih malformacija.\* Razvoj moždane kore započinje u 7 n.g. i nastavlja se do 24 n.g. prolazeći kroz tri faze: 1) mitoza i proliferacija neuronskih progenitomih ćelija u ventrikarnoj zoni, 2) dinamička migracija neurona iz ove zone i 3) stvaranje kortikalnih lamina u kortikatnoj ploči.\* Ključno mesto u regionalizaciji mozga i u specifikaciji raznih anatomske i funkcionalnih neuralnih oblasti imaju regulatorni geni koji dejstvuju putem kontrole ekspresije drugih (target) gena. Većina pripadaju homeobox genima. Na animalnom modelu je pokazana uloga Emx 1, Emx 2, Otx 1 i Otx 2 homeobox gena u embrionalnom razvoju mozga.\*

Malformacije kortikalnog razvoja predstavljaju heterogenu grupu u odnosu na patogenetske mehanizme, genetsku osnovu, kliničku sliku, patološko-anatomske karakteristike i rezultate neurooslikavanja. Godinama su smatrane za retke poremećaje koji se sreću izuzetno i uglavnom kod bolesnika sa teškom umnom zaostalošću i onesposobljujućim neurološkim ispadima. Primena modernih neuroimaging postupaka, suptilnija kliničko-neuroradiološka procena i molekularno-genetska ispitivanja su pokazali da su neokortikalne malformacije ne samo značajno češće nego što se smatralo, nego da predstavljaju čest uzrok epilepsije i neurorazvojnih poremećaja u dece i adolescenata.\* Krupne anomalije kao što su lisencefalija, shizencefalija, holoprozencefalija i dr. se mogu identifikovati na KT, ali se značajno bolje vide na MR pregledu. Tek primenom optimalnih MR tehnika su postale dostupne veoma suptilne malformacije što je omogućilo njihovo bolje razumevanje i klasifikaciju.\* Prenatalna dijagnoza fetusnih moždanih anomalija se najčešće zasniva na ulirazučnom pregledu. Pokazano je da MR pregled mozga fetusa može predstavljati osetljivo sredstvo za rano otkrivanje poremećaja neuronske migracije i proliferacije.\*

Opšteprihvaćena i jedinstvena klasifikacija

poremećaja neuronske migracije i organizacije nije ustanovljena. Sistem poznatih kortikalnih malformacija još nije potpun. Dramatičan napredak molekularne genetike moždanih malformacija i prepoznavanja moždanih anomalija su doveli do više promena u njihovom klasifikacijskom sistemu.\* Barkovich i sar. (1996)\* su predložili klasifikaciju ovih poremećaja zasnovanu na osnovnim fazama formiranja kore tokom embrionalnog perioda: a) celularna proliferacija u germinalnim zonama. b) migracija ćelija u moždanu koru u razvoju i v) vertikalna i horizontalna organizacija ćelija kore sa uspostavljanjem aksonskih i dendritskih ramifikacija. Razvojna kortikalna diplazija uključuje poremećaje neuronske i glijalne proliferacije, neuronske migracije i kortikalne organizacije.

### **Patogeneza razvojnih moždanih malformacija**

Patogeneza ovih malformacija još nije u potpunosti jasna. Sugerisani su različiti mehanizmi.\* Izvesno je da genetski činioci imaju veliku, a za određene malformacije kortikalnog razvoja (MKR) i ključnu ulogu. Tek prošle decenije je načinjen značajan pomak u razumevanju molekularne patogeneze pojedinih MKR. Identifikованo je za sada deset gena koji su neposredno odgovorni za nastanak humanih MKR udruženih s epilepsijom.\* Rastuće interesovanje za razvojne moždane malformacije i eksplozija molekularno-genetskih otkrića je rezultovala u zaključku da brojni oblici moždanih anomalija i kortikalnih disgenезija imaju genetsko poreklo. Pritom su takve malformacije najčešće difuzne. Obzirom da je različitim prepostavljenim etiopatogenetskim mehanizmima ranije posvećeno više prostora\* ovom prilikom će ukratko biti prikazana najznačajnija genetska otkrića.

### **Genetika urođenih moždanih malformacija**

Genetski činioci su ustanovljeni u nastanku niza pre svega difuznih ili bilateralnih kortikalnih displazija, ali i fokusnih malformacija. Pokazano je da se one mogu nasleđivati na skoro sve do sada poznate načine.

Tokom protekle decenije je zaključeno da je klasična lisencefalija najčešće sporadične prirode iako su prikazane i porodice sa autosomno-

recesivnim nasleđivanjem. Opisano je više različitih sindroma malformacija mozga udruženih sa klasičnom lisencefalijom. Najznačajniji je Miller-Diekerov sindrom, uzrokovan velikom delecijom (17r13.3) LIS 1 gena i susednih primarno telemernih gena. Interesovanje za ovaj region je zasnovano na zaključku da oko 90% dece sa Miller-Diekerovim sindromom imaju vidljive ili mikroskopske delecije ovog hromosomskog 350 kB regiona.\* Lisencefalija bez facijalnog dimorfizma ima manju deleciju označenu kao „izolovana lisencefalička sekvensacija“ (ILS). Hromosomska analiza u više od 100 dece sa ILS je pokazala normalan nalaz izuzev retkih slučajeva balansiranih translokacija.\* Fluorescentna hipridizacija je pokazala delecije u manje od 30% ove dece. Međutim, postalo je takođe jasno da LIS 1 mutacije nisu odgovorne za sve slučajeve lisencefalije. Analiza rezultata MR pregleda bolesnika sa porodičnom pojavom epifepsije i umne zaostalosti je pokazala da se kod majki i sestara nekih od bolesnika sa klasičnom lisencefalijom nalazi druga malformacija, označena kao dvostruka kora ili trakasta heterotopija.\* Pokazano je da postoje bar dva gena koja uzrokuju klasičnu lisencefaliju. Tip mutacije (delekcija, missense) neposredno utiče na težinu kortikalne malformacije i fenotip bolesnika. Dalja istraživanja su pokazala snažnu predominaciju ženskog pola u populaciji sa trakastom heterotopijom. Dodatni geni su udruženi sa nastankom za X-hromosom vezane lisencefalije i sindroma dvostrukih kora. Identifikovan je dublikatin (DCX) gen\*, koji kodira protein, široko zastupljen u mozgu u razvoju i ima ključnu ulogu u prenosu signala. Lisencefalija vezana za LIS 1 mutaciju se karakteriše težom pahigirijom u parijetalnim i potiljačnim režnjevima a ona koja nastaje zbog DCX mutacije pokazuje tešku pahigiriju u frontalnim režnjevima, što je vodilo pretpostavci da proteinski produkti ovih gena imaju različite funkcije. Dok mutacije DCX gena u muškaraca uzrokuju X-vezanu lisencefaliju, u ženskom polu su udružene sa subkortikalnom trakastom heterotopijom („dvostruka kora“). Kod lisencefalije koja se prenosi recesivno vezano za X hromosom je mapiran genski lokus na Xq22.3-q23 (XLIS). Hatori i sar. (1994)\* su otkrili da LIS 1 kodira subjedinicu moždanog faktora koji pobuđuje platelet activating factor (PAF), neuroregulatorni molekul koji utiče na neuronsku ekscitabilnost, indukuje i metabo-

lizam Fosfoinositida i povećanje intracelularnog kalcijuma (protein sadrži stereotipne triptofan i aspartat ponovke (WD40)\*. LIS 1 gen je na osnovu ovog otkrića označen kao PAFAH 1 B 1. Skoro je opisan još jedan tip lisencefalije koji je uzrokovan mutacijom posebne komponente označene kao reelin.\* Reelin je protein ekstra celularnog matriksa i potiče iz Cajal-Retziusuvih ćelija molekularnog sloja. Smatra se da ova komponenta deluje preko receptora na površini neurona u migraciji tako što dovodi do zauzavljanja ovog procesa, što je važno za normalnu laminarnu organizaciju moždane kore. Mutacija reelina ili njegovih receptora dovodi do poremećaja u rasporedu neurona tako da se slojevi 2-6 organizuju u potpuno obrnutom redosledu od normalnog. U ovih bolesnika postoji izražena cerebelarna hipoplazija i odsustvo normalne cerebelarne lobulacije.\* Prenatalna dijagnoza se može postaviti analizom horionskih resica ili amniocentezom u porodicama sa već obolenim detetom.

Huttenlocher i sar. (1994)\* su prvi prepostavili za X-hromosom vezano nasleđivanje subependimne heterotopije kada su opisali porodicu s epilepsijom u kojoj su svi oboleli članovi bile žene i zapažena je visoka učestalost spontanih pobačaja muških plodova u više drugih članova porodice. Kasnija analiza više porodica sa X-vezanom bilateralnom periventrikularnom nodularnom heterotopijom doveća je do identifikacije lokusa na Xq28 i gena koji je označen kao filamin-1 (FLN 1)\*. Ovaj oblik heterotopije je obično difuzan i bilateralan. Unilateralna subependimna heterotopija nije nikada vezana za mutaciju Xq28. Česta udruženost X-vezane heterotopije i cerebelarne hipoplazije, sindaktilije, sindroma kratkog gastrointestinalnog trakta, kongenitalne nefroze i frontonazalne displazije uz obaveznu tešku umnu zaostalost može znatići da ove udružene anomalije mogu biti vezane za susedne zone Xq28. Ćelije sa deficitom filamina-1 pokazuju poremećaj veze između membranskih receptora i aktinskog citoskeleta neurona u migraciji.\* Nedostatak filamina-1 one mogućava migraciju iz subependimnog germinalnog matriksa. Nedostatak normalnog X-hromosoma u muškaraca dovodi do značajno teže kliničke slike i veće učestalosti udruženih anomalija. Fascinatni polni dimorfizam bolesnika sa periventrikularnom nodularnom heterotopijom / subkortikalnom trakastom heteroto-

pijom i X-vezanom lisencefalijom verovatno odražava različitu ekspresiju mutiranog ili normalnog filamina 1 ili DCX genskih alela na X hromosomima.\*

Primenom MR pregleda je polimikrogirija prikazana u velikog broja bolesnika. Smatra se najčešćim uzrokom kongenitalne hemiplegije.\* Više polimikrogirija sindroma su prepoznati u nizu porodica što je vodilo jasnjem sagledavanju genetskih uzroka ove malformacije. Bartolomei i sar. (1999)\* su prikazali porodicu u kojoj su dve rođene sestre sa epilepsijom i umnom zaostalošću imale različite malformacije kortikalnog razvoja (difuzna pahigirija-polimikrogirija i unilateralna polimikiogirija). Oni su sugerisali mogućnost da jedan genetski poremećaj može dovesti do različitih malformacija u bliskih srodnika. Carabillo i sar. (2000)\* su prikazali slučajeve majke i sina sa fokusnom polimikrogirijom, kongenitalnom spastičkom hemiparezom i graničnom inteligencijom sa prepostavljenim autosomno-dominantnim tipom nasleđivanja. Prikazan je i slučaj deteta sa unilateralnom polimikrogirijom, teškom umnom zaostalošću, infantilnim spazmima i gluvoćom u koga je analiza kariotipa pokazala duplikaciju kratkog kraka hromosoma X<sup>o</sup>\*. Zellwegerov (cerebro-hepato-renalni) sindrom je najbolji primer klinički jasno definisanog, autosomno-recesivnog poremećaja neuronske migracije sa polimikrogirijom i pahigirijom. Perisilvijeva polimikrogirija (unilateralna ili obostrana) je češće zapažena u slučajevima sa delecijom hromosoma 22q11.2 (što je kritički region za DiGeorgeov sindrom). Izgleda da je obrazac nasleđivanja heterogen, što sugerira mutacije više različitih gena u osnovi kongenitalne bilateralne perisilvijeve polimikrogirije\*\*. Naredni korak je identifikacija gena u porodicama sa sindromima polimikrogirije, karakterizacija genskih produkata i utvrđivanje njihove uloge u razvoju kore. Bolje razumevanje procesa koji dovode do polimikrogirije mogu poboljšati razumevanje razvoja kortikalne organizacije i procesa stvaranja međuneuronskih veza.

Shizencefalija je najčešće sporadične prirode ali su prikazani i slučajevi heterozigotne mutacije gena na hromosomu 10q2.6\*. Mutacije gena EMX 2 kod shizencefalije koja je najčešće udružena sa polimikrogirijom dodatno podržava ulogu genetskih činilaca u patogenezi polimikrogirije\*. Prisustvo EMX 2 mutacija kod ovih bo-

lesnika podržava pretpostavku po kojoj su produkti ovih gena neophodni za formiranje moždane kore. Shizencefalija se definiše i kao genetska porencefalija različita od encefaloklastičke porencefalije. Veza između prirode genskog defekta, težine fenetipske ekspresije i prisustva posebnih kliničkih karakteristika je potvrđena. Frameshift mutacije su udružene sa teškim, bilateralnim rascepom, dok su suptilne mutacije češće kod lakih, zatvorenih, jednostranih shizencefalija\*. Moguće autosomno dominantno ili recesivno nasleđivanje je sugerisano u slučajevima porodične pojave ove malformacije.\*

Uloga gena u neuronskoj migraciji i vođenju aksona do ciljnih lokalizacija je utvrđena i u bolesnika sa Kallmannovim sindromom koji se smatra poremećajem neuronske migracije i odnosi se na olfaktivne aksone i neurone koji sekretuju GnRH. Izostanak migracije ovih neurona vodi njihovom zaustavljanju na nivou olfaktivne ploče i aplaziji olfaktivnih bulbusa. Odsustvo gena na lokusu Xp22.3 se manifestuje anosmijom i hipogonadotropnim hipogonadizmom.

Holoprozencefalija predstavlja kompleks anomaija koje se karakterišu odsustvom razdvajanja moždanih hemisfera u nivou srednje linije. Ona je primarni poremećaj neuronske indukcije u kome poremećaj genetski programovanih procesa dovodi do izostanka razdvajanja prednjeg mozga u sagitalnoj ravni. Ne samo da izostaje stvaranje dve hemisfere, već se javlja i hipoplazija parame-dijalnih struktura.\* U novije vreme je definisana i sintelencefalija (srednja interhemisferna varijanta) bez odvojenih zadnjih frontalnih ili prednjih temenih režnjeva. Prepostavljen je koncept po kome klasična holoprozencefalija rezultuje iz nedostatka ekspresije gena na nivou notohorde i donje ploče ili preterane ekspresije gena za razvoj gornje ploče embriона, dok bi sintelencefalija nastala zbog sasvim suprotnih genskih uticaja.\* Identifikovana su 4 defektne gena kao primarna u nastanku holoprozencefalije, od kojih tri pokazuju ventrodorsalni gradijent ekspresije (SHH, SIX3 i TGIF) a jedan dorzoventralni gradijent (ZIC2). Pored vertikalne osovine i geni koji deluju na nivou neuronske tube mogu imati rostrokaudalni i mediolateralni gradijent na drugim osovinama. Inspidni dijabetes koji se javlja kao česta komplikacija u bolesnika sa holoprozencefalijom može biti rezultat subregulacije OTP gena (5q 13.3) ili BRN2 (6q 16) i SIM 1 (6q 16.3-

q21) gena što ima za posledicu poremećaj završne difeceneijacije magnocelularnih neurona supraoptičkih i paraventrikularnih hipotalamusnih jedaraca.\* Klasična morfološka klasifikacija na alobarnu, semilobarnu i lobarnu holoprosencefaliju ne može još dugo opstati. Iako su potrebna dodatna genetska saznanja, izvesno je da ova malformacija predstavlja sindrom koji je zavrsni oblik ekspresije jedne između više genetskih mutacija, često komplikovanih dodatnim, sekundranim genskim defektima.

I tuberozna skleroza je klasifikovana u multifokusne poremećaje proliferacije ne-neoplastične prirode. Pored razvoja hamartoma u raznim tkivima, pojava visoko epileptogenih displastičkih lezija, tubera, u moždanoj kori predstavlja jednu od ključnih karakteristika ovog autosomno-dominantnog oboljenja.\* Pored razvoja benignih tvorevina (hamartoma) u različitim tkivima, jedna od ključnih karakteristika TS je prisustvo visoko tubera-epileptogenih displastičkih lezija u moždanoj kori. Tuberi rezultuju iz ranog poremećaja proliferacije neuralnih prekursorskih ćelija. Linkage analiza je otkrila dva gena: TSC2 na hromosomu 16 koji kodira tuberin, tumor-supresorni protein od 1784 aminokiselina, koji deluje kao GTP-aza aktivator i TSC1 na hromosomu 9. Ekspresija tuberina je regulisana posle indukcije neuronske diferencijacije u neuroblastnim ćelijama linije SK-N-SH i LAN-1. Inhibicija tuberina u ovim ćelijama inhibuje neuronsku diferencijaciju (ne utičući na differentovanje F9 ćelija embrionalnog karcinoma). Zaključeno je da tuberin ima kritičnu ulogu u ovom procesu\*, ali da pored proliferacije, utiče i na neuronsku migraciju\*. Alelna i ne-alelna heterogenost čini genetsko savetovanje i prenatalnu dijagnozu teškom, naročito ako se imaju vidu značajan broj TSC slučajeva sa de novo mutacijama. Uprkos tome, prenatalna dijagnostika TSC je moguća (analiza DNK izdvojene iz horionskih resica)\*.

Merozin-negativna kongenitalna mišićna distrofija (KMD) je autosomno-recesivni oblik vezan za hromosom 6q2. Fukuyamina KMD je autosomno-recesivno oboljenje koja nastaje zbog mutacija gena za fukutin na hromosomu 9q31-32. Identifikovana je posebna varijanta ovog oboljenja sa kliničkom slikom Fukuyamaine KMD, kortikalnom displazijom i promenama u beloj masi ali bez 3kb insercije ili tačkaste mutacija gena za fukutin. Gen vezan za muscle-

brain-eye disease je identifikovan na hromosomu 1 p 32-34\*\* dok je za Walker-V'arburgov sindrom još nepoznat \*.

EMX i OTX, homeobox geni predstavljaju moćno sredstvo u proučavanju mozga u razvoju, posebno razvoja moždane kore. To se pre svega odnosi na analizu njihove ekspresije u procesima neuronogeneze i diferencijacije tokom embriogeneze. Takode je prihvatljivo da mutacije koje se dešavaju na germinativnoj liniji (germ line) ili na nivou njihovih target-gena predstavljaju osnov za niz moždanih defekata, pre svega kortikalnih displazija\*. Genetske mutacije koje uzrokuju MKR u kritičnim tačkama razvoja kore su okvir za razumevanje genetskog uticaja na neuronski razvoj.

Dalja istraživanja genskih produkata mogu pomoći u rasvetljivanju nepoznаница molekularno biološke osnove ne samo neuronske migracije, nego i kortikalnog i moždanog razvoja u celini. Izdvajanje malformacija u koherentne grupe će omogućiti analizu genskih mutacija, zajedničkih za njih i olakšati identifikaciju odgovornih gena i njihovih produkata. U budućnosti možemo očekivati da se kod pojedinih MKR mogu sintetisati posebni agensi kojima se mogu lečiti napadi (periventrikularna heterotopija, TSC) genetskom modulacijom puteva za nastanak posebnih malformacija. Mogućnost da se posebnom terapijskom strategijom ublaži ili čak spreči stvaranje ovih malformacija u intrauterinom dobu predstavlja skoro fantastiran izazov.\*

### Epilepsije i razvojne moždane malformacije

Pojava epiletičkih napada predstavlja karakteristiku zajedničku za skoro sve oblike malformacija kortikalnog razvoja. Smatra se da se ove malformacije javljaju u etiologiji u više od 20% svih bolesnika sa epilepsijom, a da se pojedine malformacije (lisencefalija, hemimegalencefaliјa, TSC i dr.) karakterišu pojavom napada u 70-90% bolesnika.\* Čak i mali regioni kortikalne disgenezije mogu biti epileptogeni, pa se u više od 30% fokusnih kortikalnih resekcija kasnijom analizom otkrivaju MKR. Praktično, skoro svi tipovi napada mogu postojati u ovih bolesnika.

Smatra se da skoro polovina dece sa farmakorezistentnim epilepsijama imaju različite oblike malformacija kortikalnog razvoja. Pritom se

fokusna kortikalna displazija prepoznaje kao uzrok parcijalnih napada u oko 50% dece sa farmakorezistentnim žarišnim napadima. Ove se anomalije najčešće označavaju kao poremećaj neuronske migracije iako je izvesno da bar neki od njih uključuju i poremećeno stvaranje ćelija u germinativnoj zoni ili nenormalnu kortikalnu organizaciju. Neke od njih nastaju posle vremena „određenog“ za migraciju neurona. Malformacije se najčešće rano otkrivaju ako su u osnovi epilepsije i umne zaostalosti ali se neretko vizuelizu u tehnikama neurooslikavanja tek u odraslom dobu ako uzrokuju samo napade u bolesnika sa normalnim psihomotornim razvojem i neurološkim nalazom. Boljem prepoznavanju malformacija je doprinela studioznijsa analiza uzoraka tkiva posle hirurškog tretmana epilepsija.\*

Postojanje žarišnih, tj. lokalizovanih kortikalnih i moždanih malformacija ne isključuje pojavu neuroloških disfunkcija koje prevazilaze obim očekivanih ispada. Najznačajniji poremećaji udruženi sa kortikalnom disgenezijom su epilepsije, neurološki ispadи umna zaostalost i sistemske anomalije. Cerebralna kortikalna i disgenezija je drugi, najčešći uzrok farmakorezistentnih, uglavnom parcijalnih epilepsija. Pato-geneza epilepsija u ove dece je i dalje nejasna. Najšire je bila prihvaćena prepostavka da poremećaj neuronske distribucije dovodi do prekida sinapsne povezanosti, što je osnova za epileptogenezu. Ova prepostavka je pokrepljena intrakranijumskim EEG nalazima i analizom tkivnih uzoraka. Kortikalna disgenezija ne može biti posmatrana samo u svetu redukcije broja radijalnih jedinica ili broja ćelija unutar njih. Prepostavlja se da je stvaranje međuneuron-skih veza ključno za morfogenezu, pa poremećaj ovog procesa dovodi do dismorfogeneze i epileptogeneze. Na taj način neuronska dislokacijacija i moždana disfunkcija, kao odvojeni poremećaji, mogu odražavati zajednički poremećaj neuronske maturacije.\*

Molekularno-farmakološki profil pojedinačnih neurona kod MKR može biti različit od normalnog. Malformacije moždane kore mogu uzrokovati epileptičke napade različite težine i tipa koji na korelišu uvek sa anatomskim obimom lezije, prikazanim putem tehnika neurooslikavanja. Mehanizam epileptogeneze u bolesnika sa suptilnim kortikalnim malformacijama je još uvek nepoznat i prepostavljen je značajni-

ji uticaj genetskih činilaca nego što se ranije smatralo. Ekspresija važnih gena za neurotransmiterske receptore sintetske enzime i mesta preuzimanja mogu biti izmenjeni\*. Mala displazija može poticati iz istog uzroka koji je delovao na fetusni mozak i doveo do poremećaja međusinapskih veza modifikujući neuronsku ekscitabilnost.\* Pokazano je da geni za neke od malformacija kortikalnog razvoja (lisencefalija npr.) kodiraju neuroregulatorne molekule od značaja za neuronsku razdražljivost tako što mogu izmeniti morfologiju neuronske mreže i sinapsnih veza dovodeći do hiperekscitabilnosti neuronskih krugova. Neki od kodiranih proteina imaju ključnu ulogu u signalnoj transdukciji. Shorvon (1997)\* navodi klasifikaciju kortikalnih disgenezija (dijagnostikovanih na osnovu karakteristika MR nalaza) sa izraženim epileptogenim potencijalom (Tabela 1).

Tabela 1 Podela kortikalnih disgenezija često udruženih s epilepsijom na osnovu karakterisrika MR nalaza (Shorvon, 1997).

Pokazano je da epileptička aktivnost počinje direktno iz nenormalnih neuronskih grupacija kod heterotopija sive mase i žarišnih kortikalnih displazija\*. Epileptogeneza kod kortikalnih displazija je vezana i za unutrašnja neuronska svojstva. Stoga, za razliku od drugih ne-displastičkih epilepto-genih lezija kod kojih epileptička aktivnost potiče iz normalnih neurona koji se nalaze uz oštećeno tkivo, kod displazija je ep-

1. Poremećaji formiranja neokorikalnih vijuga  
Agirija / lisencefalija  
Difuzna i fokusna polimikrogirija  
Fokusna makrogirija / polimikrogirija sa i bez rascepa  
Minorne anomalije vijuga
2. Megalencefalija / hemimegalencefalija
3. Heterotopije  
Subependimna difuzna ili nodularna heterotopija sive mase  
Subkortikalna (aminarna ili nodularna) heterotopija sive mase  
Subarahnoidna glio-neuralna heterotopija
4. Tuberozna skleroza
5. Fokusna kortikalna displazija
6. Mikrodisgenezija
7. Kortikalna disgenezija sa neoplazmama  
Disembrioplastiki neuroepitelijalni tumor  
Kortikalna disgenezija udružena sa gangliogliomom ili astrocytomom
8. Disgenezija arhikorteksa  
Duplikacija fasciae dentate

ileptogeneza vezana za neurone unutar morfološke lezije. Stoga su genetski poremećaji koji uzrokuju takvu malformaciju, na taj način neposredno uključeni u proces epileptogeneze\*. Epileptiformna aktivnost može nastati neposredno iz heterotopičkih neurona kod subkortikalne nodularne heterotopije i subkortikalne trakaste heterotopije i nezavisno od aktivnosti moždane kore. Na taj način se vidi da su heterotopni neuronii sinapsno povezani sa drugim neuronima i da imaju unutrašnji epileptogenetski potencijal („intrinsic epileptogenesis“). Ostaje međutim nejasno da li je povezanost ograničena samo na heterotopičko tkivo ili uključuje i normalno migrirale neurone\*.

Kada su epileptički napadi glavna manifestacija genetski determinisanog poremećaja ili su praćeni posebnim EEG obrascem, veoma je važno ustanoviti da li ova udruženost rezultuje iz konkomitantne strukturne anomalije mozga, uzrokovane genetskim činiocima, kliničkog toka osnovne bolesti ili je posledica dejstva lokusa koji specifično menjaju spremnost neurona za epileptičku aktivnost. Obzirom na to da je moždana disfunkcija kod razvojnih malformacija najčešće velika a neuropatoloske promene su složene, teško je zaključiti koji od ovih procesa je neposredno odgovoran za epileptogenezu\*. Mogućnost razvoja epilepsije može biti multifaktorske prirode i ne mora biti vezana samo za genetski determinisane strukturne ili biohemski poremećaje.

### Bolesnici i metode

Analizovani su klinički tok, neurološki nalog, EEG i neuroimaging (KT/MR) nalazi u grupi od 61 bolesnika, dece i adolescenata sa različitim tipovima moždanih malformacija, u prvom redu kortikalne disgenezije i fatmakorezistentnom epilepsijom. Bolesnici su lečeni u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladini u Beogradu. Osnovne kliničke i demografske karakteristike ove grupe su prikazane na Tabeli 2.

Tabela 2. Osnovne demografske i kliničke karakteristike bolesnika ( $N=6$ ) sa malformacijama kortikalnog razvoja

Razvojne malformacije mozga su razvrstane u skladu sa navedenom klasifikacijom Barkoviča i sar.\* Epilepsije i epileptički sindromi su dijagnostikovani u skladu sa Medunarodnom klasifi-

kacijom (1989). Obzirom na to da je i tuberozna skleroza (tip 1 i 2) klasifikovana među malformacije koje rezultuju iz poremećaja neuronske ili glijalne proliferacije u podgrupi multifokusnih neneoplastičkih sindroma, u ispitivanu

Karakteristika	Broj (%)
BOLESNICI (broj)	61
POL M / Z	36 / 25
UZRAST(god)	
x+SD (raspon)	7,4 ±4,9 (0,5 - 17)
DOBA POJAVE NAPADA (god)	
x+SD (raspo n)	3,7 (2 mes - 14,8 god)
TRAJNJE EPILEPSIJE (Sod)	
x±SD (raspon)	6,7 (1,7- 11,3)
UMNA ZAOSTALOST	44 (72,1)
USPOREN RANI MOTORNJI RAZVOJ J	31 (50,8)
ŽARIŠNI NEUROLOŠKI ISPADI	28 (45,9)

grupu je pored 44 bolesnika sa različitim malformacijama kortikalnog razvoja uključena i podgrupa od 15 dece sa TS kompleksom. Učestalost TSC, posebne karakteristike tuberozne skleroze sa pojavom gigantocelularnog astrocitoma, visoka stopa pojave epilepsije i posebno, jasno definisana genetska osnova, čine ovu grupu bolesnika posebno značajnom. Stoga će rezultati kliničkog, EEG, KT/MR i terapijskog, najčešće višegodišnjeg praćenja biti prikazani u posebnom radu.

### Rezultati

Distribucija moždanih, a u prvom redu kortikalnih malformacija u naših bolesnika sa epilepsijom je prikazana na Tabeli 3. Cerebralna kortikalna disgenezija je bila udružena sa anomalijama korpusa kalozuma i/ili septuma peluciduma u 19 (31,1%) bolesnika. Kranio-facijalne i sistemske anomalije su zapažene u 8 bolesnika sa uglavnom difuznim moždanim malformacijama. Ova podgrupa se karakteriše teškom umnom zaostalošću i farmakorezistentnom epilepsijom.

Izloženost lekovima u četiri, kokainu u jednog i intrauterusnoj infekciji u 7 bolesnika tokom prvog trimestra trudnoće majke, su pretpostavljeni kao egzogeni etiološki činioci. U većini slučajevanje etiologija disgenezija ostala nepoznata. Izuzetak čini podgrupa sa tuberoznom sklerozom. U 7 od 15 bolesnika ispitanih u ovoj studiji, uključujući i četvoro braće i sestara iz dve porodice, je TSC dijagnostikovana u jednog od roditelja. Usporen rani psihomotorni razvoj je naveden u 31 (50,8%) dece. Umna zaoštalošć i kognitivni deficit različitog stepena

težine su zaključeni u 44 (72,1%) bolesnika. Teška umna zaostalost je zapažena u 21 (34,4%) bolesnika, uglavnom onih sa tuberoznom sklerozom, hemimegalencefalijom, lisencefalijom, subependimnom i subkortikalnom heterotopijom i holoprozencefalijom. Govor se nije razvio u 17 (27,9%) dece.

Tabela 3. Distribucija razvojnih moždanih malformacija u ispitivanih bolesnika

Lokalizovani fokusni piramidni ispadi su iako najčešći kod dece sa fokusnim (lokalizovanim) kortikalnim malformacijama, zapaženi i u 6 bolesnika sa generalizovanim (difuznim) anomalijama. U 21 od 33 bolesnika sa unilateralnim, lokalizovanim ili fokusnim oblikom malformacije (10-sa fokusnom kortikalnom displazijom, 3-sa hemimegalencefalijom, po jedan sa parcij-

nom holoprozencefalijom (2), lisencefalijom (3), subependimnom heterotopijom (1), pahigirja-polimikrogirijom (1) i multifokusnom kortikalnom displazijom (1). Lennox-Gastautov sindrom je dijagnostikovan u 12 bolesnika, uključujući 7 u kojih se tokom kliničkog praćenja. Miokloničko-astatička epilepsija u jednog i teška mioklonička epilepsija detinjstva su se razvile u troje dece sa malformacijama kortikalnog razvoja i umnom zaostalošću. Parcijalni motorni i kompleksni parcijalni napadi, često sa sekundarnom generalizacijom, su se javili u 27 bolesnika, uglavnom sa fokusnom kortikalnom displazijom, fokusnim heterotopijama i tuberoznom sklerozom (7). Pored troje dece sa TSC, subkortikalnom heterotopijom i polimikrogirijom u koje su se dominantno javljali GTK i generalizovani tonički napadi u šestoro bolesnika su zapaženi kombinovani generalizovani (atonički, tonički) i hemikonvulzivni napadi.

Uzrast u kome su počeli napadi u bolesnika sa TSC je u proseku bio 2,8 god. Infantilni spazmi su se javili veoma rano, u prvoj godini života u 6/15 bolesnika. U svih je došlo do kasnijeg razvoja LGS ili drugih tipova generalizovanih i parcijalnih epilepsija. U 8 bolesnika su napadi po tipu GTK ili kompleksnih parcijalnih počeli u prvoj decepiji. U jedne bolesnice sa TSC je epileptički konvulzivni status u 11 godini života bio inicijalni epileptički dogadjaj.

U 16 (26,2%) bolesnika je registrovano 18 epizoda konvulzivnog (mioklonički, hemikonvulzivni, generalizovani toničko-klonički) i 12 epizoda nekonvulzivnog epileptičkog statusa (atipični apsansi u 5 bolesnika sa Lennox-Gastaut-ovim sindromom i kompleksni parcijalni u 5 bolesnika sa parcijalnom epilepsijom i lokalizovanom disgenezijom i dvoje sa TSC). U četiri epizode je status bio precipitovan primenom novog antiepileptickog leka: mioklonički u dve (lamotrigin i vigabatrin) i atipični apsansi u dve epizode (tiagabin i vigabatrin). U devojčice sa hemimegalencefalijom su epizode hemikonvulzivnog statusa sa prekidima od 3 do 7 časova (postignutim i.v. primenom midazolama i fenobarbitona) trajale oko 48 časova, pokazujući izrazitu farmakorezistenciju.

Konvencionalni antiepileptički lekovi (fenobarbiton, valproati, karbamazepin, fenitoin, ethosuximid uz adjuvantnu benzodiazepinsku terapiju) su bili nedelotvorni u 37 (60,6%) bolesni-

Malformacija	Broj (%)
Poremećaj neuronske proliteracije	18 (29,5)
TUBEROZNA SKLEROZA	15 (24,6)
HEMIMEGALENCEFALIJA	3
Izolovana	2
Linearni pigmentni nevus (M. Jadassohn)	1
Poremećaj neuronske migracije	17 (27,9)
LISENCEFALIJA tip 1	3
Fokusna agirija -pahigirja ( parcijalna lisencefalija)	1
PAHIGIRJA	3
SUBEPENDIMNA HETEROTOPIJA (fokusna)	3 (1)
SUBKORTIKALNA HETEROTOPIJA (fokusna)	7 (3)
Poremećaj kortikalne organizacije	24 (39,3)
POLIMIKROGIRUA	4
SHIZENCEFALIJA	3
FOKUSNA (multifokusna) KORTIKALNA DISPLAZIJA	17 (29,5)
Holoprozencefalija	2 (3,3)

alnom lisen-cefalijom, subependimnom i subkortikalnom heterotopijom i 5 sa TSC) je zapažena unilateralna spastička slabost (oduzetost). Kvadriplegija ili diplegija, uz lošu sfinkternu kontrolu i tešku umnu zaostalost su postojale u 11 dece (klasična lisencefalija-3, subkortikalna heterotopija-2, shize-ncefalija-1, subependimna heterotopija-1, TSC-2 i holoprozencefalija-2). U trećini ove dece je razvoju spastičnosti prethodila hipotonija u ranom razvojnem periodu. Eks-trapiramidni poremećaji, najčešće po tipu segmentne (3), generalizovane distonije (1), paroksizmalne diskinezije (1) i horeo-atetoznih pokreta (3) su registrovani najočešće uz piramčeve deficite. Poremećaji vida i sluha, različite težine su dijagnosticirani u 18 (29,5%) bolesnika.

Simptomatski generalizovani epileptički sindromi su dijagnostikovani u 25 dece. Westov sindrom se razvio u 16-oro dece sa: TSC (6), izolovanom hemimegalencefalijom (2), semilo-bar-

ka. U' 14 (22,9%) dece je potpuna ili povoljna stabilna kontrola napada (uglavnom žarišnih i GTK) postignuta monoterapijom (karbamazepin ili valproati) uz povremenu benzodiazepinsku podršku. U devetoro dece sa generalizovanim farmakorezistentnim epilepsijama su primjenjeni kortikosteroidni lekovi, bez značajnijeg terapijskog odgovora izuzev dvoje dece sa Westovim sindromom u koje je prethodna primena vigabatrina bila nedelotvorna. Povoljna kontrola napada je postignuta tek primenom novih AEL (lamotrigin-12, topiramat-5, vigabatrin-4, zonisamid-3, tiagabin-2) u 26/37 bolesnika. Lamotrigin (u dozi od 3-6 mg/kg/tm u komedikaciji sa valproatima i 8-12/kg/tm uz karbamazepin) ili topiramat (5-12/kg/tm) bili su efikasni kod tri devojčice sa Westovim sindromom i holorozencefalijom (1), TSC (1) i subkortikalnom heterotopijom (1), četiri bolesnika sa Lennox-Gastaut-ovim sindromom (uključujući i dečaka sa TSC) i 5 sa kompleksnom parcijalnom epilepsijom sa sekundarnom generalizacijom. Vigabatrin (30-80 mg/kg) je bio terapijski delotvoran u troje dece sa Westovim sindromom i jedne bolesnice sa temporalnom kompleksnom parcijalnom epilepsijom i TSC, zonisamid (15 mg/kg) u kontroli miokloničkih napada kod po jednog bolesnika sa Westovim i Dravetinim sindromom i jednog bolesnika sa kompleksnom parcijalnom epilepsijom. Tiagabin (10-30 mg/dan) je omogućio povoljnu kontrolu kompleksnih žarišnih napada u dvoje dece. Ketonena dijeta je uspešno primenjena u 4-godišnjeg dečaka sa polimikrogirijom-pahirijom posle izrazite farmakorezistencije napada u sklopu Lennox-Gastaut-ovog sindroma (Slika 3). U četvoro dece sa difuznim malformacijama i jednog sa hemimegalencefalijom ova dijeta nije dala povoljan terapijski efekat. Dečak sa generalizovanom distonijom i shizencefalijom, sa normalnim EEG nalazima je diferencijalno dijagnostički ispitivan zbog prepostavljenih parcijalnih motornih ili generalizovanih toničkih napada. Na osnovu neurofizioloških ispitivanja i kliničkim praćenjem je zaključeno da ima pseudokrizi (nevroljni pokreti u sklopu ekstrapirodatnog sindroma) pa je antiepileptička terapija obustavljena i dalje je lečen tizanidinom.

EEG nalazi (Tabela 4) su bili normalni ili nespecifično izmenjeni u 8 bolesnika (uključujući i dečaka sa rolandičkom shizencefalijom i pseudokrizama). U dva bolesnika sa izraženim intr-

akranijumskim kalcifikacijama i hamartomima, vizuelizovanim na KT/MR pregledima i retkim kompleksnim parečjalnim napadima su ponavljani standardni EEG pregledi najčešće pokazali nespecifične promene. Lokalizovana s rotalasnja EEG aktivnost je zabeležena u 15 (24,6%). Bilateralna epileptiformna pražnjenja šiljak-talasa su registrovana u 21 (34,4%), a fokusni ili unilateralni šiljak-talasi u 31 (50,8%) bolesnika, devetoro dece sa difuznom kortikalnom malformacijom. Multifokusni šiljci i šiljak-talasi su zašteženi u 4 bolesnika sa fokusnom heterotopijom (2), parcijalnom lisencefalijom (1) i hemimegalencefalijom (1). EEG promene nisu korelisele sa lokalizacijom i obimom kortikalne disgenije videne MR pregledom, kod 23/61 (37,7%) bolesnika. Posebnu retkost predstavlja nalaz „burst suppression pattern“ EEG promena registrovanih kraće vreme u 2-godišnje i 3-godišnje devojčice sa Westovim sindromom, hemiparezom i fokusnom kortikalnom displazijom.

Tabela 4. EEC nalazi u ispitivane dece sa malformacijama moždanog razvoja i epilepsijom

U tri naša bolesnika sa Lennox-Gastaut-ovim sindromom je na MR pokazana zarisna kortikalna displazija, dok u 12-mesecne devojčice sa hemimegalencefalijom i Westovim sindromom nije registrovana lateralizacija veoma izraženih EEG promena. U troje dece sa subependimnom i subkortikalnom difuznom heterotopijom (2) i bilateralnom polimikrogirijom (1) su u kliničkoj slici dominirali parcijalni napadi sa

EEG nalaz	Broj (%)
NORMALAN	6 9,8
Nenormalna osnovna aktivnost	
LOKALIZOVANI SPORI TALASI	15 24,6
BILATERALNA EPILEPSIFORMNA	
PRAŽNENJA ŠILJAK -TALASA	21 34,4
FOKUSNI /UNILATERALNI/ŠILJAK -TALASI	31 50,8
MULTIFOKUSNI ŠILJCI / ŠILJAK -TALASI	17 27,9
BURST SUPPRESSION -LIKE PATTERN	2 3,3

sekundarnom generalizacijom a ponavljani EEG pregledi su pokazali multifokusne promene.

Detaljniji prikaz EEG nalaza u podgrupi sa TSC zaslužuje više prostora (rukopis u pripremi). Bilateralni paroksizmi „siljak-talasa (6 bolesnika), lokalizovana sporotalasna aktivnost (3), multifokusni šiljci i šiljak-talasi (7) i unilateralni fokusni siljak-talasi (4) su preovladajući u

13/15 bolesnika. U preostalih dvoje su registrovane nespecifične EEG promene uprkos ekstenzivnim intrakranijumskim kalcifikacijama i hamartomima.

### Diskusija

Poremećaji mentalnog razvoja različite težine u dece sa farmakorezistentnim epilepsijama i moždanim malformacijama su zapaženi u više od 80% bolesnika. U skoro polovini je IQ<35, „što je najčešće korelало са rаним почетком napada.\* Za razliku od nalaza kongenitalne agenezije korpusa kalozuma ili kavuma septuma peluciduma, bez drugih anomalija, udruženost razvojnih kortikalnih malformacija sa agenezijom žuljevitog tela nije retka i u ovih bolesnika su česti epilepsiјa i umna zaostalost. Visoka zastupljenost umne zaostalosti (72,1%) i usporenog ranog psihomotornog razvoja u naših ispitanika sa razvojnim moždanim malformacijama je u skladu sa zaključcima u literaturi.

Transmantle fokusna displazija se smatra malformacijom koja nastaje na osnovi poremećaja razvoja (proliferacije) stem ćelije. Patohistološka analiza zona displastički izmenjene kore pokazuje neuronocitomegaliju ili balonirane ćelije. Ove lezije imaju visoki epileptogenski potencijal i najčešće su refrakterne na pririjenjenu antiepileptičku terapiju. U ovih bolesnika se kao rešenje najčešće nameće hirurska resekcija epileptogene kore.

U kliničkoj slici hemimegalencefalije prevladaju teški epileptički napadi, najčešće još od ranog detinjstva. Kranijumska asimetrija se može prevideti na rođenju. MR pregledima se najbolje prikazuju neuronske heterotopije i poremećaji kortikalne giracije. EEG rano pokazuje obrazac visokovolatažnih trifaznih kompleksa šiljak-talasa. Napadi su neretko farmakorezistentni. Ova anomalija je jedna od indikacija za hemisferekтомiju. Funkcionalni oporavak zavisi od stanja kontralateralne hemisfere. Hipometabolizam (nivo korišćenja glikoze na PET) ove hemisfere dobro koreliše sa lošjom prognozom posle hemisferekтомije. Naše bolesnice sa izolovanom hemimegalencefalijom su pokazale izrazitu farmakorezistenciju, različite tipove napada, Leste epizode hemikonvulzivnog statusa i narušenje neuroloških, mentalnih i vegetativnih funkcija. Ni u jedne nije načinjena hemisferekтомija (postojanje kortikalne displazije u

suprotnoj hemisferi u jedne od njih, nerazvijenost ovog oblika neurohirurškog tretmana u nas). U drugog bolesnika sa Jadassonovim sindromom je parcijalna kontrola kompleksnih parcijalnih napada postignuta primenom topiramata (7-11 mg/kg).

Smatra se da se epileptički napadi javljaju u više od 80-oro bolesnika sa shizencefalijom, bez obzira na unilateralni ili bilateralni rascep. Međutim, rani početak napada i farmakorezistencija su značajno češći kod bilateralnih malformacija (81% prema 63%). Epilepsijaje uvek parcijatna i ne postoji karakterističan EEG obrazac. Prognoza ne mora biti nepovoljna kod parcijalne malfo-rmacije, što potvrđuju i naši slučajevi. Bilateralni rascep je praćen teškim, farmakorezistentnim napadima koji se javljaju u skoro svih bolesnika, najčešće pre 3. godine života. Prikazan je i bolesnik normalne inteligencije i bez težih neurootskih ispada ali sa farmakorezistentnim parcijalnim psihosenzornim, sekundarno generalizovanim napadima. Samo u jednog od naša tri bolesnika sa parcijalnom shizencefalijom su se javili farmakorezistentni napadi. Drugi bolesnik sa unilateralnom shizencefalijom u nivou rolandicke fisure i umerenom umnom zaostalošću je imao paroksizmalnu diskineziju koja je najpre shvaćena kao farmakorezistentna epilepsija, uprkos normalnim EEG nalažima. Treći je slučaj 8,5-godišnje devojčice sa posteriornom oblikom anomalije, lakom spastičkom hemiparezom i dobro kontrolisanom kompleksnom parcijalnom epilepsijom. Prepostavljen je uzročni uticaj narkotika koje je majka uzimala tokom prvog trimestra trudnoće.

I dalje je nejasno da li epileptička aktivnost u shizencefalonu mozgu neposredno potiče iz unutračnjih epileptogenih karakteristika kortikalnih neurona koji se nalaze na površini rascepa, poremećaja sienalnog sistema ili nenormalnog sistema povezanosti i neuronalnih kruškova.

Lisencefalija se odnosi na „gladak“ mozak („smooth brain“) i podrazumeva mozak sa malo ili bez vijuća (agirija/pahigirija). Sekundarne vijke su nerazvijene. Bolesnici sa lisencefalijom tip 1 imaju duboku umnu zaostalost, tešku hipotoniju i epilepsiju. Masivni mioklonus i tonički napadi najčešće prethode pojavi infantilnih spazama. Napadi se javljaju u više od 90% bolesnika, počinju pre 6. meseca života u oko

75% iako se mogu javiti i kasnije. Najveći deo ove dece, uključujući i naše bolesnike, imaju Westov a kasnije i Lennox-Gastautov sindrom. Infantiini spazmi se javljaju u više od 80% ove dece tokom prve godine „života, iako EEG ne mora pokazati tipsku hipsaritmiju. Kasnije deca sa (isencefalijom mogu imati različite generalizovane i parcijalne napade. Farmakorezistentni oblici su najčešće generalizovni a manje teški su praćeni žarišnim napadima. Ni u jednog od naša 4 bolesnika sa lisencefalijom nije postignuta povoljna kontrola napada primenom konvencionalnih AEL. Primena lamotrigina u dva dečaka je dovela do stabilne potpune /povoljne kontrole napada. Dva bolesnika imaju izrazitu farmakorezistenciju na sve raspolozive standarde i nove AEL (LTG, VGB, TPM, ZNS). Smatra se da EEG koji se karakterise prekomernom, abnormalno visokovoltaznom (300 uV) i brzom (10-16 Hz) ritmičkom aktivnošću, neodgovarajućom za uzrast, predstavlja specifičan obrazac za lisencefaliju kada se registruje pre navršene prve godine života. Difuzni brzi ritam, nereaktivan na otvaranje očiju i ritmička nesenzitivna aktivnost visoke amplitude se smatraju karakterističnim. Primena Tc-HmPAO SPECT u 13 dece sa klasičnom lisencefalijom (od kojih 9 sa epileptičkim napadima a ostali bez epilepsije) je pokazala žarišne ili multifokusne hipoperfuzione promene u 12 bolesnika. Polja hipoperfuzije nisu korelisala sa lokalizacijom regiona agirije-pahigirije u ispitivane dece. Sva deca sa epilepsijom i troje od 4 dece bez napada su imala žarisne ili multifokusne poremećaje krvnog protoka u mozgu što je pokazalo odsustvo značajne veze između napada i poremećaja moždane perfuzije. Fokusni ili unilateralni EEG šiljak-talasi su registrovani u dva naša bolesnika sa klasičnom lisencefalijom a multifokusni šiljci i šiljak-talasi su zapaženi u bolesnika sa parcijalnom lisencefalijom, suprotno očekivanom, obzirom na morfoloske karakteristike malformacije. Lisence-falija tip II (kaidrmasta-cobblestone), se vidi kod Walker-Warburgovog sindroma, Fukuyamine kongenitaine mišićne distrofije i muscle-eye-brain bolesti. Farmakorezistentni napadi po tipu kompleksnih parcijalnih i GTK, teška umna zaostalost i spastička kvadriplegija su česti i imaju lošu prognozu.

Subkortikalna trakasta heterotopija se karakterise epilepsijom i kognitivnim narušenjem. Bolesnici sa pahigirijom i većom komorskom

diiacijom imaju značajno raniji početak napada. Teža pahigirija i deblja traka heterotopije povećavaju rizik od razvoja Lennox-Gastautovog i drugih simptomatskih generalizovanih epileptičkih sindroma. Oko polovina ove dece imaju bilo Lennox-Gastant-ov sindrom, bilo parcijalnu epilepsiju. U oko 65% slučajeva su napadi farmakorezistentni. Podgrupa sa rezistentnim drop atacima može biti uspešno lečena kalozotomijom.

Fokusna kortikalna polimikrogirija je često epileptogena osnova farmakorezistentnih parcijalnih i sekundarno generalizovanih napada. Zone fokusne korikalne displazije u čijoj je osnovi pahigirija, imaju jak epileptogeni potencijal i u osnovi su fokusnih kloničkih napada i segmentnog mioklonusa. Više od 70% bolesnika sa polimikrogirijom imaju miokloničke, motorne ili kompleksne parcijalne i toničko-kloničke napade. Polimikrogirija se vidi u insularnom i operkularnom regionu i može uključiti parijetalni i gornji temporalni, a retko i frontalni region. Sindrom operkularne polimikrogirije je posebno izdvojen i karakteriše se napadima (40-60%), umnom zaostalošću, dizartrijom, nenormalnim pokretima jezika i disfagijom. Epilepsija je posebno česta kod kongenitalnog bilateralnog perisilvijevog (perirolandickog) sindroma u detinjstvu. Najčešće se javljaju različiti tipovi generalizovanih napada (atipični apsansi, tonički, atonički i toniirko klonički) za razliku od unilateralnog kongenitalnog perisilvijevog sindroma koji se uglavnom karakteriše parcijalnom epilepsijom. U više od 55% bolesnika sa bilateralnim oblikom postoje farmakorezistentni napadi multiplog tipa. Razlike u tipovima napada i težini kliničke slike mogu retlektovati obim kortikalne anomalije, ali i podržati pretpostavku o dva različita sindroma istog kliničko-neuroradiološkog entiteta.\* U bolesnika sa bilateralnom frontalnom polimikrogirijom se epilepsija redi javlja. Podgrupa sa parasagitalnom parijeto-okcipitalnom polimikrogirijom pokazuje konsistentni kognitivni zastoj i epilepsiju. Prikazan je slučaj 14-godišnje devojčice s abdominalnom epilepsijom (parcijalni motorni napadi uz rekurentne epizode abdominalnog (periumbilikalnog) bola, praćene glavoboljom, bledilom, vidnim halucinacijama) i kongenitalnog bilateralnog perisilvijevog sindroma. Izražita farmakorezistencija nije retka, tako da su prikazani slučajevi dece sa više godišnjom ne-

povoljnom kontrolom napada, promenom obrazca, uglavnom generalizovanih kriza. Kompleksni parcijalni napadi su najčešći tip kriza kod dece sa bilateralnim parasagitalnim parijeto-okcipitalnom polimikrogirijom. Rezistentni drop ataci, fokalni motorni napadi u spavanju i električni status u spavanju su opisani kod bolesnika sa bilateralnom ili unilateralnom multilobarnom polimikrogirijom". U jednog od naših bolesnika, 4-godišnjeg deiraka sa ovim poremećajem korti-kalnog razvoja i napadima rezistentnim na primenu konvencionalnih i novih AEL izbora je povoljna kontrola napada postignuta ketogenom dijetom. U ostala tri bolesnika sa Westovim i Lennox-Gastaut-ovim sindromom je postignut samo kratkotrajan terapijski odgovor. Pascual-Castroviejo i sar. (2001) prikazali su 13 bolesnika sa unilateralnom polimikrogirijom i hemiparezom. U 10/13 slučajeva su postojali epileptički napadi u koji su najpre bili generalizovani (toničko-klonički, mioklonički i atonički) a zatim dominantno parcijalni. Početak napada je bio u rasponu od 9 mes, do 9 godina. U 7/10 bolesnika je postignuta stabilna kontrola napada, uglavnom primenom vigabatrina i karbamazepina. EEG pregledima su registrovana paroksizmalna praćenja iznad cele polimikrogirne hemisfere. U tri slučraja nisu zapaženi napadi i EEG promene. U pomenutom slučaju abdominalne epilepsije i bilateralne polimikrogirije su iktusni EEG pregledi pokazali da fokusne elektrografske krize potiču iz levosticattog fronto-temporalnog regiona.

Neuronske heterotopije su najblaži od svih poremećaja neuronske migracije. Karakterišu se nakupljanjem nervnih ćelija u subkortikalnoj beloj masi, koje su zaustavljene tokom njihove radijalne migracije iz periventrikulnih germinalnih zona. Epileptički napadi se javljaju u svim oblicima heterotopija. Glijalne i neuronske heterotopije, naročito u prvom kortikalnom sloju su veoma čest uzrok epileptičkih napada. Klinički fenotip bolesnika sa kortikalnom heterotopijom pokazuje spektar od asimptomatskih do oblika sa epilepsijom, normalnim kognitivnim funkcijama ili teškom umnom zaostalošću. Farmakorezistentni napadi najčešće u sklopu Lennox-Gastaut-ovog sindroma i sekundarno generalizovane parcijalne epilepsije predstavljaju najznačajniju karakteristiku ovih bolesnika. Subependimne heterotopije su češće u ženskom polu, praćene su kasnijom pojmom napada i

relativno očuvanom inteligencijom.

Dubeau i sar. (1995) su prikazali grupu od 33 bolesnika sa nodularnom heterotopijom. Skoro svi (29) su imali farmakorezistentne napade, uglavnom žarišne sa temporo-okcipitalnom aurom. Temporalna lobektomija (koja nije uključila i heterorpijsku zonu) u bolesnika sa periventrikularnom heterotopijom nije dovela do značajnijeg poboljšanja iako je EEG sugerisao generalisanje napada u ovom režinju. Subkortikalna heterotopija je vizuelizovana na Mlt pregledu u 10 naših bolesnika sa Westovim (1), Lennox-Gastaut-ovim sindromom (2), parcijalnom epilepsijom (5) i napadima generalizovanog i žarišnog tipa (2). Povoljna kontrola napada je postignuta u 6/10 primenom konvencionalnih (KBZ/VPA-2) ili novih AEL (LTG-2, TPM-1, TGB-1).

Gondo i sar. (2000) navode da se u više od 1/3 dece sa kortikalnom displazijom može postići povoljna pa i potpuna kontrola napada, sa čime su saglasni i naši rezultati. U neke dece se disgenezija oglašava teškom umnom zaostalošću i neurološkim ispadima ali ne i epilepsijom. Zarična strukturalna i elektrofiziološka priroda ovih lezija sa visokim epileptičkim potencijalom je izazov za razvoj hirurskih oblika lečenja dece sa napadima rezistentnim na raspoloživu medikaciju. Retki su bolesnici sa fokusnom kortikalnom displazijom i rano nastalim infantilnim spazmima, često udruženim sa parcijalnim napadima. U ove dece fokusna kortikalna displazija može delovati kao epileptogeno žariste izazivajući kompleksne parcijalne krize. Kortikalna resekcija i uklanjanje displazije mogu biti delotvorni. Kada EEG ove dece pokazuje burst suppression pattern, može biti sličan onome kod Ohtaharinog sindroma. Ovaj EEG obrazac je uzrokovani poremećajem subkortikalno-kortikalne regulacije i teškom kortikalnom disfunkcijom. Međutim, moguća je njegova pojava i u dece sa fokusnom displazijom, u odustvu drugih moždanih malformacija i teških neuroloških i kognitivnih deficitima.

Prikazana je devojčica sa amaurotičnim epileptičkim statusom i rezistentnim fokusnim motornim napadima u čijoj osnovi je bila kortikalna displazija. Epileptiformna praznjenja su registrovana iznad desnostranih parijeto-temporalnih regiona sa širenjem na okcipitalne oblasti. Resekcija parijeto-temporalne kore u prvoj godini uz uklanjanje žarišne displazije dovela je

do kontrole napada i uspostavljanja vida ičija maturacija je bila poremećena pražnjenjima.

Holoprozencefalija se u skoro sve dece sa ovom anomalijom, karakteriše epileptičkim napadima, koji su najčešće parcijalni i neretko Jacksonovog tipa propagacije. Analiza veze između elektrokliničkih karakteristika epileptičkih napada i malformacija CNS na primeru alobarne holoprozencefalije pokazuje da su serije parcijalnih epileptičkih napada, često u formi Jacksonove propagacije bile praćene EEG promenama po tipu multiplih epileptogenih fokusa u obe hemisfere. Ovi EEG nalazi odgovaraju bilateralnim difuznim histološkim anomalijama uglavnom rudimentarne moždane kore u ove dece. Takahashi i sar. (2001) su prikazali dete sa učestalom žarišnim napadima i spazmima bez sekundarne generalizacije napada. MR mozga u ovom slučaju holoprozencefalije je pokazao skoro odsustvo vlakana između kore i moždanog stabla, pa je ovo nepostojanje komunikacije i nezrelost neurona pretpostavljeno kao razlog za odsustvo sekundarne generalizacije. U ranoj fazi praćenja bolesnika sa bilateralnim, kongenitalnim perisilvijevim sindromom se zapažaju učestala nepravilna praćenja čiljak-talasa uz relativnu sačuvanost osnovne aktivnosti. Kasnije dolazi do usporenja ovog ritma uz naglašeniju asimetriju paroksizama i fokusne promene. Zapaženo je da neka deca sa holoprozencefalijom imaju farmakorezistentnu epilepsiju a druga sa sličnim anatomskim oštećenjem imaju retke napade ili su bez njih. Naše dve bolesnice sa Westovim sindromom i semi-lobarnom holoprozencefalijom su pokazale rezistenciju na primenu hormonske terapije, vigabatrina i valproata uz benzodiazepinske lekove. U jedne od njih je potpuna kontrola spazama postignuta primenom lamotrigina u dozi od 3 mg/kg/tm u komedikaciji sa valproatima. Patogeneza napada bolesnika sa holoprozencefalijom i poreklo epileptičke aktivnosti u kortikalnim i subkortikalnim zaristima je nepoznata posebno u podgrupi sa infantilnim spazmima. Obim medio-lateralne kosine mode objasniti tešku dezorganizaciju moždane kortikalne arhitektonike u medijalnim delovima prednjeg mozga i normalnu koru u lateralnim delovima, uključujući i radijalna glijna vlakna. Sačuvana lateralna kora može biti od posebne važnosti u epileptogenezi. U nekim slučajevima epilepsija može biti vezana za sekvencijalnu maturaciju

aksonskih završetaka u odnosu na neurone.

Mikrodisgenezije se nalaze u 38-42% bolesnika s epilepsijom i u uzorcima tkiva posle temporalne lobektomije izvršene u lečenju farmakorezistetne kompleksne parcijalne epilepsije. Pretpostavljeno je, štaviše da ova malformacija ima udela u epileptogenezi nekih od oblika idiopatskih generalizovanih epilepsija. Mikrodisgenezija može biti organska osnova za poremećaj govorne komunikacije, epileptiformne EEG promene i napade i sreće se bar u delu slučajeva stečene afazije i epilepsije. Multipla sub-pijalna transekcija je indikovana kod nerezektibilnih epileptičkih fokusa u visoko funkcionalno organizovanim kortikalnim zonama, kao što su motoma kora i govorne zone, da bi se izbeglo hirurško oštećenje funkcionalnog tkiva koje okružuje epileptogeni fokus.

### EEG nalazi

Normalni EEG nalazi su retki u bolesnika sa kortikalnom cerebralnom displazijom i epilepsijom. Normalan ili nespecifično izmenjen EEG zapis registrovan je u 6 naših bolesnika sa „žarišnom kortikalnom disgenezijom (4) i TSC (2). Lokalizovana polimorfna sporotalasna aktivnost je daleko češća. Podgrupa dece i odraslih sa fokusnom ili unilateralnom disgenezijom konistentno pokazuje bilateralna pražnjenja šiljak-talasa i obratno, bolesnici sa difuznom disgenezijom mogu imati jasno žarišno ili unilateralno izmenjen EEG obrazac, sa čime su saglasni i naši rezultati. U čak trećine naših bolesnika, EEG praznjenja nisu korelisala sa lokalizacijom i obimom kortikalne disgenezije vizuelizovane MR pregledom. Loša korelacija između epileptičkog sindroma i EEG promena i lokalizacije / obima disgenezije na MR pregledu nije retka što pokazuju i naši slučajevi sa generalizovanim epileptičkim sindromima (Westov i Lennox-Gastaut-ov sindrom) i žarišnom kortikalnom displazijom i deo bolesnika koji su imali prevalnetno parcijalne napade pored difuznih moždanih malformacija (difuzne heterotipije, polimikrogirija, klasična lisencefalija). Yilmaz i sar. (2000) su pokazali odsustvo značajne veze između hipoperfuzionih regiona na interiktusnom SPECT-u i interiktusnih EEG nalaza u dece sa klasičnom lisencefalijom i epilepsijom. Bolesnici sa EEG difuznim šiljak-spori talas pražnjenjima su uglavnom imali žarišne ili multifokusne hipop-

er-fuzione zone. EEG promene nisu korelisale sa lokalizacijom i obimom kortikalne disgenezije videne MR pregledom, kod 23/61 (37,7%) bolesnika.

Raymond i sar. ( 1995) su prikazali analizu serijskih EEG nalaza u 22 dece i odraslih osoba sa fokusnom kortikalnom disgenezijom, tokom perioda od bar 5 godina. EEG je bio notmalan u samo jednog 6-godišnjeg deteta bez epilepsije. Normalna osnovna aktivnost je registrovana u 18/22 bolesnika. Sporo-talasna aktivnost je zabeležena u 11 bolesnika (kod dela pacijenata tek u drugoj deceniji). Epileptiformna pražnjenja su registrovana u 20 bolesnika i tokom praćenja su u većine bila lako izraženija. U šestoru su ova pražnjenja bila skoro kontinuirana. Spavanje nije aktiviralo nove EEG promene. Autori zaključuju da za razliku od difuznih oblika poremećaja neuronske migracije, gde su EEG promene izraženije u detinjstvu, fokalne /lokalizovane disgenezije mogu biti EEG-inaparentne sve do kasnijeg detinjstva i adolescencije. Različiti obrasci evolucije EEG nalaza mogu pružiti važne podatke o mehanizmima epileptogeneze u velikoj populaciji bolesnika sa kortikalnom disgenezijom i epilepsijom.

Karakteristična kontinuirana ili rekurentna epileptička praznjenja na elektrokortikogramu i ritmička epileptiformna pražnjenja na EEG su zabeležena u bolesnika sa fokusnom kortikalnom displazijom i farrnakorezistenom epilepsijom. Unilateralni burst-suppression EEG obrazac u ove dece može evoluirati sa uzrastom u epileptička praznjenja koja odgovaraju lokalizaciji fokusne kortikalne displazije. Naša dva bolesnika sa žarišnom kortikalnom dizgenezijom i EEG zapisom koji je sličan obrascu sa zaravnenjom linijom potvrđuju ovo zapažanje, tako da se zamena ovog obrasca zrelijim oblikom javila u skladu sa povoljnijim tokom bolesti i može označiti izvestan stepen neurofiziološke maturacije. Dok interiktusni EEG bolesnika sa subkortikalnim heterotopijama pokazuje fokusne ili lateralizovane promene koje odgovaraju mestu malformacije, EEG bolesnika sa periventrikularnim heterotopijama ne mora pokazati promene ili su interiktusna praznjenja lokalizovana iznad temporalnih regiona.

### Zaključak

Razvojne malformacije mozga najčešće ima-

ju nepovoljan klinički tok i lošu prognozu. Malformacije kortikalnog razvoja predstavljaju heterogenu grupu poremećaja često udruženih sa neurorazvojnim zastojem, epilepsijom, umnom zaostalošću i neurološkim ispadima. Imajući u vidu prepostavljeno nasleđivanje značajnog broja ovih anomalija, genetska analiza, prenatalna dijagnostika i genetsko savetovanje predstavljaju racionalan pristup u kliničkom vodenju dela ovih bolesnika.

Bolje razumevanje patogeneze širokog spektra razvojnih moždanih i kortikalnih malformacija može voditi boljem shvatanju bioloških događaja koji su u osnovi njihovog nastanka. Genetski poremećaji koji uzrokuju ove malformacije u kojima neuroni generišu epileptičku aktivnost, na taj način su direktno uključeni u proces epileptogeneze. Identifikacija gena koji dovode do epileptičkog fenotipa može imati veliki uticaj ne samo na patofiziološke događaje, već i na terapiju. Taj postu-pak nailazi na velike teškoće vezane prevashodno za izrazitu genetsku i fenotipsku heterogenost.

### Litentura

- I . Boncinelli E, Faiella A, Btvnelli S, Guestrini R. Homeobox genes in the developing brain In:SF Bakovic čt al. (eds) Gač of Focal Epilepsies. John Libbey / Co Ltd. London 1999:215-26.
2. Dietemann JL, Cepneganov M. Les Malformations cœcébrales. In : Imcerie des epilepsies. Masson, Paris, 1996 :53-69.
3. McConnell SK. Consuting cerebral cortex: neurogenesis and fate determination. Neuron 1995; 15: 761-8.
4. Jović N. Razvojne malformacije moždane kore i dečja cerebralna oduzetost. U. Savić A. Retki sindromi i stanja Spec. bolnica za cerebralnu paralizu. Beograd 2000:17-36.
5. Jović N. Razvojne malformacije moždane kore i fmrWsoentne epilepsije. U Jović N. (ured.) Odabane teme iz epileptologije I. Beograd, 1 19-34.
6. Barkovich AJ. Magnetic resonance imaging: role in the understanding of cerebral malformations. Brain Dev 2002; 24:2-12.
7. Sisodiya SM. Wiring, dysmorphogenesis and epilepsy hypothesis. Seizure 1995;4:169-85
8. Baicovich AJ, Kuzniecky RI, Dobyns WB, Jackson GD, Becker L,E, Evrard P. A Classification Sctceme for Malformations of Cortical Development. Neuropediatrics 1996; 27:59-63.
9. Crino PB. Reelin in Genes tbr Cortical Dysplasia. Epilepsy Currents 2001; I (2):61-5.
10. Shavon S. MRI of Cortical Dysgenesis. Epilepsia 1997; 38 (Suppl.10):13-18.
11. Guečrini R, Dobyns WB, Dulac O, et al. Genetically determined forms of partial syčtorčmtic epystes:

- clinical phenotype, neuropathology and neurogenetic basis of seizure.s. In SF.Berkovic et al. (eds) Genetic and Focal Epilepsies. London LibbeyKo Lid. London 1999;125-7.
12. Pinard JM, Motte J, Chiron C, Brian R, Andermann E, Dulac O. Subcortical laminar heterotopia and lissencephaly in two families: a single X linked dominant gene. *J Neurosurg Psychiatry* 1994; 7:914-20.
  13. Gleeson JG, Atlen KM, Fox JW, et al. Doublecatin, a brain-specific gene mutated in a X-linked lissencephaly and double cortex syndrome, encodes a putative signaling protein. *Cell* 1998; 92:63-72.
  14. Hćtori M, Adachi H, Tsujimoto M, Arai H, Inoue K. Miller-Dieker lissencephaly gene encodes a subunit of brain platelet activating factor acetylhydrolase. *Nature* 1994; 370:216.
  15. Hong SE, Shugart YY, Huang DT, et al. Autosomal recessive lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with tauen RECN mutations. *Nat Genet* 2000; 26:93-6.
  16. Huttenlocher PR, Tacavath S, Mojtabaei S. Periventricular heterotopia and epilepsy. *Neurology* 1994; 44:451-5.
  17. Fox JW, Lamperti ED, Edsioglu YZ, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebellar cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron* 1998; 21:1315-25.
  18. Bartolomei F, Gavaret M, Dravet ChC, Guarini R. Familial Epilepsy with Unilateral and Bilateral Malformations of Cortical Development. *Epilepsia* 1999; 40: 47-51.
  19. Caraballo RH, Cersosimo RO, Maza E, Fejerman N. Focal polymicrogyria in newborn and son. *Brain Dev* 2000; 22;33(r.9).
  20. Paszual-Casoviojo I, Pascual-Pascual SI, Viano I, Martinez V, Palencia R. Unilobal polymicrogyria: a common cause of hemiplegia of prenatal origin. *Brain Dev* 2001; 23:216-22.
  21. Guemeiro MM, Andermann E, Guerrini R, Dobyns WB, Kuzniecky R, Silver K, et al. Familial Paisleyian Polymicrogyria: New Familial Syndrome of Cortical Maldevelopment. *Ann Neurol* 2000; 48:39-48.
  22. Bagatti R, Trifunovic F, Yucca C, Piccinelli P, Balottin U, Carrozzo R, et al. Bilateral perisylvian polymicrogyria in three generations. *Neurology* 1999; 52:1910-3.
  23. Takahashi S, Takahashi Y, Kondo N, Orii T. Epileptic seizures and structural abnormalities in a patient with *Brain Dev* 2001; 23: 264-8.
  24. Granata T, Battaglia G, Dcenti L, et al. Schizaeptality: clinical findings. In: Guerrini R, et al. (eds) Dysplasia of Cerebral Cortex and Epilepsy. Philadelphia-New York. Lippincott-Raven, 1998:407-15.
  25. Satvat BH, Flores-Samat L. Neurologic Research Strategies in Holoprosencephaly. *J Child Neurol* 2001; 16:918-31.
  26. Gokten JA. Towards a greater understanding of the pathogenesis of holoprosencephaly. *Brain Dev* 1999; 21:513-21.
  27. Soucek T, Holzl G, Bemaschek H, Hengstchlager M. A role of the tuberous sclerosis gene-2 product during neocortical development. *Oncogene* 1998; 16(17):2197-204.
  28. Yoshioka M, Kuroki S, Sasaki H, Baba K, Toda T. A variant of congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* 2002; 24:24-9.
  29. Guerrini R, Dravet C, Buresu M, et al. Diffuse and localized dysplasias of cerebral cortex: presentation, outcome, and proposal for a morphologic MRI classification based on a study of 90 patients. In: Guerrini R, et al. (eds) Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy. Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, 1998:255-69.
  30. Munari C, Francione S, Kahane P, et al. Lesions of stereoelectroencephalogram investigations in partial epilepsy associated with cortical dysplastic lesions and gray matter heterotopia. In: Guerrini R, et al. (eds) Dysplasias of Cerebral Cortex and Epilepsy. Philadelphia-New York, Lippincott Raven, 1996: 383-94.
  31. Jovic IN. Moidana disgezija. U: Neuropsihogenija epilepsija razvojnog doba. Grafomarket, Beograd, 2000:138-9, 230-1.
  32. Bronai R, Spencer D, Fulbright R. Cerebral fluid cleft with cortical dimple: MR imaging marker for focal cortical dysgenesis. *Radiology* 2000; 214:657-63.
  33. Bosnan C, Bokirini R, Dimitri L, Di Rocca C, Coacci A. Hemimegalencephaly. Histological, ultrastructural and cytofluorometric study of six patients. *Childs Nerv Syst* 1996; 12 (12):765-75.
  34. Bisc C, Herning M. Severe schizaeptality without neurological abnormality. *Seizure* 1993; 2 (2):15-23.
  35. Guerrini R, Dubeau F, Dulac O, et al. Bilateral partial parietooccipital polymicrogyria and epilepsy. *Am J Med Genet* 1997; 41:65-73.
  36. Raymond AA, Finsen V, Sisodiya SM, Alsanjouri N, Stever JM, Shorvon SD. Abnormalities of gyration, heterotopias, tubera sclerosis, focal cortical dysplasia, microdysgenesis, dysplasia, and tumor and dysgenesis of the arcuate nucleus in epilepsy. Clinical EEG and neuroimaging features in adult patients. *Brain* 1995; 18 (3):629-60.
  37. Yilmaz Y, Ozmen M, Adalet I, et al. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO SPECT in 13 Patients With Classic Lissencephaly. *Pediatr Neurol* 2000; 22:292-297.
  38. Hino N, Kobayashi M, Shibata N, To T, Saito K, Osawa M. Clinicopathological study of Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Brain Dev* 2001; 23:97-107.
  39. Lanly HJ, Curless RG, Ramsay RE, et al. Corpus callootomy for seizures associated with band heterotopia. *Epilepsia* 1993; 34:79-83.
  40. Garcia-Hernando D, Fernandez-Torre JL, Barrasa J, Calleja J, Paxton J. Abdominal Epilepsy in an Adolescent with bilateral perisylvian polymicrogyria. *Epilepsia* 1998; 39 (12):1370-4.
  41. Sztiha L, Nork M. Bilateral Frontoparietal Polymicrogyria and Epilepsy. *Pediatr Neurol* 2000; 22:24(63).
  42. Baykan-Kun B, Sarp A, Gokyigit A, Tuncay R, Caliskan A. A clinically recognisable neuronal disorder: Congenital bilateral perisylvian syndrome. Case report with long-term clinical and EEG follow-up. *Seizure* 1997; 6: 487-93.
  43. Guerrini R, Genton P, Bureau M, et al. Multilobar polymicrogyria and drop attacks seizures. Preliminary

## APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 1 - Broj 2-3

avgust-decembar/2002. - **25**

- sas epikptx'us. Nesuology 1998; 51:504-12.
44. Dubeau F, Tampieri D, Lee N, et al. Periventricular and cortical nodular heterotopia A study of 33 patients. Brain 1995; 118: 1273-87.
45. Condon K. Reorganization of the primary sensory area in epilepsy associated with focal cortical dysplasia. Dev Med Child Neurol 2000; 42 ( 12):839-2.
46. Sharcar E, Hwang PA. Prolonged Epilepsy Blindness in an Infarct Associated with Cortical Dysplasia Dev Med Child Neurol 2001; 43 (2): 127-9.
47. Raymond AA, French DR, Boyd SG, Smith SJM, Pia Me, Kendrew B. Cerebral dysgenesis: serial FG findings in children and adults. International Congress of Neurophysiol 1995; 94:389-97.
48. Ohtsuka Y, Sato M, Sanada S, Yoshinaga H, Oka E. Swallowing problems in infarct epilepsy and brain death 2000; 22:135-8.

# PRIKAZ SLUČAJA POVREDE SUPRARENALNOG DELA ABDOMINALNE AORTE I NJENO ZBRINJAVANJE

Cekić Dj., Jović M., Ignjatović D., Cakić A.

Hirurško odeljenje - Zdravstveni centar, Leskovac

## SAŽETAK

Učestalost povreda abdominalne aorte je veoma mala u odnosu na sve krvne sudove tela (1% u ratnim i oko 5% u mirnodopskim uslovima). Praćene su velikim procenom smrtnosti na mestu povređivanja zavisno od lokacija suprarenalni (70%) ili infrarenalni deo (50%). Povrede ovog dela aorte su često udružene sa povredama drugih organa grudne i/ili trbušne duplje. Penetrantne povrede abdominalne aorte najčešće su posledica dejstva iz vatrenog a manje hladnog oružja.

Rezultati lečenja većeg broja povređenih sa penetrantnim povredama suprarenalnog dela aorte pokazuju visoki procenat postoperativnog mortaliteta (50-71%).

Tretirani slučaj: Četrnaestogodišnja devojka sa kliničkom slikom teškog hemoragičnog šoka je za oko 15 minuta prebačena u bolnicu (10.3. 1987.), sa sklopetarnom razon na prednjoj levoj strani grudnog koša. Nakon intenzivne reanimacije (30 minuta) operisana je u opštoj anesteziji (leva torakofrenolaparatomija). Digitalnom kompresijom je privremeno zaustavljen krvarenje iz aorte do njenog klemovanja subdiafragmalno. Laceracija na aorti, dužine 3 cm, lokalizovana je iznad renalnih arterija naviše na levom bočnom zidu. Odstranjen je deformisani metak sa kukicom iz zida aorte, zatim je aorta suturirana produžnim šavom ticron 4-0. Zbrinutzi su ostali penetrantno povredeni organi: pluća, prečaga, jetra, želudac i pankreas. U ranom postoperativnom periodu nije bilo komplikacija. Nakon mesec dana se javlja febrilno stanje sa pleuralnom reakcijom što je sanirano antibioticima. Tri meseci nakon operativnog tretmana urađena je aortoarteriografija (DSA aorte abdominalis) aorta je prolazna i odgovarajućeg kalibra i lumena. Od tada pa nadalje obavljaju se povremene doppler-sonografske kontrole. Dalji psihofizički i telesni razvoj nakon 10 godina je normalan.

Zadnjih decenija je uspešnije zbrinjavanje povreda abdomena aorte uslovljeno brzim razvojem hirurškog tretmana vaskularne traume počev od mesta povređivanja pa do zdravstvene ustanove na definitivno zbrinjavanje. Ranije se manje pridavao značaj povredama abdominalne aorte zbog velikog procenta smrtnosti na mestu povređivanja i velikog postoperativnog mortaliteta. Veoma je značajna studija Parmley<sup>1</sup> o povredama aorte kojom je dokazao da svaki peti povredeni živi najmanje još 30 minuta, što je dovoljno u urbanim sredinama da se uz brzi transport dopremi u hiruršku ustanovu na definitivno zbrinjavanje.

Prvo uspešno zbrinjavanje povrede abdominalne aorte, istorijski se pripisuje Wildegansu

## SUMMARY

The frequency of the injuries of the abdominal ---- is very small accordingly to other blood vessel (1% during the war conditions and about 5% during the state of peace). They are followed by big percentage of immediate mortality dependingly from locations of suprarenal (70%) or Infrarenal part (50%). Injuries of this part of ---- are often cooperated to injuries of the other organs of pectoral and/or abdominal hollow. Penetrate injuries of the abdominal ---- are mostly consequences of the usage of fire, and less cold weapons.

The curing results of the most injured with penetrate injuries of the suprarenal part of ---- show high percentage of postsurgical mortality (50-71%).

Treated case: A fourteen year old girl with clinical image of a hard hemorrhagic seizure was transported to hospital in about 15 minutes (10.3.1987.), with sclopetar wound on the front left side of pectoral hollow. After the intensive reanimation (30 minutes) she was operated i full anestezion (left torracphraenolaparotomy). By dogotal compresy the bleeding from ---- was temporary stopped till its --. The laceration on the ----, 3 cm long, was localized above the renal arteries upwards on the left side wall. A deformed bullet was removed with a hook from the wall of the ---, then the ---- was sutured with ----- ticron 4-0. The other penetrate injured organs were taken care of: lungs, diaphragm, liver, belly and pancreas. In the early postsurgeon period there were no complications. After a month appears ---- state with pleural reaction, which was rehabilitated with anibiotics.Three months after the operative treatment there was no complications. Three months after the operative treatment an aortoarteriography (DSA ao the ----). The ---- is transitory with proper gauge and lumen. Periodical doppler-sonografske controls are being made. Following psychophysical development is normal even after 10 years.

1926. g. Sledeća uspešna zbrinjavanja su objavljena tek 1944 g. Dubinsky ,1948. g. Holzer dva slučaja, tako da je Richards Sagare<sup>2</sup> i sar. objavio da je do 1966. g. uspešno hirurški zbrinuto 12 povreda.

Učestalost povreda abdominalne aorte je veoma mala u odnosu na sve krvne sudove tela. Procenat učestalosti je različit u ratnim (oko 1%) i mirnodopskim (oko 5%) uslovima<sup>3</sup>.

Najčešći patoanatomski substrati kod povreda aorte je laceracija i kontuzija. Laceracije mogu biti od nekoliko milimetara do više centimetara. Pored aorte, penetrantne povrede mogu zahvatiti pojedine njene bočne grane i okolne organe. Kod udruženih povreda najčešće su povredeni tanko i debelo crevo, želudac, pankreas, slezina, jetra i bubrezi. Kod tupih povreda

aorte dolazi do laceracije intime sa njenim posavnućem ka lumenu uz formiranje subintimalnog hematoma što dovodi do tromboze sa distalnom okluzijom aorte.

### Prikaz slučaja

Dana 10. 3. 1987. g. oko 22,15 sati je primljena u hirurško odelenje povredena četrnaestogodišnja devojka Z.S. (rođena 1973), sa znacima teškog hemoragičnog soka. Petnaestak minuta pre prijema u bolnicu, povredena je pala na ulicu u besvesnom stanju nakon pucnjave iz vatrenog oružja u njenoj blizini.

Zbog sumnje da je pala od straha, najpre je prebačena kod neuropsihijatra gde je utvrđeno da ima sklopetarnu ranu na grudnom košu a odatle prevedena u hirurško odelenje na dalje zbrinjavanje. Istorija bolesti br. 03792/547.

Na prijemu bolesnica je u besvesnom stanju sa izrazito bledom kožom i vidljivim služokozama, filiformnim pulsom od 120 u min., i TA - 70/40 mmHg. Kliničkim pregledom nađena je rana na prednjoj strani grudnog koša, sa leve strane nešto ispod i lateralnije od bradavice leve dojke. Rana je kružnog oblika, neravnih ivica, prečnika oko 12 mm, sa okolnim nagnječnim prstenom i njen kanal ide naniže i nazad u grudnu duplju. Trbuš je malo napet i meteorističan sa difuznom osetljivošću. Odmah je uključena antišok terapija i intenzivna reanimacija uz biohemiju obradu i antitetanusnu zastitu. Preoperativno je dobila transfuziju krvi 350 ml njene krvne grupe ( „A“ Rh poz.) i još 3500 ml kristaloidea.

Radi utvrđivanja mesta lokacije projektila (metka) jer nije bilo izlazne rane, preoperativno je uradena nativna dijaskopija trbuha pokretnim rendgenom. Projektil je nađen uz levi bok kičmenog stuba ispod pripoja XII rebra.

Obzirom na put kretanja projektila uradena je leva torako-frenolaparatomija u cilju zbrinjavanja povredenih organa. Sve povrede su nastale dejstvom projektila iz vatrenog oružja, kalibra 7,65 mm, deformisan zbog odbijanja od tvrde podlage.

U grudnoj duplji su povredeni lingula i donji režanj levog plućnog krila u vidu krvnog podliva. Penetrantne rane su nađene na levoj kupoli diafragme i u trbušnoj duplji na levom režnju jetre i u predelu male krivine želuca. U retrope-

ritonealnom prostonu je nađena penetrantna rana na glavi pankreasa, bliže gornjoj ivici i laceracija na aorti. Laceracija na aorti se nalazi iznad renalnih arterija, više levo i ide naviše ka mesenterici superior, dužine 3 cm. U njenom gornjem delu, u samom zidu aorte, nalazi se projektil zakačen svojom kukicom od deformacije, i visi slobodno na mestu defekta.

U toku hirurskog zbrinjavanja, aorta je proksimalno klemovana subdijafragmalno. Oslobođen je povredeni suprarenalni segment aorte uz mobilizaciju pankreasa i ostalih okolnih organa. Uradena je i digitalna kompresija laceracije na aorti. Nakon klemovanja aorte i prestanka krvarenja i u njenog lumenu, uradena je ekstirpacija metka i eksploracija lumena. Aorta je suturirana produžnim savom ticon 4-0, a potom su zbrinuti ostali povredeni organi: pankreas, jetra, želudac, diafragmai.

Klemovanje aorte je trajalo 30 minuta. Dužina celog toka operativnog zbrinjavanja je bila 6 sati.

Za vreme operativnog zbrinjavanja i preoperativne pripreme zbog hipovolemije i anemije, reanimacijom je data ukupno 24590 ml tečnosti. (Tabela br. 1)

Tabela br. 1 Distribucija ukupno date količine tečnosti na pojedine derivate u preoperativnom periodu I za tok

Vrsta	Količina u ml			
	pre operacije	tok operacije	ukupno	%
Krv („A“ Rh +)	350	4140	4490	18,26
Plazma	/	600	600	2,45
Haemacel	1000	3000	4000	16,26
NaCl	1500	8500	10000	40,67
5% Dextrosa	/	2000	2000	8,13
Lactat	1000	500	1500	6,10
Hartman	/	2000	2000	8,13
<b>Ukupno</b>	<b>3850</b>	<b>20740</b>	<b>24590</b>	<b>100,00</b>

operacije

Od ukupno date količine tečnosti 4/5 čine rastvor Kristaloide dok preostala petina su puna krv i plazma. Od kristaloidnih rastvora najviše je korišćen fizioloski rastvor

(40,67 %) i hemacel (16,26 %), a ostatak čine 5 % Dextrosa, Lactat i Hartman.

Od početka pa do kraja operacije krv je permanentno davana iz časa u čas u količini od 4140 ml. Za to vreme, a i kasnije, nisu se javile nikakve komplikacije vezane za masivne transfuzije krvi. Ovo se odnosi na poremećaj faktora koagulacije, pojavu diseminovane intravaskularne

koagulacije (DIC) i druge hemoragijske sindrome. Takođe nije mogla da se sproveđe ni auto-transfuzija zbog povrede trbušnih organa sa sledstveno mogućom infekcijom, kao i dužeg kontakta krvi sa seroznom šupljinom.

U toku operativnog zbrinjavanja povređenih organa od 6 sati praćena je satna i celokupna diureza. Celokupna diureza za ovaj period je bmla 4700 ml.

Bolesnica je operisana u uslovima opšte anestezije sa endotrahealnom intubacijom pri čemu su korisćeni uobičajeni medikamenti i anestetični gasovi: ketalar, leptosukcin, pavulon, fentanyl, thalamonal, apaurin, kiseonik, azot, oksidul.

Intenzivna reanimacija sa antišok terapijom je nastavljena i prvih postoperativnih dana. Zbog izražene anemije i hipovolemije prvog postoperativnog dana dato je u razmacima još 1750 ml krvi i 600 ml plazme (tabela br. 2). Drugog postoperativnog dana dobila je samo kristaloide, a trećeg pored kristaloida data je još jedna boca krvi 290 ml i 200 ml plazme. U daljem postoperativnom lečenju nisu više davani krv i plazma.

Tabela br. 2 Reanimacija u postoperativnom toku sa diu-

Vrsta u ml.	Postoperativni dani					
	I	II	III	IV	V	VI
Krv („A“Rh+)	1750	/	/	290	/	/
Plazma	600	200	/	200	/	/
Kristaloidi	/	2500	2500	2000	2500	2500
Diureza	700	1550	1400	2000	1850	1400
Torakalni dren	330	270	/	/	/	/
Abdominalni dren	500	300	/	/	/	/

rezom i ostalim gubicima na drenove

U toku celog post operativnog toka, kliničkim i biohemiskim nalazima su proveravane funkcije svih povredenih organa. Biohemiske promene su praćene u krvi i više puta dnevno zbog težine povrede praćena gubitkom velikih količina krvi kao i

zbog njene nadohnade reanimacijom. Vrednosti glikemije, ureje, elektrolita (Na, K, Bikarbonati) su se kretale u normalnim granicama.

Prvog postoperativnog dana vrednosti krvne slike su se kretale za hemoglobin od 5,58 - 6,54 mmol/l, eritrociti od 2,96 - 3,62 mmol/l, leukociti od 16,6 - 16,8 mmol/l, a hematokrit 0,36 vol.%.

Celokupni proteini su bili jako sniženi 48 g/l u odnosu na normalnu vrednost (65 g/l). Ostali

biohemiski nalazi hepatogram, amilaze u serumu i urinu, su bili u granicama normalnih vrednosti.

U prevenciji od infekcije, prvih 10 postoperativnih dana tretirana je antibioticima Tolycar i Garamycin, a kasnije Penicillin i Amycacin. Takođe zbog povrede pankreasa preventivno su ordinirane ampule Trasilola za sedam dana.

U ranom a i kasnjem postoperativnom periodu nisu se javljali znaci renalne insuficijencije. Urađena je infuziona urografija kojom nisu nađene patoloske promene u urogenitalnom sistemu.

Diureza se kretala svakog dana od 1500 - 2000 ml.

Ehosonografski su takođe kontrolisane trbušni organi i aorta abdominalis. Nalaz na jetri, slezini, pankreasu i oba bubrega je ehotomografski uredan. Aorta abdominalis je odgovarajućeg kalibra bez drugih vidljivih promena.

Od komplikacija, javila se infekcija u kasnom postoperativnom periodu, u vidu pleuralne reakcije sa leve strane. Pojava pluralne reakcije nakon mesec dana suzbijena je antibioticima.

Tri meseca od operativnog lečenja urađena je aortografija - DSA aorte abdominalis i nalaz je uredan. Bolesnica je lečena bolnički ukupno 40 dana. Sada, 7 godina od ranjavanja iz vatrenog oružja, devojka se oseća dobro i živi normalnim životom.

## Diskusija

Penetrantne povrede abdominalne aorte najčešće su posledica dejstva iz vatrenog oružja. Kontuzije aorte su posledica dejstva tuge traume najčešće u saobraćajnim udesima, a mnogo ređe drugim mehanizmima. Lako se veoma retko dešavaju, jatrogene povrede abdominalne aorte se javljaju kod aortografija i hirurških zahvata u njenoj okolini.

Kliničku sliku laceracije aorte karakteriše težak hemoragican šok sa merljivim ili nemerljivim pritiskom, rana na abdomenu ili distalnim partijama grudnog koša, napet i osetljiv trbuš zbog intraperitonealnog krvarenja i povrede intraperitonealnih organa. Kod kontuzije aorte se javljaju znaci akutne aortene okluzije. Ne palpiraju se distalni pulsevi, hladni i bledi donji ekstremiteti sa motornom i senzitivnom paralizmom.

U cilju postavljanja dijagnoze kod stabilnih povreda može se uraditi radiološka obrada, nativna grafija ili skopija i aortoarteriografija. To omogućava određivanje puta kretanja projektila, lokaciju i mesto povredivanja krvnih sudova i ostalih organa. Kod veoma teških povreda radi se hitna laparatomija u cilju dijagnoze i definitivnog zbrinjavanja.

U definitivnom zbrinjavanju penetrantnih povreda abdominalne aorte koriste se metode šava na mestu laceracije, interpozicija grafta, bypass metode i dr. Koja će se metoda primeniti u datom trenutku zavisi od vrste, veličine i lokalizacije povrede kao i od opšteg stanja organizma.

Za uspeh u lečenju ovako teških povreda velikih krvnih sudova veoma je značajna vanbolnička pomoć. Na mestu povredivanja povredeni se mogu nalaziti u jednom od tri klinička stanja.

Prva grupa su sa merljivim pritiskom manji od 90 mmHg, još su u životu i sa zadovoljavajućim kardioplumonalnim radom. Drugu grupu čine povredeni bez merljivog pritiska, sa registriranim srčanim radom i pritiskom disanjem, dok treća grupa su slučajevi sa kardioplumunalnim zastojem gde je procenat smrtnosti najveći.

Početno preživaljavanje kod povreda aorte abdominalis je zavisno od lokalizacije povrede i veličine laceracije. Brzina transporta od momenta povredivanja pa do definitivnog zbrinjavanja je sledeći odlučujući momenat u zbrinjavanju povredenih sa rukturom aorte. To optimalno vreme je najviše od oko 15 min. U toku transporta se koriste specijalne pneumatske antišok pantalone (MAST). Prva grupa povredenih se odmah transportuje sa mesta povrede do hirurga, dok za drugu grupu se mora sprovesti reanimacija tečnostima zbog pretećeg kardioplumonalnog zastoja. Reanimacija se sprovodi i u toku transporta sve do definitivnog zbrinjavanja.

U bolničkim uslovima mere reanimacije imaju za cilj da se povredeni pripremi za operaciju pri čemu arterijski pritisak ne bi smeо ići do normalnih vrednosti da ne bi se izazvalo dodatno krvarenje potiskivanjem formiranog tromba na mestu laceracije. Od reakcije organizma povredenog na mere preanimacije zavisi sprovođenje diagnostičkih postupaka i operativno lečenje.

Za veoma teške slučajeve rezistentne mere reanimacije za uspostavljanje merljivog pritiska i kardioplumonalnog rada, indikovana je hitna leva torakotomija. Njen cilj je klemovanje torakalne aorte i direktna masaža srca za uspostavljanje koronarne i cerebralne cirkulacije. Procenat preživljavanja kod ovako povredenih je mali i iznosi 3-5 %.

U pojedinim slučajevima ako to bolnički uslovi dozvoljavaju, van operacione sale, može se uraditi hitna leva torakotomija kod povredenih sa cardiac arrestom ili moribundnih, radi temporerne okluzije aorte. Za ovakve povredene i u operacionoj sali postoji dilema da li ići na proksimalnu kontrolu aorte transceritonealnim ili transtorakalnim putem. I jedan i drugi postupak imaju pozitivne i negativne strane. Transtorakalna kontrola omogućuje bolju raspodelu krvi u vitalne organe uz sprečavanje daljeg gubitaka krvi čime se stvaraju bolje mogućnosti za laparatomiju. Postoje mišljenja da je ova kontrola i suvišna sa gubitkom u vremenu, te je treba primenjivati samo ako postoji udružena povreda grudnog koša i abdomena.

Za proksimalnu kontrolu aorte mogu se koristiti i drugi putevi i načini. Fogarty balon kateter se može plasirati transfemoralno ili u toku laparatomije na mestu laceracije na aorti. U ovu svrhu može se koristiti i Folyev kateter. Proksimalna kontrola se može sprovesti i digitalnom kompresijom i instrumentalnom supracelijonom kompresijom uz pomoć atraumatskih kompresora aorte po Connou i Ladgerwoodu.

Kod vidljivih ruptura aorte može se sprovesti lokalna digitalna kompresija na mestu laceracije pa čak i plasiranja prsu sam lumen aorte.

Kod povreda sa stabilnim krvnim pritiskom, proksimalna kontrola aorte pri lapratomiji može se uraditi transdijafragalni pristup torakalne aorte po Buxtonu ili Veithu.

Posle otvaranja trbuha i uradena proksimalne kontrole aorte, uklanja se krv iz trbušne duplje i utvrđuje fiesta laceracije na aorti. Kod povreda koje zahvataju samo trbušnu duplju, za suprarenalnu aortu se načešće koristi pristup medialne, mobilizacije želudca, pankreasa, slezine i descendentalnog kolona. Manje se koristi pristup kroz omentum minus i koren mezokolona, zbog preglednosti a i povećanog mortaliteta. Pojedini autori mobilišu i levi bubreg uz zavistnosti od povredivanja zidova aorte. Oslobada-

njem i prepariranjem aorte od okoline na mestu laceracije, postavljaju se proksimalno i distalno vaskularno kleme, a temporerna klema se skida. Veći broj laceracija mogu se hirurškom obradom spojiti u jednu oko obsežnijeg defekta zida aorte, izuzetno se rade termino terminalne anastomoze ili inter pozicija vaskularnog grafta. Nakon završenog šava rane ili anostomoza, pristupa se uobičajnom skidanju klema radi evakuacije vazduha i suzbijanja hipotenzije sa acozom.

Kod povreda lokalizovanih na infrarenalnoj aorti pristupa se kroz koren mezenterijuma tankog creva, ili medijalno mobilizacijom duodenuma i tankih creva pri čemu levi kolon ostaje bočno.

U koliko su istovremeno prisutne i povreda kolona i ileuma a zbog opasnosti zbog fektalne kontaminacije i infekcije, indikovana je ligatura aorte i uspostavljanje distalne vaskularizacije ekstra anatomske Bypass-om.

Od pojedinih metoda u zbrinjavanju penetrantnih povreda abdominalnih aorti, najuspešnija je sutura i najviše je primenjivana. U malom procentu slučajeva korišćene su proteze za koje je najveća opasnost od postojanja infekcije zbog povreda tankog i debelog creva.

Komplikacije kod povreda abdominalne aorte su zavisne od veličine i vrste povrede, kao i od povreda okolnih organa, načina i brzine zbrinjavanja. Kao i kod povreda ostalih krvnih sudova javljaju se tromboza, stenoza, infekcija, formiranje fistula, false aneurizme i dr. Zbog malog proja preživalih prečenje pojedinih komplikacija je svečeno na najmanju meru, a uspeh zbrinjavanja treba proveriti učinjenom aortografijom u postoperativnom periodu.

Lokalizacija povrede aorte veoma bitno utiče na mortalitet. Supra renalna aorta ima dva segmenta sa različitim procentom mortaliteta. Dijaphragmalni deo iznad truncus coeliacusa ima malu mortalitet, bog efekta tamponada okolnog tkiva. Drugi deo iznad ranalnih arterija do truncus coeliacusa ima visoki mortalitet do 70%, zbog mogućnosti krvarenja u bursu omentalis i dalje u trbušnu duplju. Infrarenalna aorta ima manji mortalitet oko 50%.

Povrede ovog dela aorte su često udružene sa povredama drugog organa.

Rezultate lečenja većeg broja povređenih sa

penetrantnim povredama supra renalnog dela aorte daje Mattox 1975. g. On iznosi seriju od 28 povređenih, od kojih je 16 umrlo u operacionoj sali ili van nje u prvih 24 sata sa procentom mortaliteta od 65%. I drugi autori iznose kod ovih povreda visoku stopu mortaliteta. Beal (1960) od 14. lečenih ima stopu mortaliteta od 71%, Drapanas (1970) od 12. lečenih 50% mortaliteta. Takođe treba pomenuti Allena sa sar. (1972) čija je stopa smrtnosti 70% kod 63. lečenih, i Lim sa sar. (1977) čija je stopa 63% od 33 povređenih.

Autor	Aorta	% smrtnosti
Beal (1960)	14	71
Drapanas (1970)	12	50
Allen (1972)	63	70
Lim (1974)	33	63
Mattox (1975)	28	65

Tabela br. 3 Rezultati lečenja - literarna serija

### Zaključak

Penetralne povrede aorte abdominalis, posebno njenog suprerenalnog dela, i ako su pravene velikim procentom smrtnosti na mestu povredivanja i velikim postoperativnim mortalitetom, mogu se uspešno zbrinjavati primenom niza kompleksnih hirurško-medicinskih postupaka počev od mesta povredivanja pa do definitivnog zbrinjavanja.

### Literatura

1. Parmley LF, Mattingly TW, Manion kWC. Penetrating Wounds of the Heart and Aorta. Circulation XII 1958; 953.
2. Richards AJ, Lamis PA, Rogers JT, Bradham GB. Laceration of Abdominal aorta and Study of intact Abdominal Wall as Tamponade. Ann Surg 1966; 164:321.
3. Rich NM, Spancer FC. Injuries of the abdominal aorta. In Vascular trauma. Rich NM, Spencer FC. Ed. 441, 456. WB Saunders comp, Philadelphia, 1978.
4. Myles AR, Yellin AE. Traumatic Injuries of the abdominal aorta.
5. Mattox KL, McCollum WB, Beal AC, Jordan kGL, De Bakey ME. Management of penetrating Injuries of the suprarenal aorta. J Trauma 1975; 15:808.
6. Stephenson HE, Lockhart CG. Treatment of the ruptured abdominal aorta. Surg Gynec Obst 1977; 144: 855.
7. Harnar TJ, Oreskovich MR, Copass MK, Heimbach DM, Herman CM, Carrko CJ. Role of emergency Thoracotomy in the Resuscitation of Moribund Trauma victims. Am J Surg 1981;142:96.
8. Buxton B, Rezul G, Cooley DA. Transdiaphragma-

## APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 1 - Broj 2-3

avgust-decembar/2002. - **31**

- tic Approach to the descending Thoracic aorta for proximal Cantrel during Surgery on the Abdominal Aorta. Cardiovase Diseases 1977; 4:290.
9. Veith FJ, Gupta S, Daly V. Techique for occluding the supraceliac aorta through the abdomen. Sur Gyn Obst 1980; 151:427.
10. Jurkovich GJ, Moore EE, Medina G. Autotransfusion in Trauma. Am J Surg 1984; 148:782.

11. Anožić S. Povrede aorte i velikih arterija. Naučna knjiga, Beograd, 1991.
12. Vollmar J. Arterial Injuries. In Reconstructive Surgery of the Arteries. Vollmar J. Ed. 85-110. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1980.

**NOVINE I STREMLJENJA U MEDICINI****NAPITCI U SPORTU****Sergej M. Ostojić<sup>1</sup>, Vladimir Jorga<sup>1,2</sup>, Dušan K. Mitrović<sup>1,3</sup>**<sup>1</sup> Katedra za medicinu sporta, Medicinski fakultet u Beogradu<sup>2</sup> Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet u Beogradu<sup>3</sup> Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet u Beogradu**SAŽETAK**

Rehidraciono-energetski napitci za sportiste su generalno dizajnirani sa ciljem da nadoknade tečnost i minerale izgubljene znojenjem kao i da obezbede energiju u obliku ugljenih hidrata. Sastav rehidraciono-energetskih napitaka nastao je kao rezultat brojnih studija u kojima su analizirani fiziološki i biohemiski arametri različitih napitaka: brzina želudačnog pražnjenja, apsorpcija u digestivnom traktu, regulatorni faktori balansa tečnosti, zamor i sam sportski nastup. Osnovne preporuke o unosu rehidraciono-energetskih sportskih napitaka odnose se na praćenje gubitaka znojenjem u različitim uslovima spoljašnje sredine merenjem telesne mase obavezno pre i posle treninga, nadoknađivanje gubitaka iz prethodnih mečeva ih treninga, unos pre sportske aktivnosti (optimalno 5 ml/kg), tokom sportske aktivnosti (svakih 10-15 min po 200-250 ml) i nakon sportske aktivnosti. Sportisti treba da piju što je moguće ukusnija i prijatnija pića a ne običnu vodu već napitke koji sadrže optimizovane soli i ugljene hidrate.

**KLJUČNE REČI:** sportski napitci, minerali, ugljeni hidrati, rehidracija, preporuke

**Rehidracisko-energetski sportski napitci: Teorija i praksa**

Rehidraciono-energetski napitci za sportiste su generalno dizajnirani sa ciljem da nadoknade tečnost i minerale izgubljene znojenjem kao i da obezbede energiju u obliku ugljenih hidrata. Sve tri supstance (voda, elektroliti, ugljeni hidrati) se gube/troše tokom bavljenja sportom. Porast intenziteta sportske aktivnosti zahteva sve veći stepen produkcije energije za koju su ugljeni hidrati najprihvatljiviji izvor. Međutim, kako intenzitet aktivnosti raste, produkuje se sve više metaboličke topote, znojenje se povećava i raste ekskrecija elektrolita. Dakle, što duže traje napor sve veću količinu vode, elektrolita i ugljenih hidrata je neophodno nadoknaditi.

*Adresa autora: dr sci. Sergej M. Ostojić,*

**SUMMARY**

Generally, sports drinks are designed in aim to compensate fluid and mineral sweat losses and to provide energy in the form of carbohydrates. Composition of sports drinks arises from several studies that analyzed physiological and biochemical parameters of different fluids: gastric emptying rate, intestinal absorption, volume regulating factors, fatigue, pattern of sports activity. Basic advice about intake of carbohydrate-electrolyte sports drinks relates with body loss measurement before and after exercise (training and competition), compensation of losses from previous matches and exercise bouts, prehydration (5 ml/kg optimally), intake during the exercise (200-250 ml every 10-15 min) and after the exercise. Athletes should not drink plain water but sports drinks, as tasteful as possible, with optimized carbohydrate-electrolyte content.

**Key words:** Sport drinks, minerals, carbohydrates, rehydration, recommendation

Kako odrediti količinu i sastav potrebnog rehidraciono-energetskog napitka kada je poznato da postoje velike individualne razlike u brzini znojenja, sadržaju elektrolita u znoju, stepenu utilizacije ugljenih hidrata? Osim toga, ove razlike mogu biti i potencirane različitim klimatoločkim faktorima. Kao rezultat svega toga, veoma je teško napraviti rehidracioni rastvor koji precizno kompenzuje gubitke za svakog pojedinca ponaosob. Rehidraciono-energetski napitci su napravljeni tako da pokrivaju potrebe većeg dela sportske populacije, pod različitim okolnostima. Svi proizvođači sportskih napitaka moraju da naprave ovaj kompromis. Dakle, sastav rehidraciono-energetskih napitaka nastao je kao rezultat brojnih studija u kojima su analizirani sledeći fiziološki i biohemiski parametri: brzina želudačnog pražnjenja, apsorpcija u digestivnom traktu, regulatorni faktori balansa

tečnosti, zamor i sam sportski nastup. Skorašnja istraživanja uglavnom se slažu da dodavanje malih do srednjih količina ugljenih hidrata i elektrolita u sportske napitke ne smanjuju brzinu želudačnog pratrjenja i apsorpcije u poređenju sa običnom vodom. Zajednički transport glukoze i natrijuma kroz crevnu membranu je veoma brz i stimuliše apsorpciju vode (posledica osmotske aktivnosti ovih napitaka). Dodatak drugih elektrolita u malim količinama koje odgovaraju gubicima znojenjem, takođe ne utiče na želudačno pražnjenje niti na apsorpciju. Ugljeni hidrati doprinose održavanju vrednosti glukoze u krvi i štednji endogenih rezervi energije - posledica toga jeste odlaganje osećaja zamora i poboljšanje parametara samog sportskog nastupa. Uvežbala se i baza konkretnih informacija o tome da različite vrste ugljenih hidrata u količini od 30-80 g/1, i natrijuma u količini od 400-1100 mg/1, izazivaju visok nivo želudačnog pražnjenja i apsorpcije u intestinumu. Maksimalna brzina apsorpcije tečnosti je preduslov u situacijama kada količina tečnosti koja se unosi prevazilazi kvantitet koji se može apsorbovati (masivni gubici tečnosti). U svakom slučaju, unos tečnosti tokom umerene sportske aktivnosti ne prelazi 800 mUh kod atletičara, tj. 1000 mUh kod biciklista što je mnogo manje od količine koja se maksimalno može apsorbovati. Za nijansu koncentrovaniji napitci (do 100 g/1 ugljenih hidrata) neznatno redukuju ukupnu apsorpciju tečnosti ali poboljšavaju raspoloživost ugljenih hidrata. U slučaju unosa količina manjih od maksimalne, ovi napitci se ne razlikuju od vode ili od razređenih napitaka u efektima na homeostazu tečnosti. Napokon, napitci sa veštački dodatim ukusom su omiljeniji kod sportista od obične vode i unose se u većim zapreminama.

Opšti vodič za rehidracione rastvore (Tabela 1) ističe da optimalan napitak ne bi trebao da bude izrazito hipertoničan (manje od 500 mosmol/l, optimalno oko 300 mosmol/l). Hipertonični rastvori redukuju ukupnu apsorpciju tečnosti indukovanjem sekrecije tečnosti u crevu (uspostavlja se izotonitnost sa krvljom) i takođe, mogu smanjiti brzinu želudačnog pratrjenja. Ta činjenica može limitirati količinu unesene tečnosti. Osim toga, tip ugljenih hidrata utiče na osmolalnost tečnosti. Količina rastvorenih monosaharida mora biti manja od polisaharida i disaharida koji ne daju veliku osmolalnost.

Tabela 1. Opšti vodič za rehidraciono-energetske napitke u sportu

OBAVEZNO	* ugljeni hidrati 30 -100 g/l <sup>a</sup> * natrijum max 1100 mg/l * osmolalnost - 300 mosmol/l (<500 mosmol/l <sup>b</sup> )
OPCIONALNO	* hloridi max. 1500 mg/l * kalijum max. 225 mg/l * magnezijum max. 110 mg/l * kalcijum max. 225 mg/l
Oblici ugljenih hidrata	* fnxktoza <sup>c</sup> 35 g/l * glukoza 55 g/l * sukroza 100 g/l * maltoza 100 g/l * maltodekstrini 100 g/l * rastvorljivi skrob 100 g/l

<sup>a</sup> Apsorpcija vode je maksimalna sa približno 30 gll ugljenih hidrata; to je istovremeno minimalna količina dovoljna da izazove merljiv efekat na energetski metabolizam. Gornji nivo od 100 gll ugljenih hidrata je tačka iznad koje brzina želudačnog pražnjenja i rasploloživost tečnosti opada. Takođe, osmotsko punjenje koncentrovanih napitaka dalje redukuje ukupnu apsorpciju tečnosti. U takvim slučajevima, koncentrovaniji napitak ne bi se više smatrao rehidraciono-energetskim već tzv. punjačem energije.

<sup>b</sup> Ukupna apsorpcija vode u crevu posle želudačnog pražnjenja determinisana je apsorpcijom supstrata (koji vuče vodu) i osmotskim gradijentom. Porast u koncentraciji ugljenih hidrata u napitku, dovodi do veće apsorpcije napitka. Porast u osmotskom punjenju pojačava sekreciju tečnosti u crevu. Dakle, ukupna crevna apsorpcija zavisi od dva različita vodena tlaksa (apsorpcija-sekrecija). Hiperosmolalnost će kontrabalanisirati prednosti apsorpcije vode uz pomoć supstrata. Osmolalnosti veće od 500 mosmol/l trebalo bi izbegavati.

<sup>c</sup> Fruktoza kao jedini izvor ugljenih hidrata može izazvati gastrointestinalne smetnje pri koncentracijama većim od 35 gfl - to nije slučaj kada se kombinuje sa drugim oblicima ugljenih hidrata

Da bi se donela pravilna odluka o količini i sekvenci unosa tečnosti tokom bavljenja sportom, mora se sa velikom pažnjom izvršiti analiza rizika i koristi njihove upotrebe (Tabela 2). Bez sumnje, najozbiljnija posledica neadekvatne nadoknade tečnosti i dehidratacije je hipertermija koja može dati dijapazon kliničkih stanja: topotnu iscrpljenost, topotne grčeve i topotni udar a ne retko i smrt kao krajnji ishod.

Tabela 2. Korisni efekti i rizici unosa rehidraciono-energetskih napitaka u sportu

KORISNI EFEKTI	* redukovan kardiovaskularni stres * smanjenje hepertermije * unapređenje same aktivnosti
RIZICI	* gastrointestinalne smetnje (diskomfor) * smanjenje brzine kao posledica unošenja velikih zapremina tečnosti tokom aktivnosti

Glavni razlog unošenja ugljenih hidrata tokom napomog bavljenja sportom, naročito onih koji traju duže od 1 h, jeste održavanje dovoljnih koncentracija glukoze u krvi da bi se izdržala velika brzina produkovanja energije iz glukoze i depoa glikogena u muskulaturi tokom aktivnosti, što omogućava takmičarima da se duže bave i trče brže na kraju aktivnosti. Veliki broj istraživanja je demonstrirao unapredjenje sportskog nastupa zahvaljujući unosu ugljenih hidrata tokom svakog sata aktivnosti. Međutim, velike zapremine tečnosti će bez svake sumnje izazvati gastrointestinalne smetnje kod mnogih sportista. Kod onih sportova kod kojih predominira trčanje, to je verovatno determinišući faktor nastupa: koristi unosa velikih zapremina tečnosti su ponekad manji od smetnji koje izazivaju. Shodno tome, mnogi maratonci dozvoljavaju sebi da postanu dehidratisani do određenog stepena, jer znaju da njihov želudac ne može da toleriše velike zapremine tečnosti, neophodne da se nadoknade ukupni gubici znojem (i urinom). U globalu, većina atletičara piće oko 500 mUh, a ako znamo da je prosečna brzina znojenja oko 1000 - 1500 ml/h, vidi se da je veliki broj njih u izvesnom stepenu dehidriran; stopa dehidracije može biti i veća pri takmičenjima u topлом ambijentu. Nažalost, unos velikih količina tečnosti košta trkača nekoliko dodatnih sekundi dok uzima napitak i piće ga uskladujući disanje. Osim toga, nastali gastrointestinalne distres tera takmičara da trči manjom brzinom sve dok nelagodnost prođe. Svaki taktičar mora sebi da odgovori na pitanje da li će vreme izgubljeno na unošenje velikih zapremina tečnosti za rehidrataciju biti kompenzovano fiziočkim benefitima koji taj unos proizvodi kako se takmičenje bliži kraju. Bilo kako bilo, ako je osnovni cilj sigurnost, što znači minimizirati rizik od hipertermije, brzina unosa tečnosti koja odgovara brzini njenog gubitka znojenjem najbolje će ga postići. Eksperimentima izvodenim u prošlosti naddno je da unos tečnosti tokom produženih aktivnosti niskog intenziteta (npr. trening opuštanja, oporavak, rekreacija i sl.) održava normalnom telesnu temperaturu i popravlja rezultate same aktivnosti. Unos tečnosti koji odgovara brzini njenog gubitka (znojenjem i urinom) je daleko efektivniji od dobrovoljnog unosa - optimalna brzina nadoknade tečnosti koje sprečava i umanjuje rizik od hipertermije, trebalo bi da odgovara brzini koja je najsličnija brzini znojenja.

## Kardiovaskularne i termoregulatorne koristi unosa rehidraciono-energetskih napitaka

Različiti programi nadoknade tečnosti tokom bavljenja sportom visokog intenziteta i njihov uticaj na kardiovaskularnu homeostazu po-ređeni su u mnogim studijama. U studiji Mountain i Coyle, koja predstavlja reprezentativni primer, u četiri različite grupe posmatrani su biciklisti u uslovima toplog ambijenta (33C, 50% relativne vlatnosti vazduha) na 62-67% VO<sub>2</sub> max (najveći dostignuti i održavani intenzitet aktivnosti tokom 2 h bez uzimanja tečnosti). Tokom 2 h aktivnosti biciklisti su unosili malu - 300 ml/h, srednju - 700 mUh, veliku - 1200 mVh zapreminu tečnosti (6% ugljenih hidrata i mala koncentracija elektrolita) i uopšte nisu unosili tluid. Ove zapremine tečnosti su nadoknadivale 0, 20, 50 ili 80% gubitaka znojenjem. Ovakav protokol rezultirao je u različitim nivoima dehidratacije: 4, 3, 2 i 1% gubitka telesne mase. Stepen porasta unutrašnje temperatu-re, frekvencije srca i subjektivnog osećaja napora rastao je sa porastom % dehidratacije. Stepen dehidratacije koji se pojavio posle 2 h je bio glavni faktor koji je udružen sa hipertermijom i kardiovaskularnim stresom. Primećuje se da su porast unutrašnje temperature, sekvencije srca i pad u udarnom volumenu posmatrani posle 2 h aktivnosti obmuto proporcionalni brzini unosa tečnosti i direktno povezani sa stepenom subjektivne dehidratacije. Gubitak 1 l znoja je izazvao porast frekvence srca za 8 otkucaja/min, pad udarnog volumena za 1 l/min i porast unutrašnje temperature za 0,3 °C. Zaključak je da ne postoji prihvatljiv stepen dehidratacije koji se može tolerisati pre oštećenja kardiovaskularnih i termoregulatornih mehanizama homeostaze. Piti 1200 ml/h je bolje od 700 ml/h, koje je opet bolje od 300 ml/h, a to je bolje nego uopšte ne piti tečnost tokom aktivnosti. Iako u ovoj studiji nije direktno merena sama aktivnost, nekolicina ispitanika je jedva bila u stanju da kompletira 2 h program bez unošenja tečnosti. Unošenje progresivno većih količina tečnosti redukovalo je subjektivno osećanje iscrpljenosti. Ispitanici koji ne unose tečnost, posle 2 h ocenjuju napor kao veoma težak, a sa težak oni koji unose 300 ml/h (takmičari često unose oko 300 ml/h tečnosti što im daje lažni osećaj sigurnosti i redukuje subjektivno osećanje zamora). U gru-

pi onih koji unose 700 tj. 1200 ml/h tečnosti nije bilo ni jednog ispitanika koji napor ocenjuje kao težak. Ovaj podatak je indirektna informacija o sposobnostima za bavljenje sportom posle 2 h napora sa različitim režimima nadoknade tečnosti. Takođe, nijedan od ispitanika nije se žalio na gastrointestinalni diskomfor ili na problem pijenja 1200 ml/h. Zaključak je da se ova brzina unosa tečnosti dobro toleriše i da je optimalna za rehidraciju u bicikлизму. Dakle, zaključujemo da je osnovna prednost optimalne nadoknade tečnosti tokom bavljenja sportom, održavanje minutnog volumena i omogućavanje porasta krvnog protoka kroz kožu radi odnošenja topote tј. prevencija preteranog akumuliranja topote u organizmu. Unos rehidraciono-energetskih napitaka prevenira gubitak vode iz krvne plazme, ali u sportovima izdžljivosti, održavanje zapremine plazme ne povećava samo po sebi protok krvi kroz kožu (koji smanjuje unutrašnju temperaturu). Verovatnije je da nadoknada tečnosti prevenira opadanje protoka krvi kroz kožu sprečavanjem dehidratacijom-indukovanih poremećaja u neuralnoj kontroli krvnog protoka kože, sprečavanjem pada arterijskog pritiska i/ili minimiziranjem dehidratacijom/sportom izazvanih porasta u krvi kateholamina, natrijuma, i drugih osmotski aktivnih čestica.

### Korisni efekti unosa rehidraciono-energetskih napitaka u smislu samog sportskog nastupa

Za razliku od obilnog znanja o doprinosu koje ima unos sporstkih napitaka na bavljenje sportom u laboratorijskim uslovima, zanemarljiv je broj studija koje proučavaju kvalitativne i kvantitativne koristi rehidraciono-energetskih napitaka u stvarnim situacijama i takmičenjima. Jedan od parametara koji se meri tokom takvih terenskih studija je vreme potrebno za obavljanje zadate aktivnosti. U studiji Tzintzasa' utvrđeno je da je ono kraće kada sportisti unose veće količine rehidraciono-energetskih napitaka (biciklisti, 1 h, 80% VO<sub>2</sub> max). Unos napitaka jasno popravlja parametre sportske aktivnosti u sportovima koji traju duže od 90 min i u kojima je zamor udružen sa smanjenjem telesnih (mišićnih) depoa ugljenih hidrata-glikogena, ali je mnogo manje podataka o uticaju koji ovi napitci imaju na sportove koji kraće traju a koji su da-

leko češći. Takođe, treba reći da su unapredujući efekti ugljenih hidrata i rehidracionih napitaka aditivni.

### Različiti uslovi ambijenta i „Taiming“ unosa

Već je pomenuto da intenzitet aktivnosti i uslovi spoljašnje sredine determinišu stepen u kojem će dehidratacija razviti hipertermiju tokom sporta i stepen u kome rehidracija sprečava hipertermiju. Kada sportista trenira/takmiči se umerenim intenzitetom od 60-70% VO<sub>2</sub> max u uslovima toplog ambijenta (20-35°C sa 50% relativne vlažnosti vazduha), topota se oslobođa primarno evaporacijom. Ovo oslobođanje topote je poremećeno dehidracijom koja smanjuje i protok krvi kroz kožu i brzinu znojenja. U ovim uslovima ambijenta, % gubitka telesne mase dehidracijom izaziva porast unutrašnje temperature za oko 0,15-0,30 C. Tokom aktivnosti u svetom ambijentu (10 C) dehidratacija izaziva manji stepen hipertermije jer je konvekcija topote daleko veća i ona kompenzuje smanjeni protok krvi kroz kožu i smanjenu evaporaciju. Unutrašnja temperatura je balans između producije i oslobođanja topote i, rehidracija ima svoja ograničenja ako je ovaj balans poremećen. Na primer, u veoma topлом i vlažnom ambijentu, u kojem je oslobođanje topote konvekcijom i evaporacijom minimatno, uzimanje sportskih napitaka će smanjiti rizik od kardiovaskularnog stresa i može poboljšati sportski nastup. Veliki broj istraživanja ispitivao je značaj vremena unosa rehidraciono-energetskih napitaka u sportu i u tom smislu postoji spektar različitih i neusaglašenih rezulrata. Neke studije su pokazale da uzimanje napitaka tokom čitave aktivnosti, popravlja parametre same aktivnosti što se ne događa kada se napitci unose samo u poznim fazama bavljenja sportom. Međutim smatra se da je tajming uzimanja sekundaran, a zapremina primaran faktor rehidracije. Sportisti koji su uzimali rehidraciono-energetske napitke u različitim vremenskim intervalima (0, 40, 80 min i sve vreme) razvijali su jednak stepen dehidracije i nisu se međusobno razlikovali po bilo kojem od termoregulatornih i kardiovaskularnih parametara.

## Specifičnosti unosa rehidraciono-energetskih napitaka u ekipnim sportovima

Nastup u ekipnim sportovima je determinisan odnosom između fizičke spreme i mentalnih sposobnosti. U jednom trenutku takmičar treba da brzo dođe do lopte/mesta dešavanja, izvede manevre koji uključuju snagu i izvede aktivnosti koje angažuju kognitivne funkcije i finu motom kontrolu. Različite strategije ishrane bi mogle i trebale da spoje ove fizičke i mentalne komponente nastupa u jednu celinu. Ustanove koje se bave sportskom naukom i ishranom u sportu objavjuju svoje kriterijume ili preporuke o unosu tečnosti i ugljenih hidrata tokom bavljenja sportom. Uobičajeno, ovi tzv. vodiči se bave sportovima koji uključuju produženo kontinuirano bavljenje, kao što su atletika ili biciklizam, i bazirani su na istrivanjima obavljenim u ovim granama sporta. Preporuke ove vrste nisu najjasnije kada se radi o titnskim sportovima - potrebe u tečnosti i ugljenim hidratima se razlikuju od onih u pojedinačnim sportovima u nekoliko vidova. Niže su navedene neke od jedinstvenih karakteristika ekipnih sportova povezanih sa balansom tečnosti:

- \* Opterećenje uključuje intermitentni visoko-intenzivni napor isprekidan aktivnostima niskog nivoa aktivnosti i odmora
- \* Karakteristike sporta i opterećenje variraju između igrača, pozicija u timu i različitih stilova igre
- \* Svaki pojedinačni meč predstavlja jedinstvenu situaciju: ne postoji standardno opterećenje čak ni za istog igrača
- \* Neki sportovi se često odigravaju u spoljašnjoj sredini na terenu gde su uslovi temperature, vlažnosti i vazdučnog pritiska suštinski razlikuju od uslova u unutrašnjoj sredini
- \* Takmičari nose opremu i obuću zbog zaštite, reklame i tradicije radije nego zbog pravilnog toplotnog transfera sa spoljašnjom sredinom
- \* Mečevi odigrani u kratkom vremenskom periodu tokom turnira mogu dovesti do hronične dehidratacije usled neadekvatnog opravka
- \* Postoji tradicija ignorisanja unosa tečnosti od strane „grubljih“ igrača u nekim sportovima (fudbal, ragbi, ...)

\* Mogućnosti za uzimanje tečnosti su isprekidane (zvanične pauze tokom setova, poluvremena i sl. i nezvanične - zamene, tajmauti i reklamne pauze)

\* U nekim sportovima postoje pravila koja sprečavaju sportiste da uzimaju tečnost tokom utakmice.

Osnovne preporuke o unosu rehidraciono-energetskih sportskih napitaka u ekipnim ali i ostalim sportovima, bazirane su na dosadašnjim laboratorijskim istraživanjima, pre nego na objektivno skromnim dokazima terenskih studija i sastoje se u sledećem:

1. U terenskim okolnostima, praćenje faktora koji mogu izazvati nakupljanje toplote tokom treninga ili takmičenja: doba dana, dužina meča, uslovi u zatvorenim objektima i pogodnost sportske i zaštitne opreme.
2. Praćenje gubitaka znojenjem u različitim uslovima spoljašnje sredine merenjem telesne mase obavezno pre i posle treninga. Korišćenje podataka služilo bi u identifikaciji pojedinaca pod rizikom dehidratacije i planiranja uzimanja tečnosti celog tima.
3. Prehidracija - igrači moraju započeti svaki meč/trening pravilno i potpuno hidrirani.
4. Gubici tečnosti iz prethodnih mečeva ili treninga moraju biti popunjeni. Takođe je korisno piti neposredno pre meča. Igrači mogu naučiti da tolerišu do 5 ml/kg tokom zagrevanja.
- S. Ispitati mogućnosti i prilike za uzimanje tečnosti tokom meča - trebale bi biti optimizovane. Idealno, sportisti bi trebalo da uzimaju tečnost svakih 10 - 15 minuta u količini od 200-250 ml. Ako pravila igre sprečavaju ovakav raspored, igrači bi trebalo da pronađu načine izvan pravila.
6. Uticaj ukusa - igrači piju što je moguće ukusnija i priyatnija pića a ne običnu vodu. Videli smo da sportski napitci imaju ekstra prednost: obezbeđuju energiju u situacijama kada su jetrini i mišićni depoi glikogena gotovo ispraznjeni.
7. Rehidracija posle meča je važan deo oporavka. Koristiti napitke koji sadrže optimizovane soli i ugljene hidrate. Izbegavati ekscesivno uzimanje alkohola i kofeiniziranih napitaka kao i pića obogaćenih ugljen-dioksidom.

8. Sportisti treba da uvežbavaju ovakve strategije tokom treninga radi uspešne i za njih veoma korisne implementacije u toku samog takmičenja.

### Literatura

1. Bergstrom J, Hermansen L, Hultman E, Saltin B. Diet, muscle glycogen and physical performance. *Acta Physiologica Scandinavica* 1967; 71:140-150.
2. Coyle EF, Hagberg JM, Hurley BF, Martin WH, Ehsani AA, Holloszy JO. Carbohydrate feeding during prolonged strenuous exercise can delay fatigue. *Journal of Applied Physiology* 1983; 55: 230-235.
3. Kirkendall DT, Foster C, Dean JA, Grogan J, Thompson NN. Effects of glucose polymer supplementation on performance of soccer players. In Reilly T, Less A, Davies K and Murphy WJ, editors. *Science and Football*. London: E & FN Spon. 1988; 33-41.
4. Leatt PB, Jacobs I. Effect of glucose polymer ingestion on glycogen depletion during a soccer match. *Canadian Journal of Sport Sciences* 1989; 14:112-116.
5. Tzintzas O-K, Williams C, Wilson W, Burrin, J. Influence of carbohydrate supplementation early in exercise on endurance running capacity. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1996; 28:1373-1379.
6. Sugiura K, Kobayashi K. Effect of carbohydrate ingestion on sprint performance following continuous and intermittent exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1998; 30:1624-1630.
7. Coyle EF, Coggan AR, Hemmert MK, Ivy JL. Muscle glycogen utilization during prolonged strenuous exercise when fed carbohydrate. *Journal of Applied Physiology* 1986; 61:165-172.
8. Coggan A, Coyle E. Metabolism and performance following carbohydrate ingestion late in exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1989; 21:59-65.
9. Wells CL, Schrader TA, Stem JR, Krahenbuhl GS. Physiological responses to a 20-mile run under three fluid replacement treatments. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1985; 17:364-369.
10. Hargreeves M, Dillo P, Angus D, Febbraio M. Effect of fluid ingestion on muscle metabolism during prolonged exercise. *Journal of Applied Physiology* 1996; 80:363-366.
11. Quanz G. Effect of an intermittent carbohydrate intake on performance during a soccer match-play - a simulation study using treadmill exercise. *Insider* 1999; 7:7-12.
12. Armstrong L, Costill D, Fink W. Influence of diuretic induced dehydration on competitive running performance. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 1985; 17:456-461.
13. Gopinathan PM, Pichan G, Shartna VM. Role of dehydration in heat stress-induced variations in mental performance. *Archives of Environmental Health* 1988; 43: 15-17.
14. Hamilton MT, Gonzales-Alonso J, Montain J, Coyle EF. Fluid replacement and glucose infusion during exercise prevent cardiovascular drift. *Journal of Applied Physiology* 1991; 71: 871-877.
15. Montain S, Coyle E. Influence of graded dehydration on hyperthermia and cardiovascular drift during exercise. *Journal of Applied Physiology* 1992; 73:1340-1350.
16. Wong SH, Williams C, Simpson M, Ogaki T. Influence of fluid intake pattern on shortterm recovery from prolonged, submaximal running and subsequent exercise capacity. *Journal of Sports Sciences* 1998; 16:143-152.
17. Shepard RJ, Leatt P. Carbohydrate and fluid needs of the soccer player. *Sports Medicine* 1987; 4:164-176.
18. Ostojib SM. Specifičnosti i uticaj rehidracijsko-energetskih napitaka u procesu treninga i oporavka sportista (magistarska teza). Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2000.

# KOMPJUTERIZOVANA TOMOGRAFIJA

Dr Tomislav Jovanović

Medicinski fakultet Priština - Kosovska Mitrovica

## SAŽETAK

Izneti su osnovni istoriski podaci razvoja kompjuterizovane tomografije, kao radiološke dijagnostičke metode. KT se temelji na aksijalnim preseцима organa usko kolinisanim snopom X-zračenja, merenjem apsorbovanih vrednosti putem detektora i rekonstrukcijom slike korišćenjem matrice. Osnovni delovi KT aparata su: gentry, krevet, visokonaponski generator, radna i kompjuterska konzola, sistem za prenošenje slike na film. Na dobijenoj KT slici mogu se meriti denzimetrijske vrednosti tkiva, promena može biti izodenzna, hipodenzna i hiperdenzna. Intravenska aplikacija kontrastnih sredstava omogućava kvalitetniji prikaz promena povećanjem denziteta tkiva, kontrastna sredstva se mogu aplikovati i intrakanalikularno. Primena KT pregleda je indikovana kod patoloških promena endokranijuma, viscerarnog kranijuma, kičmenog stuba, toraksa, abdomena, karlice i koštano-zglobnog sistema. U tekstu se ukazuje na rizike od dejstva joničnog zračenja i mere zaštite.

**Ključne reči:** Kompjuterizovana tomografija, indikacije, kontrastna sredstva, zaštita.

## Uvod

Savremena radiologija u efikasnom dijagnostičkom postupku pored konvencionalnih rendgenskih metoda, angiografije i ultrazvuka podrazumeva i upotrebu kompjuterizovane tomografije (KT). Kompjuterizovana tomografija, u praktičnoj upotrebni oko 30 godina, nije više privilegija velikih zdravstvenih institucija već je postala dostupna pacijentima i lekarima manjih ustanova. KT je postala nezaobilazna metoda u dijagnostici, a veoma često i definitivna, mnogih oboljenja čime je povećana dijagnostička i terapska efikasnost. Mogućnost korišćenja KT na nivou Opštih bolnica (u bližem i daljem okruženju: Pirot, Ćuprija, Kruševac, Bor, Zaječar) nameće potrebu upoznavanja šireg kruga lekara sa osnovnim tehničkim osobinama KT aparature, indikacijama i kontraindikacijama za KT preglede, dijagnostičkim mogućnostima i

## SUMMARY

Here are the elementary historic data about computed tomography as radiological diagnostic method. CT is based on axial section of organs which are tightly located by a pencil of X-rays, measuring of the absorbed values by a detector and by the reconstruction of picture using a matrix. The elementary parts of the CT instrument are: gentry, bed, high-voltage generator, working and computing console, system for transmitting the picture to the film. Densimetric values of tissue can be measured on CT picture. Changes can be isodense, hypodense, hyperdense. Intravenous application of contrast medium enables better quality of the display of the changes by the enlargement of the density of the tissues. Contrast medium can be applied through the channels as well. Application of the CT examination is indicated by pathological changes of endocranum, visceral cranium, spine, thorax, abdomen, pelvis and skeleton and joint system. There are some risk from ionisation and protective measures in this text.

**Key words:** Computed tomography, indication, contrast medium, protection.

ograničenjima, rizicima i neželjenim posledicama same dijagnostičke procedure kao i ekonomskim aspektima pregleda.

## Istorijat razvoja KT

Istorijski razvoj principa kompjuterizovane tomografije vezan je za ime A.M. Cormack-a koji je 1963. godine počeo istraživanja usmerena na merenje intenziteta snopa rendgenskih zrakova posle prolaska kroz određenu materiju. Za merenje intenziteta zračenja korišćen je Gajger-Milerov brojač. U istraživačkim laboratorijama firme EMI (proizvodnja muzičkih instrumenata i gramofonskih ploča) 1967. godine inžinjer Godfrey N. Hounsfield počinje istraživanje usmereno na proučavanje dobijanja rendgenske slike u transverzalnim preseцима i obradi dobijenih podataka u računaru i njihovom vizuelizacijom na monitoru. Napori su urodili plodom i oktobra 1971 godine u Atkinson-Morley bolnici u Londonu instaliran je prvi KT sistem. Prvom

EMI skeneru bilo je potrebno 6 minuta za skeniranje i 20 minuta za rekonstrukciju jedne slike. Ovaj KT sistem je predstavljen javnosti aprila 1972 godine na kongresu Britanskog Radiološkog Instituta. Prvi aparat je konstrusana samo za skeniranje glave, da bi u drugoj polovini 1974. godine Ohio Nuclear Company razvila skener (DELTA) sposoban za skeniranje celog tela. U sljedeće dve godine još nekoliko kompanija počinje proizvodnju skenera, da bi se već 1977/78. pojavilo više od deset proizvođača širom sveta. U SAD prvi EMI skener je instaliran 1973. godine, a u Francuskoj 1975. godine. Prema dostupnim podacima prvi skener u Srbiji instaliran je 1974. godine na Neurohirurškoj klinici u Beogradu, 1978. godine na Institutu za Radiologiju u Novom Sadu. VMA dobija skener krajem sedamdesetih godine 20-tog veka. Na jugu Srbije prvi skener počinje sa radom u Nišu na Institutu za radiologiju sredinom 1983. godine. U Leskovackoj bolnici skener počinje sa radom oktobra 1995. godine, a u Pirotu krajem 2000. godine.

Za dostignuća u oblasti otkrića principa funkcionalnosti i konstrukcije kompjutirizovane tomografije A.M. Cormack i G.N. Hounsfield dobijaju 1979. godine Nobelovu nagradu.

### Tehničke osnove KT

Fizički principi funkcionisanja KT. Konvencionalni rendgengram (rendgengrafija) je sumarni dvodimenzionalni prikaz struktura организма kroz koje prolazi snop X-zrakova. Na ovakovom prikazu dolazi do interponiranja različitih intenziteta senki i razvjetljenja, što u značajnoj meri otežava interpretaciju i tumačenje nalaza. Kompjuterizovana tomografija se zasniva na pravljenju transverzalnih (aksijalnih) preseka dela tela, prolaskom snopa X-zrakova kroz pregledani deo tela i merenju stepena apsorpcije X-zrakova detektorima. Kao krajnji produkt KT pregleda dobija se slika preseka određenog dela tela na monitoru. Usko kolinisani snop X-zrakova debljine 1-10 mm po izlasku iz rendgenske cevi ima izgled lepeze "seće" pregledani deo tela rotirajući oko uzdužne osovine gradeći sa njom ugao od 90 stepena. Ovakav odnos snopa X-zrakova i uzdužne osovine, tela omogućava da se svaka tačka preseka izloži dejstvu zračenja u punom krugu. Apsorpcija X-zrakova u svakoj tački preseka je različita. Po izlasku iz tela intenzitet zračnog snopa meri se detektori-

ma gde se energija X-zračenja pretvara u električne impulse. Dobijeni impulsi se veoma složenim postupcima rekonstruišu u sliku vidljivu na ekranu monitora. U svojoj prirodi KT je rendgenska metoda jer ima izvor X-zračenja uz korištenje kompjuterske tehnologije u procesu dobijanja slike.

Osnovni delovi KT aparature. Kompjuterizovani tomograf ima sledeće delove: gentri, sto (krevet) za pacijenta, visokonaponski generator i komandnu konzolu. Zavisno od proizvođača i modela dizajn navedenih delova je različit. Uz KT aparaturu obavezno ide i neki sistem za registraciju slike na film.

Gentri je deo KT aparata u kome se nalazi rendgenska cev i detektori, a sprega cev-detektori rotiraju oko pacijenta. Rendgenska cev je posebno konstrusana za KT i radi u režimu tvrdog zračenja (130-150 kV i 30-400 mA). Detektori su gasni, kristalni ili porcelanski, ima ih zavisno od aparata 300-1000 (slike 1 i 2)

Sto (krevet) za pacijenta, na njemu leži pacijent za vreme pregleda, čime je omogućeno pravilno pozicioniranje i centriranje. Odelenim tehničkim rešenjima omogućeno je programirano uvlačenje ili izvlačenje iz gentrija.

U visokonaponskom generatoru se generiše struja visokog napona (130-150 kV), konstruktivno su rešeni kao visokofrekventni generatori.

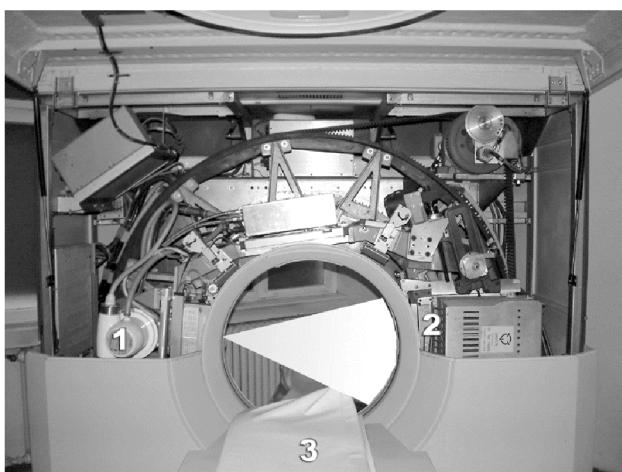
Komandna (radna) konzola ima niz komandi za upravljanje procesom rada i pregledom. U njoj ili posebno (kompjuterska konzola) su dva kompjuterska sistema od kojih jedan upravlja funkcijom skenera, a drugi služi za obradu slike, njenu rekonstrukciju i razna merenja.

Neizostavni deo KT instalacije je sistem, koji omogućava prenošenje slike na film ili CD. Za prenošenje KT slike na film koristi se multispot kamera ili laserka kamera sa integrisanim sistemom za obradu filma. Sistemi najnovije generacije (Dry sistemi) omogućuju dobijanje slike na film suvim postupkom, termičkim efektima na film bez razvijanja.

Savremeni kompjuterizovani tomografi. Od prvog KT aparata napravljenog 1971. godine preden je veoma složeni put razvoja koji se definiše kroz generacije uređaja. Prema svojim tehničkim osobinama svi aparati su razvrstani u četiri generacije. U savremenoj upotrebi su aparati treće generacije i spiralni KT aparati. Opis



Slika 1. CT aparat Elscint EXEL 2400 elekt.  
1. Gentrri, i 2. Krevet za pacijenta



Slika 2. Gentrri - vidljivi delovi u njemu  
1. Rentgenska cev, 2. Detektori, 3. Krevet za pacijenta, 4. Snop X-zrakova

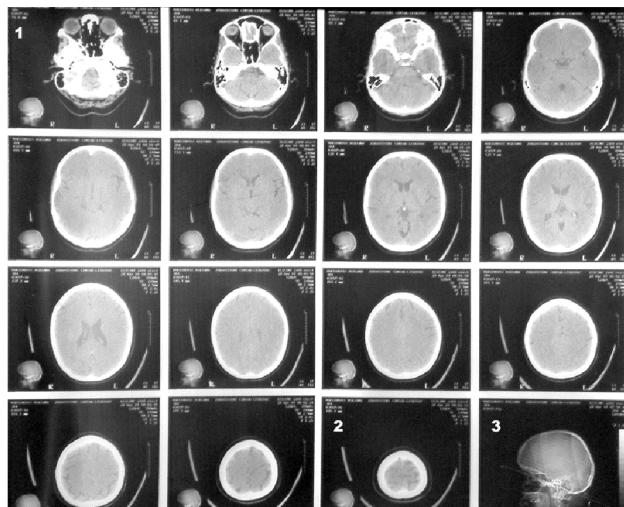
KT aparata treće generacije dat je u predhodnom stavu, u procesu skeniranja posle svakog preseka nastaje pauza za koje vreme dolazi do pomeranja kreveta (bed inkrement) za zadatu vrednost i vraćanja sprege cev-detektori u početni položaj. Kod KT aparata sa spiralnom putanjom preseka (helikat) rotacija cevi i detektora je kontinuirana što je omogućeno slip-ring tehnikom kontakata.

Istovremeno sa rotacijom cevi i detektora dolazi do uvlačenja (pomeranja) kreveta. Na ovaj način su dobijeni kontinuirani preseci određenog dela tela, što znači da nema preskoka u skeniranju koji se javlaju kod nespiralnih skenera. Kod najmoćnijih spiralnih KT mašina maksimalno vreme jedne spirale je 60 sek. a maksimalna

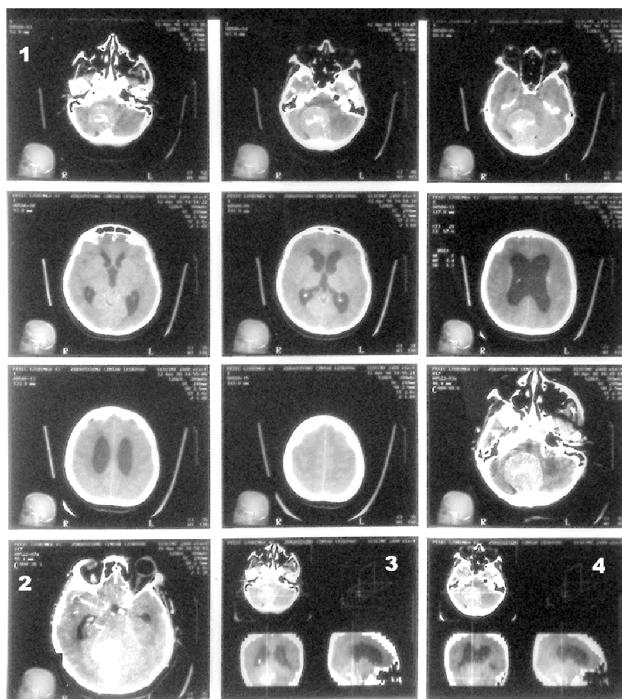
dužina spirale 160 cm. ovim je omogućeno skeniranje velikog volumena tela u kratkom vremenu.

### Slika u KT dijagnostici

Kompjuterizovano tomografska slika je sastavljena od velikog broja tačaka (pixel-a) kojima pripadaju određene numeričke vrednosti pa je na njima moguće meriti razne veličine, a najvažnija je stepen apsorpcije u Haunsfeldovim jedinicama. U tumačenju KT slika koristi se pojam denziteta (gustine) i on predstavlja stepen apsorpcije rendgenskih zraka izražen u Haunsfeldovim jedinicama. Tačno je određen za tkiva i telesne tečnosti (npr: jetra 65+/-5, bubrezi 30+/-10, masno tkivo 90+/-10, krv80+/-10, kost spongijsa 130+/-100 H.U.). Promene mogu biti izodenzne, hipodenzne i hiperdenzne u odnosu na normalno tkivo i referente vrednosti. Za vrednost nula u Haunsfeldovoj skali uzeta je denzimetrijska vrednost vode, vrednosti iznad odgovaraju telesnim tečnostima i tkivima, ispod nule masnom tkivu i gasovima. Uz pisani izveštaj nalaz obično se prilaže film sa serijom snimaka u aksijalnim presecima i rekonstrukcijama. Prvi snimak se naziva topogram i na njemu je prikazan pregledani deo tela sa referentnim linijama. Zatim sledi serija aksijalnih skenova. Na svakom snimku se nalaze sledeći podaci: ime i prezime pacijenta, naziv institucije, datum i vreme pregleda, debљina preseka i broj, denzimetrijske vrednosti i druge merene veličine, kao i niz tehničkih podataka (slika - 3). Ukoliko je kontrast aplikovan intravenski posebno se označava na snimcima. Neophodno je napomenuti da se u



Slika 3. Tipični prikaz skenova endokranijuma na filmu 1-2. Aksijalni preseci endokranijuma, 3. Topogram



**Slika 4. Prikaz skenova endokranijuma na filmu**  
**1-2. Aksijalni preseci, 3. Sagitalna rekonstrukcija,**  
**4. Frontalna rekonstrukcija**

toku jednog pregleda napravi više desetina preseka, a da radiolog ne prenese sve na film već samo karakteristične za određenu promenu, iz ovog razloga ne treba donositi dijagnostički zaključak na osnovu dobijenog filma, već on služi kao ilustracija promena opisanih u izveštaju.

### Kontrastna sredstva

Aplikacija kontrastnih sredstava može poboljšati vidljivost patoloških promena izmenom dezinmetrijskih vrednosti normalnih i patoloških tkiva. Zbog ovoga je u KT dijagnostici uvedeno post kontrastno skeniranje, tehnički se izvodi tako da se najpre načini serija preseka bez kontrasta potom se intravenski aplikuje kontrastno sredstvo i uradi nova serija preseka. Kao kontrastna sredstva koriste se nejonski preparati sa tri atoma joda u molekuli iz grupe Metrizamada.

Drugi način primene kontrastnih sredstava je intrakavitalna aplikacija, tj. unošenje KS u šupljje organe. Ovaj način se koristi za prikaz delova digestivne cevi u cilju diferentovanja od okolnih parenhimskih struktura. U ovom slučaju se per orlano aplikuje razblaženi Gastrografin u količini od oko 500 ml. Druga mogućnost je aplikacija KS u mokraćnu bešiku, retrogradno pre skeniranja kroz kateter se instalira jedno KS.

Intravenska primena KS nosi u sebi rizik po-

jave nepoželjnih alergijskih reakcija koji se u praksi nemože zanemariti, iako je primenom nejonskih jodnih preparata sveden na minimum.

### Zračenje i zaštita

Kompjuterizovana tomografija obuhvata dijagnostiku patoloških promena u svim anatomskim delovima čovečjeg tela uključujući i ekstremitete. Kod KT pregleda glave doze zračenja za standardnih deset preseka su za dva puta veće nego kod standardne grafije u P-A i profilnoj projekciji. Ukoliko se u toku pregleda koristi kontrastno sredstvo broj preseka se povećava na oko 16, a primljena doza zračenja za oko tri puta. Kompjuterizovana tomografija abdomena i karlice daje ozračivanje po jednom preseku kao i nativni snimak abdomena. Sa porastom broja preseka male debljine, svaki deo tkiva pregledanog organa prima veliku dozu zračenja.

Osnovna mera zaštite od nepoželjnog dejstva ionizujućeg zračenja je krajnje restriktivna primena KT dijagnostike, odnosno pravilno određivanje medicinskih indikacija. Tehničke mere zaštite su oskudne i teško se sprovode u praksi.

### Indikacije za primenu u KT

Dijagnostička primena kompjuterizovane tomografije obuhvata veliki broj patoških procesa u raznim organima i sistemima. Najčešće indikacije za KT pregleda pojedinih anatomske delova tela.

- Glava 1. Neurokranijum: traume, klinički znaci za epiduralni i subduralni hematom, obojenja krvnih sudova mozga, cerebrovaskularni akcidenti (fokalna ishemija, tranzitorni ishemiski atak, tromboze, hemoragije, rani tretman unutar prvih tri sata od početka svih simptoma) primarni i sekundarni maligni tumori mozga, tumori hipofize, inflamatorna oboljenja mozga, degenerativna i demijenilizirajuća oboljenja mozga, promene na koštanim delovima neurokranijuma netraumatskog porekla. 2. Visceralni kranijum: Oboljenja sinusa, tumori farinks-a, oboljenja i traume orbite, traume kostiju lica.

- Kičmeni stub: Traume kičmenog stuba, tumori koštanih struktura i kičmenog kanala, klinički znaci za diskus herniju, sumnje na stenozu lateralnog recesusa, sumnje na stenozu vertebralnog kanala.

- Grudni koš: 1. Medijastinum: Određivanje uzroka proširenja medijastinuma diferenciranjem masa na osnovu denzimetrijskih vrednosti (solidno tkivne, masno tkivo, tečnosti), aneurizme aorte. 2. Pluća: Procena uznapredovalosti karcinoma bronha, dijagnoza plućnih promena lokalizovanih u nemim zonama, kavitarne promene (kaverne i bule), vaskularne promene, bronhiekstazije. 3. Pleura: Evaluacija pleuralnog izliva, primarnih i sekundarnih neoplazmi, pneumotoraksa. 3. Torakalni zid: Traume, upalni i neoplastični procesi.

- Abdomen: Traume abdomena, primarni i sekundarni tumori jetre, ciroza, steatoza i ciste jetre. Hematom i inflamatorna oboljenja slezine. Akutni i hronični pankreatitis, tumori.

- Ciste pankreasa. Kongenitalne anomalije, hematomi, inflamatorna oboljenja, ciste i tumori bubrega, hidronefroza. Perirenalni hematom, apses i urinom, maligni limfomi i aneurizma abdominalne aorte.

- Kompjuterizovana tomografija karlice: Post traumatska stanja. Inflamatorna oboljenja mokraćne bešike i tumori, tumori prostate, tumori uterusa i ovarijuma. Dijagnostika postojanja uvećanih limfnih nodula.

- KT mišića i koštanog sistema: Dijagnoza i procena traume koštanog i okolnog mekog tkiva, kontrola i praćenje dinamike zarastanja frakturna, tumori kostiju (lokализација и стејding), rana dijagnostika osteomijelitisa i aseptične osteonekroze, degenerativna i metabolička oboljenja kostiju i zglobova

## Cena KT pregleda

Cena koštanja KT pregleda zavisi od objektivnih parametara gde spadaju vrsta pregleda odnosno broj preseka i upotreba kontrasta. Pregledi sa intravenskom aplikacijom KS su skuplji za cenu kontrasta i ostalog utrošenog materijala kao i cenu dodatnog skeniranja i filma. Drugi elemenat koji određuje cenu KT pregleda zavisi od ustanove u kojoj se pregled radi, ustanove različitog nivoa stručnosti imaju i različitu cenu pregleda. Tržišna cena pregleda kreće se oko 75 eura, odnosno 4500 dinara.

## Zaključak

Kompjuterizovana tomografija je savremena radiološka dijagnostička metoda koja koristi izvor X-zračenja za dobijanje aksijalnih preseka organa. Dijagnostičke mogućnosti su velike, ali postoje i ograničenja. Primena kontrastnih sredstava omogućava kvalitetniju dijagnostiku, uz odredene rizike. Osnovna mera zaštite od nepoželjnog dejstva jonizujućeg zračenja je pravilno određivanje indikacija za KT pregled. Pre upućivanja bolesnika na KT pregled potrebna je potpuna klinička obrada i primena drugih manje složenih i jeftinijih dijagnostičkih metoda. Kod odrećivanje potrebe za KT pregled mora se uzeti u obzir i njegova cena.

## Literatura

- Goldner B. i sar.: Jedan vek radiologije u Srbiji 1895-1995. Srpsko Lekarsko društvo, Sekcija za Radiološku dijagnostiku, Beograd 1995.
- Dalagija F, Tvrtković R, Lovrinčević A, Bešlić Š.: Indikacije za kompjuteriziranu tomografiju (CT) torakalnih organa. Radiol. Jugosl. 21 (2) April-June, 1987; 125-130
- Doyon D, M. Laval-Jeantet, Ph. Halimi, E.A. Cabanis, J. Frija.: Tomodensitometrie. Masson, Paris 1988.
- Jovanović T, S. Nikolić.: Radiologija- praktikum za studente medicine. JNIP "Naša reč" Leskovac 2001.
- Lazić J, V. Šobić i sar.: Radiologija. Univerzitetski Udžbenik. Medicinska knjiga, Medicinske komunikacije, Beograd 1997.
- Ledić S.: Racionalizacija u spinalnoj radiodijagnostici sa algoritmom pregleda. Radiol. Jugosl. October-December, 1989; 23: 333-341
- Milatović S.: Komputerizovana tomografija nevrokranijuma, Izdanje autora, Niš 2001
- Nenezić U. D.: Dijagnostički potencijali spiralnog CT-a. Radiološki arhiv Srbije (RAS) Volumen 8, Supplement 1, 1999, 91-96.
- Petković G, S. Kuprešanin, Lj. Marković, Z. Đorđević, J. Vasić-Vilić, V. Spasić, R. Bjelovuk, B. Putnik.: Komputerizovana tomografija kostiju i zglobova. Radiološki arhiv Srbije (RAS) Volumen 10, Broj 1, (2001) 23-27.
- Petrović N, A. Ristić, V. Mitrović, S. Filipović, N. Lakićević, S. Stamenković, I. Petrović, R. Mitić.: Nova terapijska strategija u lečenju infarkta mozga. Praxis Medica 2001; 28 (3-4); 59-66
- Tomašević M.: Zakonska regulativa u oblasti primene izvora jonizujućeg zračenja u medicinskoj rendgendifdiagnostici. Radiol. Arch. Srb. (RAS) Novembar-1994, 495-498
- Tomašević M, B. Goldner.: Rendgensko zračenje i zaštita u medicinskoj dijagnostici, Velarta, Beograd 1998.

# LEČENJE HELICOBACTER PYLORI INFKECIJE

Saša P. Grgov

Odsek za gastroenterologiju i hepatologiju Internističke službe, Zdravstveni centar Leskovac

## Uvod

Nakon epohalnog otkrića bakterije Helicobacter pylori (*H. pylori*) održani su mnogobrojni sastanci o lečenju *H. pylori* infekcije i publikovani su mnogobrojni članci o smernicama u lečenju u uglednim medicinskim časopisima. I pored toga, ostaju i dalje određene terapijske dileme.

Lečenje *H. pylori* infekcije treba preduzeti samo u slučaju postavljene dijagnoze ove infekcije. Specifični dijagnostički testovi za otkrivanje *H. pylori* mogu biti invazivni, koji se izvode na biopsijskim uzorcima dobijenim u toku endoskopskog pregleda i neinvazivni, za koje nije potrebna endoskopija i biopsija. Od invazivnih dijagnostičkih testova koriste se: biopsijski ureaza test, histologija (HE metod i specijalne metode bojenja, kao što je Warthin-Starry, modifikovana Giemsa, Genta, Gimenez, Brohn-Hoppes, cresyl-violet i carbol-fuchsin), bakterijska kultura i polimeraza lančana reakcija. Od neinvazivnih testova u najširoj upotrebi su ureja-izdisajni testovi i serološki testovi.

Postojanje brojnih testova za dijagnozu i praćenje efekta terapije *H. pylori* infekcije ukazuje na to da nijedan test nije idealan ("zlatni standard") za sve kliničke situacije (primarna dijagnoza *H. pylori* infekcije, procena eradicacije infekcije, epidemiološka ispitivanja populacije). Kako svaki test daje 5-10% lažno pozitivnih ili lažno negativnih rezultata, samo kombinovanje dijagnostičkih testova može predstavljati zlatni standard (1, 2).

## Indikacije za eradicaciju *H. pylori* infekcije

Nacionalni institut za zdravlje SAD doneo je, 1994. godine, konsenzus o neophodnosti lečenja dokazane infekcije *H. pylori* u slučaju postojanja peptičkog ulkusa, nevezanog za primenu nes-

teroidnih antiinflamatornih lekova (3).

Latinsko-Američkim konsenzusom (4), donetim na sastanku u Brazilu, februara 1999. godine, eradicacija *H. pylori* infekcije se strogo preporučuje u aktivnom peptičkom ulkusu, kod pacijenata sa pozitivnom istorijom o ulkusnoj bolesti koji nisu tretirani eradicacionom terapijom, pacijentima sa MALT limfomom niskog stepena maligniteta i nakon endoskopske ili hirurške resekcije ranog karcinoma želuca. Sporno je da li eradicaciju treba sprovesti u pacijenata sa funkcionalnom dispepsijom, familijarnom istorijom za gastrični karcinom, pacijentima sa gastroezofagusnom refluksnom bolešću koja zahteva dugotrajnu primenu inhibitora protonskih pumpa i u slučaju teškog gastritisa dijagnostikovanog endoskopski i histološki.

U Maastricht-u je, 1996. godine, Evropska grupa za proučavanje *H. pylori* infekcije donela konsenzus (5) o indikacijama i izboru lekova za lečenje *H. pylori* infekcije. U pogledu indikacija, donet je stav koji je sadržao tri nivoa preporuka za eradicaciju: I strogo se preporučuje eradicacija *H. pylori* u aktivnoj ili mirnoj fazi peptičkog ulkusa, krvarećem peptičkom ulkusu, MALT limfomu niskog stepena maligniteta, gastritisu sa teškim makro i mikroskopskim promenama, i posle resekcije ranog karcinoma želuca; II eradicacija *H. pylori* se preporučuje, ali ne bez dovećenja, u funkcionalnoj dispepsiji, porodičnoj anamnezi karcinoma želuca, dugotrajan terapiji refluksne bolesti jednjaka inhibitorima protonskih pumpa, planiranju terapije ili aktuelnoj terapiji nesteroidnim antiinflamatornim lekovima, posle resekcije želuca zbog ulkusa i u slučaju želje pacijenta; III nije jasno da li eradicaciju *H. pylori* treba sprovesti u cilju prevencije karcinoma želuca u odsustvu faktora rizika, u asimptomatskim osoba i kod vandigestivnih oboljenja.

Nakon prvog sastanka u Maastricht-u, ostala su neka nerešena pitanja u pogledu indikacija za eradicaciju *H. pylori* infekcije. Četiri godine kasnije (septembra 2000.), na drugom sastanku u Maastricht-u (6), korigovan je stav u pogledu

indikacija, koje su donete na bazi naučnih dokaza (5 nivoa) i sadržale su dva nivou preporuka - strogo se preporučuje eradikacija H. pylori infekcije i eradikacija je poželjna (tabela 1).

Tabela 1. Indikacije koje se strogo preporučuju za eradicaciju H. pylori infekcije - Maastricht 2

Indikacije (H. pylori pozitivni pacijenti)	Naučni dokaz*
DU/GU (aktivni ili neaktivni, uključujući komplikovani ulkus)	1
MALT limfom	2
Atrofični gastritis	2
Nakon operacije gastričnog karcinoma	3
Rodaci prvog stepena pacijenata sa gastričnim karcinomom	3
U slučaju želje pacijenta	4

\*1, Dobro dizajnirane i adekvatno kontrolisane studije; 2, dobro dizajnirane kohorti studije ili tzv. slučaj-kontrolisane studije, delom sa neubedljivim dokazima ili indirektnim dokazima; 3, prikazi slučajeva, sa neubedljivim dokazima ili sa sugerisanjem indirektnih dokaza; 4, kliničko iskustvo; 5, insuficijenti dokazi na bazi mišljenja; DU, duodenalni ulkus, GU, gastrični ulkus.

Prema Maastricht-2 konsenzusu eradikacija H. pylori infekcije je poželjna kod pacijenata sa funkcionalnom dispepsijom, gastreozofagusnom refluksnom bolešću i kod pacijenata koji konzumiraju nesteroidne antiinflamatorne lekove. Ove indikacije nemaju veliku kliničku potporu i delom su kontroverzne.

### Kako tretirati H. pylori infekciju?

H. pylori je osetljiv na mnoge antibiotike u in vitro uslovima, što nije u saglasnosti sa kliničkim ishodom pojedinih terapijskih režima. Upadljiva razlika delovanja lekova u uslovima in vitro i in vivo nije sasvim razumljiva. Mogući uzroci ove razlike su skrivanje bakterije u sloju sluzi, pokreti želuca, deblji glikokaliks bakterije u in vivo uslovima i mogućnost transformacije bakterije u kokoidni oblik.

Eradikacija H. pylori infekcije se smatra uspešnom ukoliko se H. pylori ne detektuje validnim dijagnostičkim testovima, četiri nedelje po završetku eradikacione terapije. U brojnim kliničkim studijama i raspravama navode se mnogobrojni terapijski režimi sa različitim brojem lekova i varijabilnim trajanjem lečenja. Terapija koja zadovoljava kliničke zahteve je sa najmanje 80% uspeha eradikacije, uz dobru toleranciju i pogodnu cenu lečenja. Konsenzusi iz Maastricht-a 1996. godine (5) i 2000. godine (6) daju identične preporuke za terapiju prvog izbora H. pylori infekcije - sedmodnevna primena inhibitora protonskih pumpa, sa dva antibiotika u

različitim kombinacijama (tabela 2).

Tabela 2. Preporuke Maastricht 2 konsenzusa za terapiju H. pylori infekcije prvog izbora

Terapija prvog izbora	Trajanje terapije
Koristiti sledeću kombinaciju: Inhibitor protonskih pumpa ili ranitidin bizmut citrat + klaritromicin 2 x 500 mg + amoksicilin 2 x 1000 mg ili + metronidazol 2 x 500 mg	Najmanje 7 dana

Oba trostruka terapijska režima (inhibitor protonskih pumpa sa kombinacijom klaritromicin-amoksicilin ili sa kombinacijom klaritromicin-metronidazol) smatraju se efikasnim u eradikaciji H. pylori infekcije. Međutim, mnogi preferiraju kombinaciju klaritromicin-amoksicilin, zbog boljeg eradikacionog uspeha terapije drugog reda (četvorostruka terapija), koja bi se primenila ukoliko dode do neuspeha terapije prvog izbora. Nasuprot tome, drugi preferiraju kombinaciju klaritromicin-metronidazol, zbog većeg sinergističkog efekta i potrebne manje doze klaritromicina (2 x 250 mg) (6). Bilo kojim inhibitorom protonskih pumpa (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol i esomeprazol), primenjenim u trostrukoj eradikacionoj terapiji, postiže se sličan eradikacioni efekat i prema većini studija iznosi preko 75-80% (7). Prema našim rezultatima (8), primenom omeprazola (2 x 20 mg), amoksicilina (2 x 1000 mg) i metronidazola (2 x 500 mg), postignut je eradikacioni uspeh u 80.9% pacijenata.

Trostrukom terapijom postiže se za 5-10% niži eradikacioni uspeh kod pacijenata sa funkcionalnom dispepsijom nego kod pacijenata sa ulkusom, što se objašnjava razlikom u virulenciji H. pylori sojeva. Naime, virulentne sojeve H. pylori, koji se češće nalaze kod pacijenata sa ulkusnom bolešću, lakše je eradikovati od nevirulentnih sojeva, koji se češće nalaze kod pacijenata sa funkcionalnom dispepsijom. Zato se kod pacijenata sa funkcionalnom dispepsijom, preporučuje duže trajanje terapije (14 dana), u odnosu na terapiju kod pacijenata sa ulkusnom bolešću (7 dana) (9).

Prema preporukama sa drugog sastanka u Maastricht-u, primena inhibitora protonskih pumpa, kod pacijenata sa nekomplikovanim duodenalnim ulkusom, može biti ograničena samo na period upotrebe antibiotika, odnosno eradikacione terapije. Strategija "ispituj i tretiraj" je preporučena za pacijente sa ulkusom koji su

na dugotrajnoj ili intermitentnoj antisekretornoj terapiji.

Ukoliko izostane uspeh terapije prvog izbora, preporučuje se četverostruka terapija sa inhibitorom protonskе pumpe ( $2 \times$  dnevno), koloидним bizmutom ( $4 \times 120$  mg), tetraciklinom ( $4 \times 500$  mg) i metronidazolom ( $3 \times 500$  mg), u trajanju od najmanje 7 dana. Ovom terapijom drugog reda postiže se eradikacioni uspeh u 67-88% slučajeva. Ukoliko bizmut nije na raspolažanju, treba primeniti trostruku terapiju sa inhibitorom protonskе pumpe (6).

U slučaju neuspeha terapije drugog reda, pristup pacijentu je različit od slučaja do slučaja, a najbolje je ispitati senzitivnost H. pylori na antibiotike (10). Rezistencija je česta na metronidazol (oko 30% u evropskim zemljama) i reda na klaritromicin (od 0-20%) (11). U skorije vreme primećena je i rezistencija na amoksicilin koja je od kliničkog značaja. Pojedini autori četverostruku terapiju preporučuju za terapiju prvog izbora, u sredinama sa visokim učešćem rezistencije na antibiotike, radi izbegavanja terapijskog neuspeha i sprečavanja nastanka sekundarne rezistencije (12).

### Novine u lečenju H. pylori infekcije

U poslednje vreme evaluirani su novi lekovi i novi putevi u lečenju H. pylori infekcije. I po red značajnog progrusa na polju lečenja ove infekcije, postoji potreba za otkrivanjem novih terapijskih agenasa sa specifičnim dejstvom na H. pylori.

### Nove formulacije

Nedavno je proizvedena "monokapsula" koja sadrži tri komponente: 60 mg bizmuta, 125 mg tetraciklina i 125 mg metronidazola. Sedmodnevnom primenom  $4 \times 2$ . kapsule dnevno, zajedno sa omeprazolom ( $2 \times 20$  mg dnevno), postignuta je eradikacija H. pylori infekcije u 94% metronidazol-senzitivnih sojeva i u 75% metronidazol-rezistentnih sojeva H. pylori (13). Visok eradikacioni efekat postignut je i bez dodatka inhibitora protonskе pumpe (14). Dosadašnji rezultati pokazuju da primena trostrukе terapije u vidu jedne kapsule predstavlja pogodnu i dobro tolerisanu terapiju od strane pacijenata, kojom se može rešiti problem rezistencije na metronidazol, sa ili bez dodatka inhibitora protonskе pumpe (7).

### Antibiotici i probiotici

Od novijih antibiotika koji se ispituju u terapiji H. pylori infekcije, rifampicin i njegov derivat rifabutin pokazali su vrlo jaku inhibiciju H. pylori u in vitro uslovima. Rifabutin je u kombinaciji sa pantoprazolom i amoksicilinom, kao terapija drugog reda, pokazao uspeh u eradikaciji H. pylori infekcije u 71% slučajeva (12).

Sedmodnevnom primenom novog makrolida - josamicina, u kombinaciji sa furazolidonom, tripothassium-dicitrat-bizmutatom i famotidinom, postignut je eradikacioni efekat u 90% slučajeva (procenjeno tzv. intention-to-treat analizom). Međutim, sporedni efekti su bili prisutni u 18% pacijenata (15).

Azitromicin pripada, takođe, novoj generaciji makrolida sa dobrom stabilnošću u kiseloj sredini, direktnom gastričnom apsorpcijom i visokom koncentracijom u gastričnom tkivu, znatno iznad minimalne inhibitorne koncentracije (MIC 90) za H. pylori ( $0.25 \mu\text{g}/\text{ml}$ ), koja se brzo postiže i održava najmanje 120 časova. Iz tog razloga, za eradikaciju H. pylori opravdana je samo trodnevna primena ovog leka. Azitromicin postiže 226 puta veću koncentraciju u neutrofilima nego u ekstracelularnom matriksu. Kako je H. pylori gastritis skoro uvek aktivan, sa neutrofildnom infiltracijom u lamini propriji i epitelnom sloju, uočeno je povećano oslobođanje azitromicina iz neutrofila u prisustvu H. pylori (16).

Prema rezultatima studije Caselli-ja i saradnika (17), trodnevna primena azitromicina u dozi od 500 mg dnevno, sa metronidazolom  $2 \times 250$  mg dnevno, takođe tri dana i lansoprazolom 30 mg dnevno, 7 dana, pokazala je eradikacioni uspeh u 93.3% pacijenata. Calabrese i saradnici (18), primenom pantoprazola (7 dana), azitromicina (3 dana) i tinidazola (3 dana) postigli su eradikacioni efekat u 86% (intention-to-treat analiza), dok su Seelis i Dohmen (19), šestodnevnom primenom pantoprazola, azitromicina i tinidazola postigli eradikacioni uspeh u 93% (per protocol analiza) i 92% (intention-to-treat analiza).

Takođe, rezultati naše prospektivne studije (20) su pokazali da se primenom inhibitora protonskе pumpe (omeprazol  $2 \times 20$  mg, lansoprazol  $2 \times 30$  mg ili pantoprazol  $2 \times 40$  mg), 7 dana, zajedno sa azitromicinom  $1 \times 500$  mg, 3 dana i metronidazolom  $2 \times 500$  mg, 7 dana (grupa A) postiže visok eradikacioni efekat na H. pylori

(90.2%). Eradikacioni efekat ove terapije bio je statistički značajno veći u odnosu na eradikacioni efekat trostrukih terapija sa inhibitorom protonskih pumpa, amoksicilinom i metronidazolom ( $p < 0.05$ ) (grupa B), kao i u odnosu na eradikacioni efekat trostrukih terapija sa inhibitorom protonskih pumpa, azitromicinom i amoksicilinom (grupa C) ( $p < 0.01$ ) (tabela 3).

Tabela 3. Eradikacioni efekat na *H. pylori* tri trostruka terapijska režima, 4-6 nedelja posle završetka terapije

Grupa	Eradikovani n (%)	Neeradikovani n (%)
A (IPPAzM), n=41	37 (90.2)	4 (9.8)
B (IPPAmM), n=65	47 (72.3)	18 (27.7)
C (IPPAzAm), n=35	21 (60)	14 (40)
Ukupno, n=141	105 (74.5)	36 (25.5)

P1 (A:B)  $< 0.05$  [OR (odds ratio)=3.54, 1.01-13.62; RR (relativni rizik)=1.25, 1.04-1.50; CI 95%]\*;

P2 (A:C)  $< 0.01$  [OR=6.17, 1.60-25.79; RR=1.50, 1.13-2.01; CI (confidence interval) 95%]\*;

P3 (B:C)  $> 0.05$  [OR=1.74, 0.67-4.53; RR=1.21, 0.88-1.64; CI 95%]\*;

\* Mantel-Haenszel-ov  $c^2$  test sa Yates korekcijom;  
IPP, inhibitor protonskih pumpa; Az, azitromicin; Am, amoksicilin; M, metronidazol.

Pregledom literature nismo došli do podataka o efektu interakcije azitromicina i metronidazola, kao i azitromicina i amoksicilina. Međutim, raspoloživi podaci ukazuju na veći sinergistički efekat kombinacije klaritromicin-metronidazol, u odnosu na kombinaciju klaritromicin-amoksicilin (6). Kako azitromicin i klaritromicin pripadaju istoj grupi makrolida, moguće je da je dobar sinergistički efekat kombinacije azitromicin-metronidazol razlog dobrom eradikacionom uspehu u grupi A tretiranih naših pacijenata, a da je loš sinergistički efekat kombinacije azitromicin-amoksicilin razlog niskom eradikacionom efektu u grupi C. Zaključak naše studije (20) je bio da je najbolji eradikacioni efekat na *H. pylori*, sa dobrom tolerancijom od strane pacijenata i efikasnom sanacijom ulkusa, postignut kratkotrajnom trostrukom terapijom sa inhibitorom protonskih pumpa, azitromicinom i metronidazolom, koja je preporučena za terapiju izbora u našoj sredini.

Sedmodnevnom primenom novog fluorokvinolona - levofloksacina (500 mg dnevno), u kombinaciji sa rabeprazolom (20 mg dnevno) i bilo amoksicilinom (2 x 1000 mg dnevno) ili tinidazolom (2 x 500 mg dnevno), postignut je

eradikacioni uspeh u 92% i 90% slučajeva, respektivno. To pokazuje da levofloksacin može biti korisna alternativa klaritromicinu u trostrukom terapijskom režimu (21).

Rezistencija na nitroimidazolske preparate, jednim delom, može biti prevaziđena primenom secnidazola, novog nitroimidazola sa dužim poluživotom od metronidazola (12).

Probiotik, *Lactobacillus acidophilus*, pokazao je inhibitorni efekat na vezivanje *H. pylori* za gastrične epitelne ćelije. Dodatak inaktivirane kulture *Lactobacillus acidophilus-a*, standarnoj anti-*H. pylori* terapiji, signifikantno povećava eradikacioni uspeh i utiče na smanjenje sporednih efekata eradikacione terapije (22).

### Vakcina

Važno mesto u prevenciji i lečenju *H. pylori* infekcije, predstavlja mogućnost primene vakcine. Ispitivanja *H. pylori* infekcije na animalnom modelu pokazala su da je moguće primeniti profilaktičku i terapijsku imunizaciju. Međutim, pored ograničenja u pogledu primene ovih ispitivanja na ljudima, mehanizam protekcie imunizacijom je slabo razumljiv, tako da su potrebna veća saznanja, u ovoj oblasti, do konačne šire primene vakcine na ljudima (12).

Parenteralnim putem primene vakcine, izaziva se sistemski imuni odgovor manifestovan produkcijom IgM i IgG. Međutim, takvom imunizacijom se ne stimuliše imuni odgovor na površini sluzokože. Zato su mnoga ispitivanja fokusirana na oralnu *H. pylori* vakcinu. Oralnom aplikacijom vakcine stimuliše se alternativni Th2 imuni odgovor domaćina, sa produkcijom sekretornog IgA. Th2 imuni odgovor se pokazao znatno efikasnijim od postojećeg Th1 imunog odgovora kod *H. pylori* infekcije (23, 24).

Najčešće korišćen animalni model predstavlja *H. felis* infekcija u miševa.

*H. felis* pokazuje najveću sličnost sa *H. pylori*, s obzirom na to da uzrokuje superficialni gastritis koji može evoluirati u hronični atrofični gastritis. Ispitivanja su pokazala da oralna imunizacija miševa lizatima sojeva *H. felis* sa toksinom kolere, kao adjuvansom, dovodi do značajnog IgA i IgG anti-*H. felis* odgovora u gastrointestinalnoj sluzokoži i serumu, u odnosu na neimunizovane miševe (25, 26).

Za stimulaciju protektivnog imuniteta, na animalnom modelu, kao virulentni faktori

koriste se precišćeni proteini *H. pylori*, kao što je ureaza, vakuolizirajući citotoksin, katalaza i tzv. heat shock protein. Michetti i saradnici (27) su pokazali da je infekcija sanirana za 8 nedelja u 57% miševa imunizovanih vakcinom pripremljenom od rekombinantne ureB subjedinice ureaze *H. pylori* i toksina kolere. Kombinovana vakcina od rekombinantne ureB subjedinice ureaze *H. pylori* i "heat shock" proteina, u 100% slučajeva, štiti miševe od *H. felis* infekcije, a u 86% i 80% slučajeva, respektivno, kada se komponente primene individualno (28).

Istraživanja Sutton-a i saradnika (29) pokazala su da je profilaktička imunizacija jednako efikasna i u miševa deficijentnih u IgA, kao i u miševa bez B limfocita. Inficiranjem miševa sa *H. pylori*, deficijentnih u B ćelijama, i terapijskom imunizacijom došlo je do značajne redukcije *H. pylori* kolonizacije. To znači da se terapijskom imunizacijom stimuliše imuni odgovor na *H. pylori* infekciju putem mehanizma nezavisnog od antitela. Za sada nije jasno na koji način se to dešava i to može biti novi imuni mehanizam.

Najnovija istraživanja na miševima sa genetskim defektima pokazala su da su *H. pylori* specifične CD4+ T ćelije od krucijalnog značaja za protektivnu vakcinaciju. Međutim, nije poznato na koji način aktivacija ovih T ćelija može dovesti do eliminacije *H. pylori*, s obzirom na to da je bakterija delom lokalizovana u sloju mukusa. Raspoloživi podaci sugerisu da je ovaj mehanizam funkcionalno nezavisan od antitela. Jedna od hipoteza ukazuje na to da su fagociti i epitelne ćelije stimulisani bilo direktnom interakcijom sa CD4+ T ćelijama, bilo solubilnim medijatorima kao što su citokini, koji predstavljaju konačne efektore u protektivnom imunitetu izazvanom vakcinacijom (30). Citokini mogu aktivirati prirodne imune efektorne funkcije, kao što je humani  $\beta$ -defensin 2, antimikrobnii peptid koji učestvuje u odbrani epitelnih tkiva domaćina od bakterijskih infekcija (31). Druga hipoteza ukazuje na to da CD4+ T ćelije stimulisane antigenima *H. pylori* dovode do promena u produkciji mukusa. Alteracija gastričnog mukusa utiče nepovoljno na motilitet *H. pylori*, koji u tako promenjenoj sredini ne može opstati i dolazi do njegove eliminacije (32).

Ispitivanja na animalnom modelu su pokazala da CD4+ T ćelije eksprimiraju a4 $\beta$ 7-inte-

grin koji ima ulogu u protekciji putem imunizacije. Primena anti-a4 $\beta$ 7-integrinskih antitela redukuje protekciju putem imunizacije i dovodi do signifikantnog pada cirkulirajućih CD4+ T ćelija. Saglasno tome, smatra se da su a4 $\beta$ 7-integrini sadržani i u humanim T ćelijama gastrične mukoze i da su a4 $\beta$ 7 CD4+ T ćelije neophodne za protekciju od *H. pylori* infekcije (33).

Mada je poznato da imunizacija gastrične sluzokože povećava protekciju od *H. pylori* infekcije, efektorni mehanizmi nisu još definisani. Shirai i saradnici (34) smatraju da saliva ima ulogu u imunitetu. Sijalo-adenoidektomija pre imunizacije umanjuje efikasnost oralne vakcinacije. Precizni mehanizam kojim salivarne žlezde povećavaju protekciju od *H. pylori* infekcije nije poznat, ali ova ispitivanja ukazuju na savim novo gledište da protekcija nakon vakcinacije može biti regulisana ili posredovana faktorima koji su jako udaljeni od želuca.

Za primenu oralne vakcine, problem predstavlja nedostatak pogodnog adjuvana. Mada se toksin kolere pokazao pogodnim na animalnom modelu, visoka toksičnost predstavlja prepreku primene na ljudima. Lee i saradnici (35) su pokazali da je primena netoksične B subjedinice toksina kolere, kao adjuvana, efikasna protiv *H. felis* infekcije u miševa. Druga ispitivanja nisu dokazala adjuvantno svojstvo B subjedinice toksina kolere. Manju toksičnost pokazao je topotopno-labilni toksin

*E. coli*. U fazi ispitivanja su i drugi adjuvansi, kao što su lactobacillus i lactococci (36).

### Genetski pristup terapiji

Genom *H. pylori* se sastoji od preko 1600 gena, a samo 10% ovih gena su esencijalni za preživljavanje bakterije. Ukoliko se identificuje esencijalni "target" gen, moguće bi bilo uklanjanje dela ovog gena mutacijom. Uz pomoć rekombinantne tehnologije, ovaj mehanizam bi mogao da se koristi u eradicaciji *H. pylori*. Rezultati genetskih istraživanja, u terapiji *H. pylori* infekcije, očekuju se sa velikim interesovanjem (36).

### Literatura

1. de Boer WA, de Laat L and Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16 (Suppl 1): 5-10.
2. Leodolter A and Mégraud F. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17 (Suppl 1): 19-23.
3. Howden CW. For what conditions is there evide-

- nce-based justification for treatment of Helicobacter pylori infection? *Gastroenterology* 1997; 113 (Suppl 6): 107-12.
4. Gonzaga Vaz Coelho L, León-Barúa R, and Quigley EMM. Latin-American consensus conference on Helicobacter pylori infection. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2688-91.
  5. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht consensus report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 1-2.
  6. Bazzoli F. Key points from the revised Maastricht consensus report: the impact on general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (Suppl 2): 3-7.
  7. Gisbert JP, Pajares JM and Racz I. Therapy. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17 (Suppl 1): 47-54.
  8. Grgov S, Stefanović M. Dual, triple and quadruple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Arch Gastroenterohepatol* 1998; 17: 9-14.
  9. de Boer WA, Boroddy TJ. Treatment failures and secondary resistance to antibiotics. A growing concern in Helicobacter pylori therapy. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 673-5.
  10. Gasbarrini A, Ojetti V, Armuzzi A, et al. Efficacy of a multistep strategy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 79-83.
  11. Odes HS, Odes LR, Fich A. How to treat Helicobacter pylori? *Arch Gastroenterohepatol* 1999; 18: 45-6.
  12. Michetti P. Future developments in therapy: editorial. *Curr Opin Gastroenterol* 2000; 16 (Suppl 1): 1-4.
  13. de Boer WA. A novel therapeutic approach for Helicobacter pylori infection: the bismuth-based triple therapy monocapsule. *Expert Opin Invest Drugs* 2001; 10: 1559-66.
  14. de Boer WA, van Etten RJXM, Schneeberger PM and Tytgat GNJ. A single drug for Helicobacter pylori infection: first results with a new bismuth triple monocapsule. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 641-5.
  15. Liu WZ, Xiao SD, Hu PJ, et al. A new quadruple therapy for Helicobacter pylori using tripotassium dicitrato bismuthate, furazolidone, josamycin and famotidine. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1519-22.
  16. Kirchhoff RM, Laufen H, Schacke G, Kirchhoff G, Gallo E. Determination of azithromycin in gastric biopsy samples. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1999; 37: 361-4.
  17. Caselli M, Trevisani L, Tursi A. Short-term low-dose triple therapy with azithromycin, metronidazole and lansoprazole appears highly effective for the eradication of Helicobacter pylori. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997; 9: 45-8.
  18. Calabrese C, Di Febo G, Areni A, Scialpi C, Biasco G, Miglioli M. Pantoprazole, azithromycin and tinidazole: short duration triple therapy for eradication of Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1613-7.
  19. Seelis RE, Dohmen W. Short-term (6 days) eradication of Helicobacter pylori infection in the practice of a health insurance physician. *Dtsch Med Wochenschr* 1998; 123: 103-8.
  20. Tasić T, Grgov S, Stojanović M, Stamenković P, Dimitrijević J, Stefanović M. Nekoliko modaliteta trostrukre terapije Helicobacter pylori infekcije - iskustva u kliničkoj praksi. *Arch Gastroenterohepatol* 2002; 21 (in press).
  21. Cammarota G, Cianci R, Cannizzaro O, et al. Efficacy of two one-week rabeprazole/levofloxacin-based triple therapies for Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1339-43.
  22. Armuzzi A, Cremonini F, Ojetti V, et al. Effect of Lactobacillus GG supplementation on antibiotic-associated gastrointestinal side effects during Helicobacter pylori eradication therapy: a pilot study. *Digestion* 2001; 63: 1-7.
  23. Czinn SJ. What is the role for vaccination in Helicobacter pylori? *Gastroenterology* 1997; 113 (Suppl 6): 149-53.
  24. Haerle HA, Kubin M, Bamford KB, et al. Differential stimulation of interleukin-12 (IL-12) and IL-10 by live and killed Helicobacter pylori in vitro and association of IL-12 production with gamma interferon-producing T cells in the human gastric mucosa. *Infect Immun* 1997; 65: 4229-35.
  25. Lee A. Prevention of Helicobacter pylori infection. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl 215): 11-5.
  26. Lee A and Buck F. Vaccination and mucosal responses to Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10 (Suppl 1): 129-38.
  27. Michetti P, Corthesy-Theulaz I, Davin C, et al. Immunization of balb/c mice against Helicobacter felis infection with Helicobacter pylori urease. *Gastroenterology* 1994; 107: 1002-11.
  28. Ferrero RL, Thibierge JM, Kansau I, Wuscher Hu erre M, Labigne A. Immunisation with H. pylori heat-shock protein A (HspA) and urease subunit (UreB) affords total protection against H. felis infection in mice. *Gut* 1995; 37 (Suppl 1): A 203.
  29. Sutton P, Wilson J, Kosaka T, Wolowezuk I, Lee A. Therapeutic immunization against Helicobacter pylori infection in the absence of antibodies. *Immunol Cell Biol* 2000; 78: 28-30.
  30. Aebsicher T, Lucas B, Koesling J, et al. How CD4(+) T cells may eliminate extracellular gastric Helicobacter? *J Biotechnol* 2000; 83: 77-84.
  31. Wada A, Ogushi K, Kimura T, et al. Helicobacter pylori-mediated transcriptional regulation of the human beta-defensin 2 gene requires NF-kappaB. *Cell Microbiol* 2001; 3: 115-23.
  32. Sutton P. Helicobacter pylori vaccines and mechanisms of effective immunity: is mucus the key? *Immunol Cell Biol* 2001; 79: 67-73.
  33. Michetti M, Kelly CP, Kraehenbuhl JP, et al. Gastric mucosal alpha(4)beta(7)-integrin-positive CD4 T lymphocytes and immune protection against Helicobacter infection in mice. *Gastroenterology* 2000; 119: 109-18.
  34. Shirai Y, Wakatsuki Y, Kusumoto T, et al. Induction and maintenance of immune effector cells in the gastric tissue of mice orally immunized to Helicobacter pylori requires salivary glands. *Gastroenterology* 2000; 118: 749-59.
  35. Lee A, Chen M. Successful immunization against gastric infection with Helicobacter species: use of a cholera toxin B-subunit-whole-cell vaccine. *Infect Immun* 1994; 62: 3594-7.
  36. O'Morain C and Montague S. Challenges to therapy in the future. *Helicobacter* 2000; 5 (Suppl 1): 23-6.

# PREŽIVLJAVANJE BOLESNIKA SA AKUTNIM INFARKTOM MIOKARDA

Miodrag R. Damjanović

Interni odeljenje, Zdravstveni centar Leskovac

## SAŽETAK

Nakon prebolelog akutnog infarkta miokarda bolesnici su izloženi riziku od ponovnih manifestacija koronarnih bolesti koje mogu da ugroze život i/ili dalje oštete srčanu funkciju, kao što su: postinfarktna angina pektoris, reinfarkt, maligne aritmije i naprasna smrt. Oko 80% bolesnika koji prežive akutni infarkt miokarda tokom hospitalizacije nema klinički manifestnu miokardnu ishemiju, niti disfunkciju miokarda leve komore, oko 10% ima ranu postinfarktnu anginu pektoris, a oko 10% ima izraženu srčanu insuficijenciju.

Ključne reči: preživljavanje, akutni infarkt miokarda

## Preživljavanje bolesnika sa AIM

Uvod Akutni infarkt miokarda (AIM) je oblik koronarne bolesti srca koji nastaje prilikom okluzije koronarne arterije, uzrokujući irreverzibilnu ishemiju koja progredira do nekroze miokarda. AIM na taj način dovodi do trajnog oštećenja, odnosno funkcionalnog i anatomskeg gubitka srčanog tkiva. Komplikovana aterosklerotična lezija koronarne arterije praćena formiranjem tromba i dodatnim spazmom koja dovodi do naglog prekida koronarne cirkulacije predstavlja patofiziološku osnovu AIM. Proces ateroskleroze ubrzavaju poznati faktori rizika, kao što su hiperlipidemija, pušenje, arterijska hipertenzija, diabetes mellitus, hereditet i neki drugi, manje važni. Mnogo rede do okluzije koronarne arterije dovode emboli, kongenitalne anomalije, koronarni spazam, sistemske i infektivne bolesti itd.

Uprkos impresivnim rezultatima u dijagnostici i lečenju tokom poslednje 3 decenije, akutni infarkt miokarda (AIM) i dalje ostaje veliki zdravstveni problem u industrijski razvijenim zemljama. Svake godine u SAD od AIM oboli 1.500.000 ljudi, a više od 1.000.000 osoba se prima u bolnicu pod sumnjom na AIM. Od tog broja dijagnoza AIM se i potvrđi kod samo 30-50% pacijenata.

Adresa autora: Prim Dr sc. med. Miodrag R. Damjanović, internista-kardiolog, Ul. Ivana Milutinovića 2/11, 16000 Leskovac

## SUMMARY

After acute myocardial infarction patients are on a risk of repeated attacks of coronary artery disease which can cause death and / or damage of cardiac function, as follow: postinfarction angina pectoris, reinfarction, malignant arrhythmias and sudden death. About 80% of survivors of acute myocardial infarction have not clinical manifest myocardial ischemia, 10% have early postinfarction angina pectoris and 10% have manifest heart failure.

**Key words:** survival, acute myocardial infarction

Mada je stopa smrtnosti smanjena za 30% tokom poslednje decenije, razvoj ove bolesti je još uvek fatalan događaj za približno 1/3 bolesnika. Težina kliničke slike i prognoza AIM zavise od dve grupe komplikacija: poremećaja srčanog ritma i srčane insuficijencije. Oko 50% smrtnih slučajeva zbog AIM nastaje unutar jednog sata od početka bolesti, a uzrok su aritmije, najčešće ventrikulama fibrilacija. U toku hospitalizacije mortalitet je oko 10-15%, a u toku prve godine 5-10%. Pošto pogoda ljudi u najproduktivnijem dobu, AIM ostavlja i velike psihosocijalne i ekonomiske posledice.

## Preživljavanje bolesnika sa AIM

Nakon prebolelog AIM bolesnici su izloženi riziku od ponovnih manifestacija koronarne bolesti koje mogu da ugroze život i/ili dalje oštete srčanu funkciju, kao što su: postinfarktna angina pektoris, reinfarkt, maligne aritmije i naprasna smrt. Oko 80% bolesnika koji prežive AIM tokom hospitalizacije nema klinički manifestnu miokardnu ishemiju, niti disfunkciju miokarda leve komore, oko 10% ima ranu postinfarktnu anginu pektoris, a oko 10% ima izraženu srčanu insuficijenciju (slika 1). U periodu nakon inicijalne stabilizacije stanja bolesnika sa AIM procena ovog rizika predstavlja najvažniji zadatak i istovremeno najveći stručni izazov za kardiologa.

Slika 1. Neposredna prognoza bolesnika nakon AIM

Praksa, kao i rezultati brojnih istraživanja ukazuju na primarni značaj veličine AIM, odnosno razmere posledičnog gubitka funkcije dela miokarda. Zato se treba podsetiti da fimekcionalnu veličinu AIM tine ne samo delovi miokarda zahvaćeni aktuelnom nekrozom, već i oni pogodjeni ishemijom, ošamućeni i hibemisani segmenti, kao i eventualno prisutni ožiljci od infarkta prebolelih u ranijem periodu. Pojava novih nekroza miokarda (ekstenzija), istanjenje i dilatacija infarktnog područja (ekspanzija) i maligni poremećaji ritma dalje pogoršavaju srčanu funkciju, komplikuju tok bolesti i mogu da dovedu do uspostavljanja poznatog zataranog kruga sa nepovoljnim konačnim ishodom.

Veličina infarkta je vatna determinanta prognoze. Ona može biti procenjena senunskim srčanim markeritna, ehokardiografskim pregledom u mirovanju ili različitim nukleamo-kardioloskim vizualizacionim tehnikama (npr. radio-nuklidna ventrikulografija, perfuzioni scan). Međutim, vizualizacije leve komore u mirovanju ne i ošamućeni ili viabilnog miokarda, uključujući fizički napor i farmakološku stres ehokardiografiju (dobutamin), stres radionuklidnu ventrikulografiju, perfuzionu vizualizaciju (imaging) leve komore uz farmakoločki stres i pozitron emisionu tomografiju.

Mnogobrojne studije su pokazale da je funkcija leve komore najvažniji faktor koji utiče kako na kratkoročnu, tako i na dugoročnu prognozu bolesnika sa prebolelim AIM.

Povećanje leve komore je progresivan proces. Sistolna disfimkcija, bilo zbog gubitka kontraktilnog tkiva, bilo zbog miopatskog procesa, može započeti patofizioločki proces dilatacije leve komore, vodeći ka povećanju sistolnog i dijastolnog zidnog stresa, koji dalje povećavaju levu komoru i disfimkciju, zatvarajući dakle petlju pozitivne povratne veze. Jednom oštećena,

dilatovana leva komora ne smanjuje zidni stres tokom sistole efikasno kao normalna komora, povećano unutrašnje opterećenje komore je trajno tokom srčanog ciklusa i postaje sila koja olakšava dalju dilataciju i disfimkciju leve komore. Bitno u ovom konceptu je da progresivno povećanje srca u srčanoj insuficijenciji može da se ublaži terapijom koja redukuje zidni stres (ACE inhibitori).

U visokorizičnoj grupi bolesnika, tj. onih koji su preboleli AIM i imaju ejekcionu frakciju leve komore  $< 40\%$ , volumen leve komore predstavlja jednu signifikantnu razliku između preživelih i umrlih. Bolesnici sa teškom disfimkcijom leve komore (ejekciona & akcija  $< 40\%$ ) i indeksom enddijastolnog volumena  $> 110 \text{ ml/m}^2$  imaju mnogo manju stopu preživljavanja nego oni sa sličnom ejekcionom frakcijom, ali manjim ventrikularnim volumenom. U akutnoj fazi AIM (prvih 48 h) volumeni leve komore su samo minimalno povećani, čak i kod bolesnika sa značajnim poremećajima kinetike zidova. U akutnoj fazi, ejekciona frakcija leve komore i udarni volumen su smanjeni u vezi sa veličinom AIM. Ovo smanjenje udarnog volumena nastaje uprkos kratkotrajnim kompenzatornim mehanizmima koji povećavaju pritisak punjenja i hiperkontraktilnosti neinfarciranog miokarda. AIM koji izaziva gubitak Z 20% kontraktilnog tkiva rezultuje u smanjenju udarnog volumena uprkos maksimalnoj hiperkontraktilnosti preostalog miokarda, a povebanje ventrikularnog volumena je neophodno da obnovi udarni volumen. Povećanje leve komore je, dakle, kompenzatori mehanizam za obnavljanje udarnog volumena posle značajnog gubitka kontraktilnog tkiva.

Ako se u eksperimentima na životinjama međusobno uporede životinje sa malim, umerenim i velikim infarktima one imaju ventrikularne volumene koji su u ranom infarktnom periodu (prvog i drugog dana) slični sa onim kod neinfarciranih životinja. Međutim, do 7. dana posle AIM sve ispitivane životinje imaju ventrikulami volumen koji je veći nego kod neinfarciranih životinja. Životinje sa malim infarktom (koji zahvata  $< 20\%$  od površine leve komore) sa vremenom ne pokazuju dalje povećanje volumena. Suprotno, životinje sa umerenim ( $> 20\%$  do  $< 40\%$  od površine leve komore) i velikim infarktima (Z 40% od površine leve komore) pokazuju progresivan, vremenski zavisan porast u ventrikularnom volumenu. Enddijas-

tolni pritisak leve komore nelečenih životinja se povećava kao funkcija veličine AIM, a efekti ACE inhibitora na ventrikularnu geometriju i funkciju su najizraženiji kod životinja koje imaju umereni AIM (> 20% do < 40% od površine leve komore). Važno je reći da porast u ventrikularnom volumenu nastaje posle kompletne histološke rezolucije nekrotičnog regiona u fibrozno ožiljno tkivo.

U eksperimentima na životnjama koje su prebolele AIM preživljavanje je obrnuto povezano sa veličinom AIM, a dugotrajna terapija kaptoprilom ima merljiv efekat na produženo preživljavanje. Efekat na preživljavanje je najizraženiji u grupi sa AIM umerene veličine koja pokazuje najveće smanjenje prethodno povećane leve komore. Terapija za rasterećenje leve komore može biti efikasnija ako se započne rano sa ciljem da sprebi disfunkciju leve komore, nego kada se primeni kasno kao reakcija na „refraktarnu“ srčanu insuficijenciju.

Posle AIM dolazi do smanjenja ejekciona frakcije do 25%, enddijastolni volumen se povećava 10 - 20%, a endsistolni volumen se povećava do 50% i predstavlja najbolju varijablu koja karakteriše veličinu oštećenja leve komore. Dodatna prediktivna snaga endsistolnog volumena dolazi do izražaja kada je ejekciona frakcija < 50%. Povećanje volumena leve komore je posledica 3 procesa:

- 1) ekspanzije infarkta-onaje najvažnija i može da se otkrije i unutat 24 sata
- 2) globalne dilatacije leve komore
- 3) ekstenzije infarkta.

Veličina leve komore je jedan od najsnažnijih prediktora preživljavanja. Relativno male apsolutne promene u volumenima leve komore rezultuju u značajnom povećanju mortaliteta. Povećanje indeksa enddijastolnog volumena od < 90 do > 111 mUm<sup>2</sup> uzrokuje 6 puta veći mortalitet. Slično, povećanje indeksa endsistolnog volumena leve komore od < 34 do > 45 mUm<sup>2</sup> je takođe povezano sa 6 puta većim mortalitetom.

Još su stari kliničari uočili značaj prisustva srčane insuficijencije na prijemu. Tako, na osnovu jednostavne Killipove klasifikacije moguće je klinički proveruti intrahospitalni mortalitet kod bolesnika sa AIM (Tabela 1).

Iako je još davno uočeno da postoji direktna korelacija između ejekcione frakcije i preživljavanja

bolesnika nakon AIM, a obrnuta korelacija između enddijastolnog i endsistolnog volumena i preživljavanja, ipak je endsistolni volumen leve komore najvažniji pokazatelj budućeg mortaliteta.

Tabela 1. Killipova klasifikacija bolesnika sa AIM na prijemu u bolnicu

Killip grupa	Znaci	Očekivani intrahospitalni mortalitet (%)*
I	Nema znakova plućne i sistemske kongestije	0-5
II	Umereno teška srčana insuficijencija: vlažni šušnjevi pri bazama pluća, komorski galop, tahihipno ili znaci venske kongresije	10-20
III	Teška srčana insuficijencija: plućni edem	35-45
IV	Kardiogeni šok: sitolni pritisak 90 mmHg, periferna vasokonstrukcija i cijanoza, mentalna konfuzija, oligurija	85-95

### Zaključak

Na osnovu ovoga se zaključuje da preživljavanje bolesnika nakon prebolelog AIM zavisi od obima nekrozom uništenog miokarda, kao i od prostranstva dela miokarda koji je pod rizikom da bude oštećen novom nekrozom. Inicijalna nekroza se može ograničiti ili čak sprečiti urgentnom intervencijom (trombolitička terapija, angioplastika). S druge strane, procena rizika od nastajanja novih manifestacija koronarne bolesti je kontinuiran proces i svakako predstavlja veliki stručni izazov za kardiologa.

### Literatura

1. Antman E.M., Braunwald E. Acute myocardial infarction. In: Braunwald E. (Ed): Heart disease. A Textbook of cardiovascular medicine. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1997; 1184 - 1288.
2. Ilie S.N. Asimptomatska miokardna ishemija. „Prosveta“, Niš, 56 - 57.
3. Nečković A.N. i Popović A.D. Procena rizika nakon akutnog infarkta miokarda. Kardiologija 1997; 17(3-4): 87 - 99.
4. Nečković A.N. i Popović A.D. Procena rizika u bolesnika sa akutnim infarktom miokarda. Kardiologija 1998; 19(4): 39-43.
5. Pfeffer M.A., Pfeffer J.M. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. Circulation 1987; 75 (Suppl. IV): IV-93 - IV-97.
6. White H.D. Relation of thrombolysis during acute myocardial infarction to left ventricular function and mortality. Am J Cardiol 1990; 66: 92 - 95.
7. Killip T., Kimball J. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. Am J Cardiol 1967; 20: 457.
8. Popović A.D. i Otašević P. Trombolitička terapija u akutnom infarktu miokarda: da li smo dovoljno naučili? Kardiologija 1994; 15(3): 185 - 193.

## IZGARANJE I PREMOR U PROFESIONALNOJ AKTIVNOSTI LEKARA

Backović Dušan

Institut za Higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet, Beograd

Posao lekara podrazumeva stalan susret sa ljudskom patnjom i ograničenjima koje nose život i zdravlje i kao najviše vrednosti čovekove egzistencije. Intenzivno razmenjivanje emocija i saosećanje sa pacijentima, empatijski odnos sa bolesnim i ugroženim, nose rizik da se vremenom osećanja "potroše" što može da vodi do "profesionalne bezosećajnosti". Posebno opterećujući faktori su oblici mentalnog stresa iskanzani kroz uticaj sledećih faktora: odgovornost (subjektivna i sve izraženija zakonska), vremenski zahtevi/ograničenja (prevelika ili previše intenzivna angaržovanost, organizaciona i tehnička ograničenja, ugroženo samopoštovanje i samopouznanje (lični dometi/ograničenja), disproporcija uloženog truda i gratifikacije (slabo materijalno i moralno priznanje profesije od društva u celini). Može se reći da je karakteristika zdravstvene profesije stalno izbegavanje mogućih opasnosti, a ovo anticipatorna odbrana stalno podržava stanje povišene budnosti (arousal) i iscrpljuje psihofizičke kapacitete pojedinca. Kod zdravstvenih radnika kliničke struke, operativne ili urgentne medicine dodatno je prisutan otežavajući faktor fizičkog opterećenja.<sup>19</sup>

Pojam izgaranje (englski "burnout") prvi put je primenio američki psihijatar Freudenberger sedamdesetih godina dvadesetog veka definišući sindrom umanjenog ličnog postignuća i emocionalne iscrpljenosti osoba koji rade organizovano pružajući podršku ljudima.<sup>5</sup> Slično opisana stanja u literaturi se sreću i ranije kao "zamor saosećanja", "vikarna trauma", "reakcija iscrpljenosti", "Slučaj gospode Jones" (psihijatrijske sestre razočarane poslom).<sup>12</sup>

Osnovne odlike koje karakterišu ovo stanje su:

- 1) objektivni pad radne efikasnosti
- 2) subjektivni osećaj premora profesionalne nekompetentnosti i gubitak samopoštovanja usled nezadovoljstva na poslu

---

*Adresa autora: Doc dr Backović Dušan,*

3) smetnje pažnje sa distraktibilnošću (lako remećenje toka opažanja i mišljenja)

4) multiple somatiformne smetnje bez organskog uzroka.

Uz ove standardne odlike nekad se zapažaju iznenadni izlivи besa, opšta bevoljnost i cinizam

Postojanje izgaranja nije posebno izdvojeno kao poremećaj ili oboljenje u 10 Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, a po smislu i ispoljavanju moglo bi se pridružiti kategoriji F 43 Reakcija na stres i poremećaj prilagođavnja, gde se zapravo ne pominje ni jedan oblik profesionalnog funkcionisanja u vezi sa ovim poremećajima, već se upućuje na kategoriju faktora koji utiču na zdravstveno stanje- problemi u savladavanju životnih teškoća, svrstanu kao Z 73 Iscrpljenost (staje vitalne iscrpljenosti).<sup>15</sup>

U klasifikaciji Američke psihijatrijske asocijacije DSM IV sindrom izgaranja je svrstan u kategoriju Poremećaj prilagđavanja u vezi sa slabljenjem socijalnog, akademskog ili radnog funkcionisanja.<sup>10</sup>

Sindrom izgaranja se od reakcije na stres može razgraničiti na osnovu vremenske odrednice: stersna reakcija je vremenski ograničeno stanje, a izgaranje je dinamički progresivan proces. Razlikovanje u odnosu na varijante depresivnog poremećaja je u činjenici da je izgaranje ograničeno primarno na profesionalnu sferu, dok ostale sfere delovanja i interesovanja (kao porodica, hobi i sl..) najčešće nisu ugrožene od samog početka.<sup>14</sup>

Univerzalni faktori za sva radna mesta od značaja za nastanak izgaranja su loši ekonomski i materijalno-tehnički uslovi, nestabilna društveno-politička klima, loša organizacija rada i odnosi u kolektivu, kulturno-jezička barijera između radnika i klijenata (u ovom slučaju pacijenata).

Poznata je činjenica da su zdravstveni radnici izloženi brojnim profesionalnim štetnim faktorima fizičkog, hemijskog i biološkog porekla, od kojih su najznačajniji: virusi koji izazivaju

hepeatitis, miokarditis i respiratorne sindrome, ostatici anestetika, citostatika i toksičnih ili senzibilisujućih lekova, kao i ionizujuća i nejonizujuća zračenja.<sup>17</sup>

U nastanku sindroma izgaranja osim osobina poziva, radnog mesta i uslova rada, značajni su i faktori ličnosti koji doprinoše lakšem i bržem razvoju ovog poremećaja: nisko ili narušeno samopoštovanje, spoljašnji lokus kontrole (stav da ne postoji lična mogućnost kontrole i toka ishoda dogadaja), slaba socijalna kompetencija (veština komunikacije, uspostavljanja i održavajući dobrih odnosa na poslu).

Kao potvrda tezama postavljenim u svetu da profesija zdravstvenih radnika spada u sam vrh po riziku za nastanak mentalnih i fizičkih oboljenja govore podaci o uzrocom odlaska u preвремenu invalidsku penziju. Generalni problem kod nas je preterano veliki broj penzionera u odnosu na broj zaposlenih krajem 2000. god. bio je veći tek za 60%. U istom trenutku odnos penzionera starosni 42.8%, invalidski oko 32% porodični 25.2%. Krajem 2000. god. u zdravstvu Srbije bilo je zaposleno oko 136 000 ljudi, a među njima 16.6% lekara, 3% stomatologa, 1.46% farmaceuta, kadrova sa srednjom i višom stručnom spremom 49.1%, a bez srednje škole 29.8%. 1998 zdravstveni radnici su činili 6.32% zaposlenih (72.8% ženskog i 27.2% muškog pola). Profesionalna oboljenja bila su uzrok gubitka radne sposobnosti pet puta češće nego kod ostalih radnika. Najčešća oboljenja koja uzrokuju radnu nesposobnost su kardiovaskularna oboljenja oko 34% i psihijatrijski poremećaji oko 20%.<sup>17</sup>

Goldberg i sradnici su na uzorku od 1272 lekara urgentne medicine otkrili umerene ili izražene znake izgaranja kod 60%.<sup>12</sup> Sproveden upitnik o samoproceni prisustva simptoma izgaranja (40 pitanja o telesnom, mentalnom i emocionalnom iscrpljivanju na poslu) kod 152 radnik DZ Indija i Specijalne bolnice za neurološka i postraumatska stanja Stari Slankamen (23.3% lekara i 76.6% tehničara i fizioterapeuta) govori o prisustvu sindroma izgaranja kod 23.9% lekara i 50% tehničara i to sa predominacijom mentalnih smetnji kod 82.3% i emocionalnih kod 16.9%.<sup>2</sup>

Rad bi svojim pozitivnim ishodom i povratnim dejstvom trebao da razvija racionalne aspekte ličnosti i da doprinosi prevazilaženju i/ili

rešavanju problema kako u radnoj tako i u široj sredini. Međutim problemi koje nosi posao reflektuju se na zdravlje u celini (fizičko, mentalno i socijalno) zaposlenih i njihovih porodica. Health and Safety Executive, procenjuje da je 30 do 40% svih bolesti zbog kojih dolazi do odsustovanja sa posla povezano sa nekim oblikom psihičkih kriza ili mentalnog poremećaja. 16,18 U Velikoj Britaniji se procenjuje da jedan od pet zaposlenih svake godine pati od neke psihičke smetnje i da se pri tome izgubi 90 miliona radnih dana u poređenju sa 8 miliona dana izgubljenih specifično zbog alkoholizma i njegovih komplikacija i 35 miliona dana izgubljenih usled problema koronarne bolesti. 16

### **Teorijski koncept uticaja profesije na mentalno zdravlje**

Prema Karasekovom modelu zahtev-kontrola iz 1979., posao visokog stresa je nosi kombinaciju velikih zahteva i male kontrole (sloboda odlučivanja), tako da povećava rizik psihološke napetosti i fizičke bolesti, a aktivan posao - onaj koji pored velikog zahteva i velike kontrole - razvija motivaciju učenja razvoja novih oblika ponašanja.<sup>11</sup>

Značajni psihosocijalni uzročnici stresa na poslu poput: dvostrukih poruka u komunikaciji, diskriminacija, sukobi između kontrolora i kontrolisanog (podređenog i nadređenog), i preteški posao, smatraju se udruženim sa većom sklonošću za kašnjenjem, odsustvovanjem, lošim radnim učinkom, depresijom i strahom. Na radnom mestu stres pojavljuje kada neki faktor ili kombinacija faktora utiču na radnika u smislu remećenja njegove psihološke ili fiziološke homeostaze. Ti faktori mogu biti eksterni ili interni. Eksterni faktori su različiti pritisci ili zahtevi spoljnog okruženja i izviru iz zanimanja neke osobe, dok su interni faktori vezani za psihološke karakteristike: "ambicioznost, materijalizam, kompetitivnost i agresivnost".<sup>9</sup>

### **Mentalni zamor i premor**

Opterećenje ili visoki intenzitet zahteva posla mogu imati za ishod: kratkotrajne posledice preopterećenja (zamor) i duže opterećenje nižeg intenziteta (monotonija, zasićenje), kao premor koji nosi dugoročne posledice (na primer simptomi stresa i profesionalne bolesti vezane za

rad). Mentalni zamor predstavlja normalni ishod procesa mentalnog preopterećenja. Poznavanje procesa mentalnog zamora se može konceptualizovati kao transakcioni proces regulisanja akcije faktora opterećenja koji obuhvataju ne samo negativne komponente procesa zamora već i pozitivne aspekte učenja u radu, kao što su podešavanje i restrukturiranje procesa rada i pozitivna motivacija. Mentalni zamor se može definisati kao jedan proces vremenski povratnog pada stabilnosti ponašanja u učinku, raspoloženju i aktivnosti posle produženog radnog vremena. To stanje je vremenski povratno putem promena radnih zahteva, uticaja ili stimulacije okoline i potpuno je reverzibilno putem spavanja i sna. Mentalni zamor predstavlja posledicu izvođenja zadatka sa visokim nivoom složenosti koja predominantno obuhvata obradu podataka velike složenosti i obima i produženo trajanje radnog procesa. Simptomi zamora se identifikuju na nekoliko nivoa regulacije ponašanja: disbalans u biološkoj homeostazi između okoline i organizma, deregulacije kognitivnih procesa usmerenih ka cilju i gubitak stabilnosti motivacije usmerene ka cilju kao i opadanje nivoa globalnog postignuća.<sup>1</sup>

Simptomi mentalnog zamora se identifikuju u sledećim podsistemima obrade informacija:

- \* percepcija: smanjena diskriminacija signala, deterioracija praga opažanja
- \* obrada informacija: produžetak vremena odlučivanja, greška u akciji, nesigurnost pri donošenju odluka, blokada, pogrešan redosled akcija, poremećaji senzomotorne koordinacije pokreta
- \* funkcije memorije: produženje vremena upamćivanja u krafkotrajnom memorisanju, kašnjenje pri prenosu informacija kod dugotrajnog memorsanja i usporenje procesa pretraživanja memorije

Fenomenologija mentalnog zamora je dobro izučena i iscrpno opisana, a mnogi vredni metodi procene i velika količina eksperimentalnih rezultata nude mogućnost stepenovanja nivoa mentalnog zamora.<sup>7</sup> To stepenovanje bazira se na kapacitetu u suprotstavljanju padu radne sposobnosti.

Nivo 1: Optimalno efikasan učinak: bez simptoma pada nivoa učinka, raspoloženja i aktivacije.

Nivo 2: Kompletna kompenzacija koju karakteriše povećana psihofiziološka, povećana varijabilnost u kriterijumu učinka.

Nivo 3: Labilna kompenzacija zapaženi zamor, kompenzatorno povećanje psihofiziološke aktivnosti.

Nivo 4: Smanjena efikasnost, pored one koja je opisana u nivou 3 i pad kriterijuma o učinku.

Nivo 5: Dalji poremećaji funkcije: poremećaji u socijalnim odnosima i saradnji na radnom mestu; simptomi kliničkog zamora kao što je gubitak kvaliteta sna i vitalna iscrpljenost

Premor ili iscrpljenost predstavlja oblik stresa, proces koji je definisan kao osećanje progresivnog pojačanja zamora i osećaja trošenja energije. Često je propraćen gubitkom motivacije, osećanja koje sugeriše "dosta, ne više" i prolaskom vremena teži negativnom uticaju na raspoloženje i opšte ponašanje (Freudenberger 1975.). Osobe koje su pogodene često i ne prepoznaju simptome iscrpljenosti već manifestuju: psihosomatske žalbe, poremećaje spavanja, preterani zamor, gastrointestinalne simptome, bolove u ledima i glavobolje. Iscrpljenost se često manifestuje povećanom razdražljivošću, seksualnim problemima i niskim pragom na frustracije. Stanje može progredirati do pojave ravnodušnosti, gubitka samopouzdanja, brzih promena raspoloženja, slobosti koncentracije i depresije.<sup>5</sup>

Posebna stanaja u vezi sa mentalnim premorom i izgaranjem na poslu

Posebna kategorija vezana za radni proces i uslove, ali i za ličnost radnika je klasa anksionosti "kompjuterski fobičari", ljudi koji uznemireno reaguju na dolazak kompjuterskih tehnologija Mada je svaka generacija kompjuterskog softvera sve više uslužna prema korisniku, mnogi radnici su zabrinuti, dok su drugi bukvalno u panici usled izazova "tehnološkog stresa". Neki se plaše ličnog i profesionalnog propusta združenog sa njihovom nesposobnošću sticanja potrebne veštine suočavanja sa generacijom tehnologije. Ovi problemi znatno su izraženiji kod starijih radnika, što se uklapa u koncept mizeoneizma - straha od novog.<sup>9</sup>

Druga populacija radnika, koja se evidentno nalazi u riziku doživljavanja visokog i povremeno iznurujućeg nivoa uznemirenosti su javni radnici, profesionalni umetnici, muzičari i estr-

adni izvodač jer se susreću uz nemirenošću i naporanim angaržovanjem koje nosi javno izvođenje i "strah od pozornice", a od njih se očekuje da prestave ceo svoj kvalitet u jednom momen-tu.<sup>13</sup> Odgovarajuće ovome u zdravstvenoj struci bilo bi polaganje mnogobrojnih ispita tokom edukacije do sticanja zvanja, što predhodno traumatizuje i senzibiliše lekara neizbežnima neprijatnim iskustvima i pre početka bavljenja profesijom. A zatim, i kao deo svakodnevnih aktivnosti lekara predavača koji učestvuju na naučno-stručnim skupovima pred različitim auditorijumima.

Depresija predstavlja jedno od najčešćih problema mentalnog zdravlja na radnom mestu. U psihosociološkom domenu se nalaze mnogi "depresivni faktori" radnog mesta: pitanja gubitka ili zaprećenog gubitka posla ili beneficija, klima opadanja produktivnosti, spajanja i promene posla i konstantno uvodenje novih tehnologija. Zanimanja koja su posebno sklona većim depresivnim poremećajima, dijagnostkovana u SAD, putem DSM III (Diagnostic and Statistical Annual of Mental Disorders) su: radnici u sudu, sekretarice i nastavnici.<sup>4</sup> Dva od deset radnika mogu tokom svog života očekivati epizodu depresije, dok su žene 50% više podložnije depresiji nego muškarci. Jedan od deset radnika svih struka će ispoljiti depresiju, dovoljno ozbiljnu da ga za određeno vreme odvoji od radnog mesta. Greenberg et al. (1993) procenjuju da ekonomski teret zbog depresije u SAD iznosi godišnje oko 43,7 milijardi dolara. Od tog 28% se pripisalo direktnim troškovima medicinske nege, a 55% kombinaciji odsustvovanja sa posla i smanjene radne produktivnosti. Isti autori su istakli dve prepoznatljive osobine depresije, prva je da se ona može dobro lečiti dok je druga, da depresija uvek nije jasno prepoznatljiva. Između 80% i 90% ljudi koji pate od depresije može se leći uspešno, ali samo jedan od tri obolela ispoljava ličnu motivaciju da se leči.<sup>6</sup> Poznatsa je činjenica da lečenje lekara obolelog od bilo koje somatske ili psihičke bolesti nosi niz etičkih problema. Empirija pokazuje da je lična motivacija lekara za lečenjem, kao i njihova disciplina u primeni terapijskog postupka do kraja česti slaba. Ovo je naročito očigledno kada su u pitanju psihijatrijski poremećaji, gde je uvid u sopstveno stanje u osnovi umanjen ili izmenjen.

Karoshi kao medicinski izraz odnosi se na na

smrtnost ili radnu nesposobnost usled naglog razvoja infakta miokarda ili akutne srčane insuficijencije, što se može ispoljiti usled pogoršanja stanja hipertenzivih i degenerativnih sklerotičnih oboljenja krvnih sudova usled neprekidnog teškog rada.<sup>8</sup> Taj je ekstremni fenomen prvi put identifikovan u Japanu, a izraz je naknadno i međunarodno prihvacen. Karoshi slučaje karakteriše visoki stepen radnih zahteva i niža socijalna podrška. Analiza karoshi slučajeva opisuje ove ljude kao entuzijaste, oduševljene svojim poslom, koji su često ignorisali lične potrebe za regularnim odmorom. Ukoliko su im poslovi visoko zahtevni, oni možda neće moći kontrolisati svoje radne sate što će te radnike odvesti u zonu visokog rizika. Dobro je poznato da japski radnici rade duže u poređenju sa radnicima ostalih razvijenih industrijskih zemalja. Normalni broj godišnjih radnih sata u Japanu je 1993. iznosio 2.017, u SAD 1.904, 1.763 u Francuskoj i 1.769 u Velikoj Britaniji (ILO International Labour Organisation 1995). Ovi podaci mogu se dovesti u vezu sa napanim radom lekara i zdravstvenih radnika operativnih i urgentnih medicinskih disciplina. Daleko od toga da je beskom-promisna radna disciplina sociokulturna odlika našeg prostora, međutim u pojedinim situacijama: zahtevom organizacije posla, usled lične motivacije (ambicija u napredovanju u zvanju, naučni motivi, pa i rešavanje slabije materijalne situacije) angaržuje lekara toliko da prekoračuje sopstvene psihofizičke mogućnosti. Naprasne smrti na radnom mestu, nažlost i kod nas nisu retka pojave.

Prevencija mentalnog zamora i premora i iz-garanja u radu

Planiranje i dizajniranje strukture zadatka, radnog okruženja, perioda odmaranja tokom radnog vremena i dovoljno spavanje predstavljaju opšte prihvачene načine smanjenja simptomata nastalog mentalnog zamora kako bi se prevenirala pojavea kliničkih posledica:

1. Promene strukture zadataka. Dizajniranje preduslova za adekvatno učenje i struktuiranje zadataka je suština za prevenciju u smislu mentalnog preopterećenja ili povećanja motivacije kod nestimulativnih poslova.
2. Uvođenje sistema kratkoročnih prekida tokom rada. Više kratkih prekida su efikasniji od manjeg broja dužih prekida; efekti zavise od fiksнog i predvidljivog plana vremena, ali

sadržina prekida mora kod fizičkih i mentalnih poslovnih imati kompenzatornu funkciju.

3. Dovoljno relaksacije i sna: Posebni programi pomoći radnicima i tehnika upravljanja stresom mogu pomoći sposobnosti relaksacije i prevenciji razvoja hroničnog zamora .

Strategija podizanja otpornosti prema izgaranju:

- 1) Razvijanje sposobnosti samoopažanja o izloženosti stresu i njegovim psihofizičkim posledicama
- 2) Strukturisane rasporeda vremena (prioriteti poslova, režim rad/odmor)
- 3) Postavljanje jasnih granica sopstvene kompetencije i odgovornosti u odnosu na posao
- 4) Tehnike samoinstrukcija i samoohrabrivanja
- 5) Vežbe relaksacije i srodne tehnike
- 6) Razvijanje socijalnih veština u komunikaciji sa kolegama
- 7) Izbegavanje upotrebe stimulativnih sredstava: kofeina, nikotina, alkohola
- 8) Mreža profesionalne podrške: "vertikalna"- intervizijski sastanci, "horizontalna"- supervizija od kompetentnijih stručnjaka bez autoritarnog pristupa
- 9) Permanentna edukacija i ovladavanje novim profesionalnim veštinama i sadržajima

### Literatura

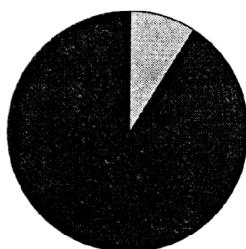
1. Brodsky C.M. Long-term workstress. Psychosomatics 1984. 25 (5):361-368.
2. Čanković S., Pešić S. Stepen dagorevanja zdravstvenih radnika uslovjen uslovima i organizacijom rada iu zdravstvenim ustanovama. Zbornik radova i rezimea "Zdravstvena zaštita radnika u zdravstvu" XXII Somborski medicinski dani 2002. str.55-56.
3. Drinkwater J. Death from overwork. Lancet 1992. 340:598.
4. Eaton W.W., Anthony J.C., Mandel W. and Garrison R. Occupations and the prevalence of major depressive disorder. J Occup Med 1990. 32(11):1079-1087.
5. Freudenberg H.J. The staff burn-out syndrome in alternative institutions. Psychother Theory Res Pract 1975. 12:1.
6. Greenberg P.E., Stiglin L.E., Finkelstein S. and Berndt E.R. The economic burden of depression in 1990. J Clin Psychiatry 1993. 54(11):405-418.
7. Hacher W. Mental workload. In: Encyclopedia of Occupational Health and Safety. ILO Geneve 1998.
8. Hartani T. Karoshi: Death from Overwork. In: Encyclopedia of Occupational Health and Safety. ILO Geneve 1998.
9. Houptman I.D. and Kompier M.A.J. Work and Mental Health. In: Encyclopedia of Occupational Health and Safety. ILO Geneve 1998.
10. Kaplan H.I. and Sadock B.J. Comprehensive Textbook of Psychiatry Baltimore:Williams & Wilkins. 2001.
11. Karasek R and Theorell T. Healthy Work. London: Basic Works. 1990.
12. Knežević A., Miloščin S. Radni angaržman kao izvor hroničnog stresa- sindrom izgaranja na radu. Zbornik radova i rezimea "Zdravstvena zaštita radnika u zdravstvu" XXII Somborski medicinski dani 2002. str.21-27.
13. Lazarus R.S. Psychological stress in the work place. J Soc Behav Personal 1991. 6(7):114.
14. Shaufeli, C. Maslach C., and T. Marek Eds.: Professional Burnout: Recent Developments in Theory and Research. Taylor and Francis, Washington, USA.
15. Međunarodna klasifikacija bolesti MKB-10. WHO 1992. Savremena administracija 1997.
16. O Leary L. Mental health at work. Occup Health Rev 1993. 45:23-26.
17. Pavlović M. Uzroci invalidnosti kod zdravstvenih radnika. Zbornik radova i rezimea "Zdravstvena zaštita radnika u zdravstvu" XXII Somborski medicinski dani 2002. str.13-20.
18. Ross D.S. Mental health at work. Occup Health Safety 1989. 19(3):12.
19. Savić Č. Lekar i stres. Zbornik radova i rezimea "Zdravstvena zaštita radnika u zdravstvu" XXII Somborski medicinski dani 2002. str.52-54.
20. Uchata T. Long working hours and occupational stress-related cardiovascular injuries among middle-aged workers in Japan. J Hum Ergol 1991.20(2):147-153.

**SMERNICE ZA PRAKTIČAN RAD LEKARA****SPREČAVANJE KARIJESA ZUBA KOD DECE  
SA VISOKIM RIZIKOM**

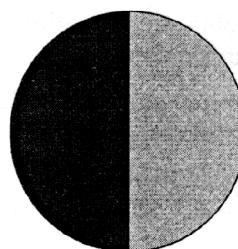
**Ciljana prevencija karijesa stalnih zuba dece od 6 do 16 godina  
koja dolaze na pregled kod stomatologa**

**PRIMARNA PREVENCIJA: *Održavati higijenu zuba deteta pre pojave karijesa***

Treba ciljano primeniti prevenciju jer karijes nije ravnomerno distribuiran u populaciji:



9% dece stare 5 godina i  
6% dece stare 14 godina  
čine 50% dece sa karijesom



Kod svakog deteta koje dođe na pregled treba precizno proceniti rizik od karijesa. Uzeti u obzir sledeće faktore:

FAKTORI RIZIKA		KATEGORIJA RIZIKA
<b>Klinički nalaz</b>	<b>VISOK RIZIK</b>	<b>NIZAK RIZIK</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nove lezije</li> <li>- Prevremeno vađenje zuba</li> <li>- Karijes ili popravke prednjih zuba</li> <li>- Brojne popravke</li> <li>- Fisure nisu zatvorene</li> <li>- Fiksirane proteze</li> <li>- Parcijalna proteza</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nema novih lezija</li> <li>- Nijedan zub nije izvaden zbog karijesa</li> <li>- Zdravi prednji zubi</li> <li>- Nema ili mali broj popravki</li> <li>- Popravke urađene mnogo god. ranije</li> <li>- Zatvorene fisure</li> <li>- Nema proteze</li> </ul>
<b>Dijeta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Čest unos šećera</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Redak unos šećera</li> </ul>
<b>Socijalni status</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Siromaštvo</li> <li>- Karijes čest kod rođaka</li> <li>- Nepoznavanje bolesti zuba</li> <li>- Neredovne posete zubaru</li> <li>- Uzimanje hrane između obroka</li> <li>- Nebriga o Zubima</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Blagostanje</li> <li>- Karijes redak kod rođaka</li> <li>- Poznavanje bolesti zuba</li> <li>- Redovne posete zubaru</li> <li>- Ne uzimanje hrane između obroka</li> <li>- Briga o Zubima</li> </ul>
<b>Upotreba fluorida</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voda za piće nije fluorisana</li> <li>- Dete ne dobija fluor</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Voda za piće je fluorisana</li> <li>- Dete dobija fluor</li> </ul>
<b>Kontrola plaka</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ne koristi se pasta sa fluorom</li> <li>- Retko i neefikasno čišćenje zuba</li> <li>- Loša tehnika pranja zuba</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Često i efikasno čišćenje</li> <li>- Dobra tehnika pranja zuba</li> </ul>
<b>Saliva</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nedovoljno stvaranje pljuvačke</li> <li>- Mali puferski kapacitet</li> <li>- Veliki broj <i>S. mutans</i>-a i <i>Lactobacillus</i>-a</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Normalno stvaranje pljuvačke</li> <li>- Veliki puferski kapacitet</li> <li>- Mali broj <i>S. mutans</i>-a i <i>Lactobacillus</i>-a</li> </ul>
<b>Ostale bolesti</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Postojanje drugih bolesti</li> <li>- Fizički hendikep</li> <li>- Kserostomija</li> <li>- Dugotrajno uzimanje lekova koji izazivaju karijes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nema drugih bolesti</li> <li>- Nema hendikepa</li> <li>- Normalno stvaranje pljuvačke</li> <li>- Nema dugotrajnog uzimanja lekova</li> </ul>

Za decu koja se ne mogu jasno svrstati u kategoriju visokog ili niskog rizika se smatra da su pod umerenim rizikom.

**PRIMARNA PREVENCIJA KOD DECE SA VISOKIM RIZIKOM OD KARIJESA****> PROMENA PONAŠANJA**

- A** Pokazalo se korisnim **obrazovati decu o nezim zuba** dok su na zubarskoj stolici.
- A** Deca treba da **peru zube** 2 puta dnevno pastom koja sadrži bar 1 promil fluorida. Dovoljno je da se pasta samo ispljune, bez naknadnog ispiranja usta vodom.
- C** Deci treba objasniti da **slatkiše i sokove ne uzimaju između obroka**.
- B** Savetovati primenu **zasladivača** umesto šećera, posebno ksilitola.
- B** Deci savetovati **žvakaču gumu bez šećera**, posebno one sa ksilitolom.
- B** Lekari treba da propisuju **lekove koji ne sadrže šećer**.

**> ZAŠTITA ZUBA**

- A** Treba koristiti **zalivače** na Zubima koji imaju rupice ili fisure, posebno ako se radi o deci sa visokim rizikom od karijesa.
- B** Stanje zalivenih zuba kontrolisati pri svakom pregledu.
- B** Zalivače od staklastog jonomera treba koristiti samo ako su smolasti zalivači neprikladni.
- B** **Tablete fluora** (1mg dnevno) treba dati deci sa visokim rizikom od karijesa.
- B** **Fluoridni lak** se može primeniti na svakih 4-6 meseci kod dece sa visokim rizikom od karijesa.
- B** Jedna od mogućnosti za sprečavanje karijesa je upotreba **hlorheksidinskog laka**.
- Zubari i drugi zdravstveni radnici treba stalno da podstiču sprovođenje preventivnih mera kod dece.

**SEKUNDARNA I TERCIJARNA PREVENCIJA KARIJESA ZUBA****Sekundarna prevencija:** Ograničiti karijes u ranom stadijumu**Tercijarna prevencija:** Rehabilitovati kariozne zube uz dalju preventivnu negu**> DIJAGNOZA KARIJESA ZUBA**

- A** **Rendgenske snimke** zuba treba obavezno uraditi prilikom prvog pregleda.
- B** Učestalost novog snimanja zuba zavisi od visine rizika od karijesa.

*Samo popravka karioznih zuba nije dovoljna za prevenciju novog karijesa.*

**Primarne preventivne mere se moraju nastaviti.****> ZAMENA PLOMBI**

- B** Dijagnoza sekundarnog karijesa ispod plombe je vrlo teška; potrebno je dokazati aktivnu bolest pre nego što se pristupi zameni plombe.
- Ako se proceni da je oštećen samo deo plombe, onda je treba samo popraviti (nije potrebna zamena).

**> LEČENJE KARIJESA****Okluzivni karijes**

- A** Ako se karijes proširio u dentin, potrebno je oštećeni dentin otkloniti i zub plombirati. Ako je zahvaćen samo deo fisurnog sistema, lečenje izbora je popravka složenim zalivačem.
- C** **Zubni amalgam** je dobar materijal za popunjavanje; čak je i tretman izbora u mnogim situacijama. Nema dokaza da su plombe od amalgama štetne za zdrave zube.

**Aproksimalni karijes**

- A** Kada je karijes na dodirnim površinama susednih zuba ograničen na gleđ, onda se preporučuju preventivne mere, npr. lokalno lakiranje zuba fluoridnim lakom.

**Karijes sa glatkom površinom**

- Lečenje karijesa sa glatkom površinom (nema rupe u zubu) isto je kao i lečenje karijesa susednih zuba ograničenog na gleđ.

## SEKUNDARNA PREVENCIJA KORONARNE BOLESTI POSLE INFARKTA MIOKARDA

**PROCENA STANJA SRCA**

*Odmahn posle infarkta miokarda*

**B Test tolerancije napora**

*Ako je pozitivan, razmotriti mogućnost koronarne angiografije (videti smernicu o koronarnoj revaskularizaciji)*

**B Ekokardiografija**

*(Videti smernicu o popuštanju srca zbog insuficijencije leve komore)*

**MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA**

**A** Aspirin  
**A** β-blokator  
**A** ACE-inhibitor

**A** Pravastatin i simvastatin su lekovi izbora za sniženje lipida kod bolesnika posle infarkta miokarda

**C** Izbor leka treba učiniti na osnovu rezultata kliničkih studija, neželjenih efekata i odnosa efektivnost leka/troškovi

**PROMENA NAVIKA****B Prekinuti pušenje**

**A** Povećati unos voća i povrća

**B** Smanjiti unos alkohola  
 $\leq 30\text{g alkohola/dan (muškarci)}$  ili  $\leq 20\text{g alkohola/dan (žene)}$

**B** Redovno vežbati

**TRETMAN FAKTORA RIZIKA**

**ukupni holesterol < 5.0 mmol/l**

**5.0 - 6.0 mmol/l**

**$\geq 6.0 \text{ mmol/l}$**

**B** Izmeriti holesterol u serumu tokom 24h od akutnog infarkta miokarda. Ponoviti (idealno posle gladovanja) posle 6-12 nedelja

**C** Insistirati na dijeti

**C** Izmeniti navike i ponovo izmeriti holesterol posle 6-12 nedelja: uvesti lekove koji snižavaju lipide ako holesterol ostane  $> 5.0 \text{ mmol/l}$

**A** Uvesti lekove koji snižavaju lipide  
Podešavati dozu tako da se ukupni holesterol smanji ispod  $5.0 \text{ mmol/l}$

**C** Lečiti hipertenziju

**B** Ohrabriti gojazne bolesnike da smršaju

**KARDIOLOŠKA REHABILITACIJA**

*(Smernica u izradi)*

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

60 - avgust-decembar/2002.

Vol. 1 - Broj 2-3

ATRIJALNA FIBRILACIJA		ANGINA PECTORIS	
B	Razmotriti primenu <i>digoksina</i>	A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Razmotriti primenu <i>β-blokatora</i> (ukoliko već nisu uključeni)</li> <li>- <i>nitrati</i> za oralnu primenu</li> <li>- blokatori kalcijumskih kanala (<i>amlodipin</i>)</li> </ul>
A	Razmotriti primenu <i>varfarina</i>	B	Uputiti bolesnika <i>kardiologu</i> i razmotriti mogućnost <i>revaskularizacije</i> .
B	Razmotriti upućivanje na kardioverziju i mogućnost terapije <i>amiodaronom</i> kako bi se održao sinusni ritam.		

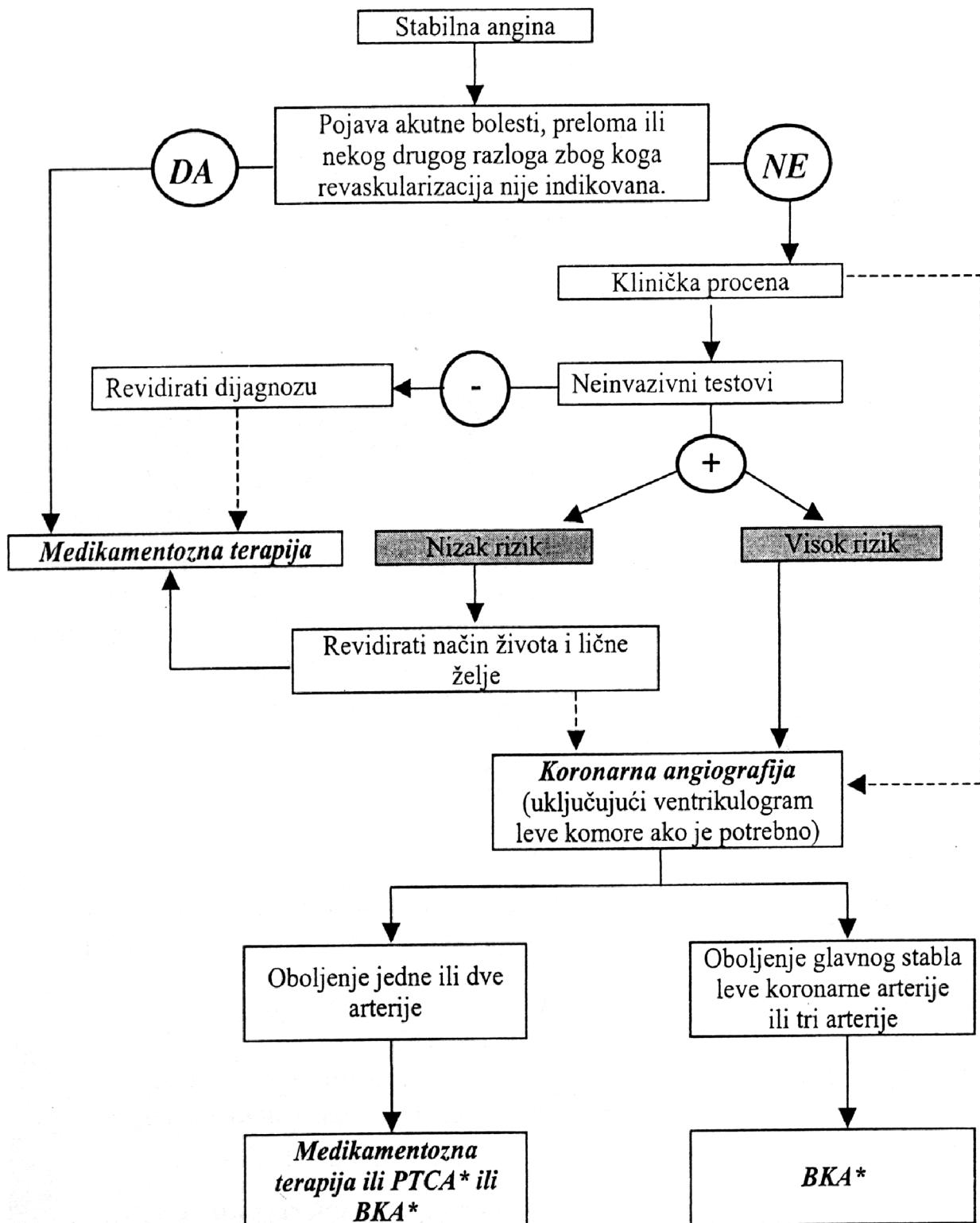
VAKCINACIJA		TRANSPLANTACIJA SRCA	
A	Sve bolesnike sa insuficijencijom srca treba <i>vakcinisati protiv pneumokoknih infekcija</i> (samo jednom) i <i>influence</i> (svake godine)	B	Transplantaciju srca treba razmotriti kod bolesnika mlađih od 65 godina sa teškom hroničnom srčanom insuficijencijom, gde druge hirurške intervencije nisu izvodljive.

## DIJAGNOZA I LEČENJE SRČANE INSUFICIJENCIJE USLED POPUŠTANJA LEVE KOMORE

<b>ISPITIVANJE I POSTUPCI KOD BOLESNIKA SA POPUŠTANJEM LEVE KOMORE</b>			
<b>ISPITIVANJE SUSPEKTNE SRČANE INSUFICIJENCIJE</b>		<b>OPŠTE MERE</b>	
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>- kompletan krvni slikan</li> <li>- biohemijski status</li> <li>- testovi funkcije štitaste žlezde</li> </ul>	C	Izbegavati slanu hranu
		A	Predložiti bolesniku odgovarajuće vežbe ako nema kontraindikacija
B	<i>EKG sa 12 odvoda</i>		
C	<i>Ehokardiogram</i> , ako je ikako moguće	C	<i>Alkohol</i> je kontraindikovan kod alkoholne kardiomiopatije, ali je inače dozvoljen u malim količinama (1-2 čašice dnevno)
C	<i>Rendgenski pregled grudnog koša</i> (upozorenje: ovaj pregled nije zamena za ehokardiogram ili RNVG)	A	Svaki bolesnik bi trebalo da ima individualni plan za <i>odvikavanje od pušenja</i> .
C	<i>RNVG</i> se ne primenjuje rutinski, ali se može koristiti ako nije moguća kvalitetna ehokardiografija	C	Lečiti <i>gojaznost</i> postepeno, tako da gubitak težine bude umeren
<input checked="" type="checkbox"/>	Ako je moguće, <i>isključiti lekove koji deluju negativno inotropno</i> , na pr. nesteroidne antiinflamatorne lekove i većinu blokatora kalcijumskih kanala	C	<i>Kaheksija</i> zahteva lečenje od strane lekara opšte prakse i dijetetičara.

<b>MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA SRČANE INSUFICIJENCIJE</b>	
A	Razmotriti primenu <i>inhibitora angiotenzin konvertaze</i>
A	Razmotriti primenu <i>β-blokatora</i> kod bolesnika sa stabilnom, slabo do umereno ispoljenom srčanom insuficijencijom (I-III stepen po NYHA klasifikaciji) uz veliku opreznost i samo pod nadzorom specijaliste
A	Razmotriti primenu <i>diuretika</i> ako postoje znaci retencije natrijuma i vode
A	Razmotriti primenu male doze (25mg, oralno, jednom dnevno) <i>spironolaktona</i> kod bolesnika sa umerenom ili teškom srčanom insuficijencijom (III/IV stepen NYHA klasifikaciji) ako simptomi perzistiraju i postoji retencija natrijuma i vode (obavezni su biohemijski pregledi krvi).
A	Razmotriti primenu <i>digoksina</i> kod bolesnika sa III/IV stepenom srčane insuficijencije po NYHA klasifikaciji kod kojih simptomi perzistiraju, kao i kod bolesnika sa znatnim popuštanjem leve komore ili perzistirajućom kardiomegalijom.
A	Razmotriti primenu kombinacije <i>hidralazina i izosorbiddinitrata</i> ili nekog od <i>blokatora receptora angiotenzina II</i> ako se utvrdi da bolesnik ne podnosi inhibitore konvertaze.
C	Razmotriti primenu <i>inhibitora HMG CoA reduktaze</i> (statini) ako postoji koronarna

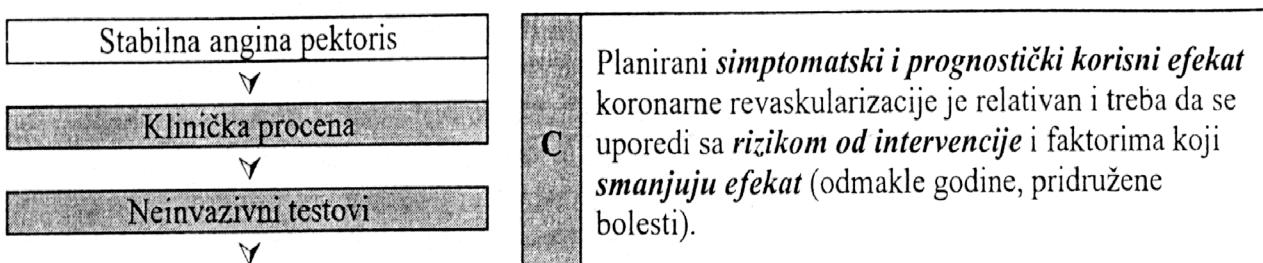
**PREDLOŽENI ALGORITAM ZA POČETNO LEČENJE BOLESNIKA SA STABILNOM ANGINOM PEKTORIS**



\*Medikamentozna terapija može biti jedina mogućnost ako postoji jako slaba funkcija komora ili izraženo distalno oboljenje koronarnih arterija.

## KORONARNA REVASKULARIZACIJA U TRETMANU STABILNE ANGINE PEKTORIS

**C** Tretman bolesnika sa anginom pektoris koji su upućeni na koronarnu revaskularizaciju treba da bude deo *strategije modifikacije ove bolesti*, uključujući procenu rizika, sekundarnu prevenciju, izmenu načina života i kardiološku rehabilitaciju.



**KORONARNA ANGIOGRAFIJA** je indikovana kod:

- |          |   |
|----------|---|
| <b>C</b> | Bolesnika koje angina i dalje <i>ograničava u aktivnostima</i> iako je primenjena optimalna terapija; oni mogu očekivati <i>poboljšanje simptoma</i> posle koronarne revaskularizacije.           |
| <b>C</b> | Bolesnika čija klinička slika ili rezultati neinvazivnih ispitivanja ukazuju na <i>lošu prognozu</i> ; oni mogu očekivati <i>poboljšanje prognoze</i> posle koronarne revaskularizacije.          |
| <b>B</b> | Bolesnika čiji rezultati neinvazivnih ispitivanja su <i>negativni ili nejasni</i> , ali koji i <i>dalje imaju bol u grudima</i> koji je jak, učestao ili dovodi do višestrukih prijema u bolnicu. |



### KORONARNA REVASKULARIZACIJA

**A** *Koronarna revaskularizacija* je indikovana kod bolesnika koje angina i dalje ograničava u aktivnostima, iako je primenjena optimalna terapija, pod uslovom da imaju pogodnu anatomiju koronarnih arterija.



### PERKUTANA TRANSLUMINALNA KORONARNA ANGIOPLASTIKA (PTCA)

- |          |  |
|----------|--|
| <b>A</b> | PTCA je bolja od BKA kod bolesnika sa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• oboljenjem dve arterije bez značajnog suženja proksimalnog dela leve prednje descedentne grane (LPD)</li> <li>• oboljenjem jedne arterije</li> </ul> |
| <b>B</b> | Kod bolesnika koji već imaju ugrađen koronarni bajpas, bolje je izvesti PTCA (ako je tehnički moguće) nego ponoviti BKA.   |

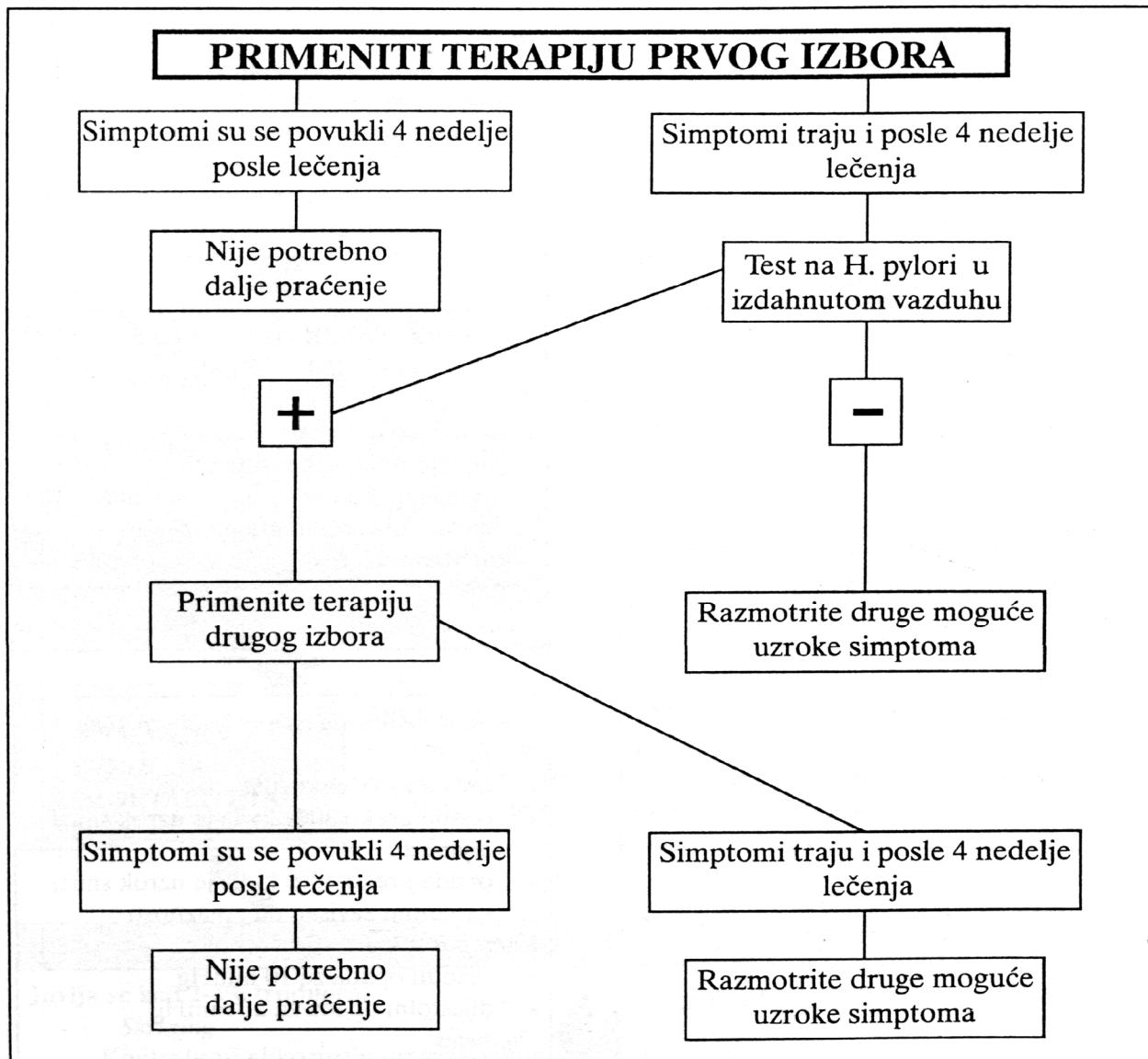
### BAJPAS KORONARNIH ARTERIJA (BKA)

- |          |  |
|----------|--|
| <b>A</b> | BKA popravlja prognozu kod bolesnika sa: <ul style="list-style-type: none"> <li>• suženjem glavnog stabla leve koronarne arterije većim od 50%</li> <li>• oboljenjem tri arterije</li> <li>• oboljenjem dve arterije uključujući značajnu stenu LPD grane, posebno ako je oslabljena funkcija leve komore ili je ergo-test jako pozitivan</li> </ul> |
| <b>B</b> |  |

- |          |   |
|----------|---|
| <b>B</b> | Radi što boljeg efekta, revaskularizaciju treba uraditi uz <i>minimalno odlaganje</i> .   |
| <b>B</b> | Bolesnici sa koronarnom revaskularizacijom treba <i>da prestanu da puše</i> .   |
| <b>A</b> | Pozitivan efekat revaskularizacije treba održavati <i>sekundarnom prevencijom</i> ( <i>aspirin</i> i lekovi koji <i>snižavaju lipide</i> u krvi). |

**PRAĆENJE POSLE ERADIKACIONE TERAPIJE****Ovo je C stepen preporuke na osnovu IV nivoa dokazanosti**

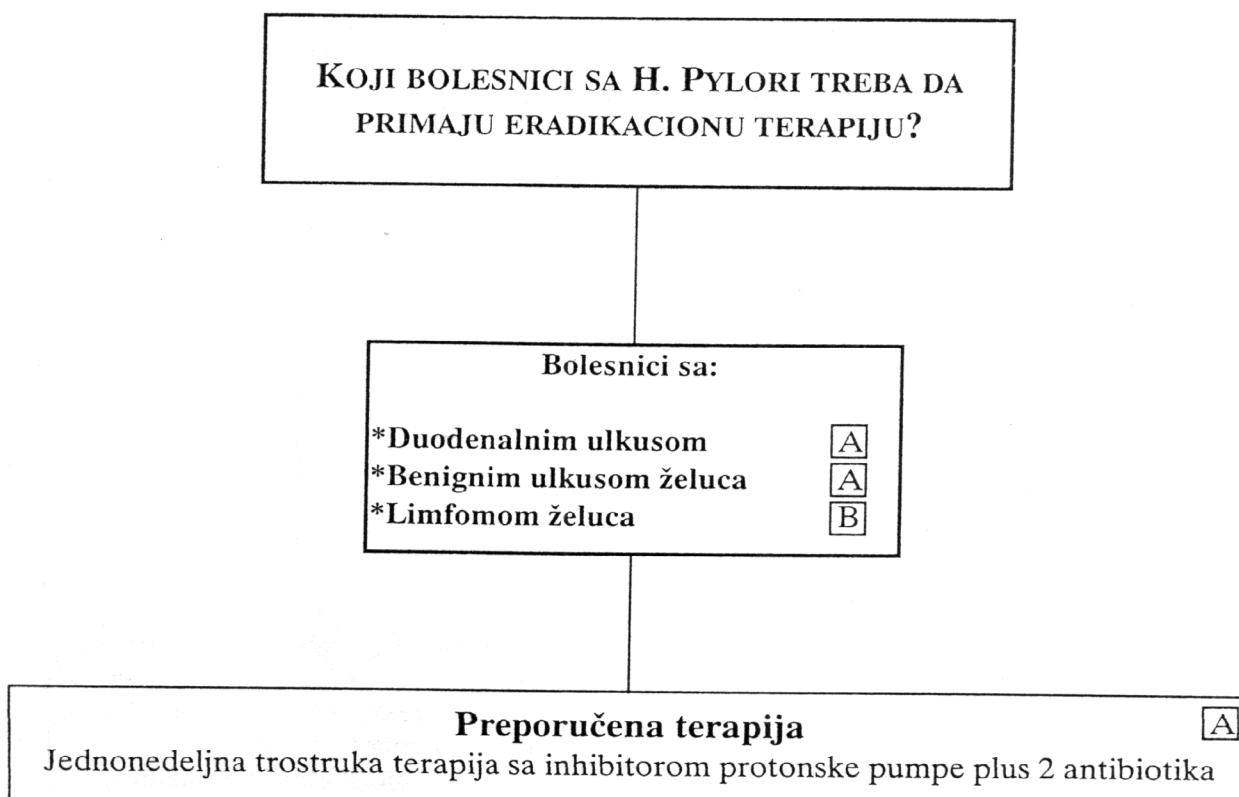
- ◊ Nekomplikovani ulkus duodenuma  
Pratite donji dijagram

**Komplikovani peptički ulkus**

Ako se već javljala neka komplikacija ulkusa, treba potvrditi kod svih takvih pacijenata eradikaciju H. Pylori testom u izdahnutom vazduhu ili endoskopski.

**Želudačni ulkus**

# HELICOBACTER PYLORI - ERADIKACIJA KOD DISPEPSIE



## NA PRIMER:

**Inhibitor protonke pumpe**  
*(definisana dnevna doza)*  
**Metronidazol 400mg / 8h**  
**Amoksicilin 500mg / 8h**

III

**Inhibitor protonske pumpe**  
*(definisana dnevna doza)*  
**Klaritromicin 250mg / 8h**  
**Amoksicilin 500mg / 8h**

#### KOD ALERGIJE NA AMOKSICIJU IN:

**Inhibitor protonске помпе  
(definisana dnevna doza)**  
**Metronidazol 400 mg / 12h**  
**Klaritromicin 250mg / 12h**

### Napomena:

- 1 Značaj eradikacije H. Pylori kod ulkusa nastalih zbog nesteroidnih antiinflamatornih lekova nije jasan.
  - 2 Kod bolesnika sa aktivnim ulkusom treba nastaviti terapiju inhibitorom sekrecije kiseline još jednu nedelju (duodenalni ulkus) ili još tri nedelje (želudačni ulkus) posle trostrukе terapije.

**PRIKAZI KNJIGA****HELICOBACTER PYLORI  
INFEKCIJA - PATOGENEZA  
KLINIČKE POSLEDICE****Autori:** Dr sc. med. Saša Grgov**Glavni i odgovorni urednik:****Izdavač:** „Naša reč“ Leskovac**Godina izdanja:** 2002.

Na osnovu odluke Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu, br. 14-2346/6-1, od 19. aprila 2002. godine, rukopis HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA - PATOGENEZA I KLINIČKE POSLEDICE, autora dr sc. med. Saše Grgova, odobren je za štampanje u formi monografije.

Monografija se nalazi u prodaji u knjižari „Prosveta“ Medicinskog fakulteta

Univerziteta u Nišu. Na raspolaganju je za čitanje u biblioteci Medicinskog fakulteta u Nišu i biblioteci Okružne podružnice SLD u Leskovcu.

Monografija se u celini nalazi na Web sajtu Udruženja gastroenterologa Srbije i Crne Gore ([www.yuga.org.yu](http://www.yuga.org.yu))

**RECENZIJA****Prof. dr Tomislav Tasić**

Monografija Helicobacter pylori infekcija - patogeneza i kliničke posledice, prikladno je tehnički sačinjena i sadrži 7 poglavlja.

U uvodu je izneta kratka istorija otkrića bakterije Helicobacter pylori (H. pylori), koje će omogućiti sagledavanje najmasovnije infekcije Ijudi i uzročne povezanosti H. pylori infekcije sa određenim oboljenjima.

U poglavlje Epidemiologija i mikrobiologija Helicobacter pylori infekcije uneti su podaci o prevalenciji H. pylori infekcije i istaknut je značaj socioekonomskog statusa inficiranih. Pobrojani su drugi članovi porodice Helicobacter a i komentarisana veza spiralne i kokoidne forme H. pylori.

Sakupljena znanja o patogenezi Helicobacter pylori infekcije, praktično do današnjih dana, data su u istoimenom poglavlju. Edukativno su komentarisani rizični faktori domaćina (pol, HLA genotip, krvnogrupni antigeni, želudačna kisela sekrecija), kao i patogena svojstva bakterije (bakterijska adherencija, bakterijski enzimi, lipopolisaharidi, genetska heterogenost). Iscrpno obrazloženi bazični podaci neophodni za razjašnjenje komplikovanih odnosa bakterije -

agensa i inficirane osobe - domaćina, omogućavaju da se bolje shvati prikazani mehanizam oštećenja gastrične sluzokože kod H. pylori infekcije.

Centralno poglavlje monografije je, bez sumnje, poglavlje pod nazivom Kliničke posledice Helicobacter pylori infekcije, u kome su dati detaljni podaci o svim kliničkim formama H. pylori infekcije, prikazani u 7 naslova i većem broju podnaslova. Tekst ovog poglavlja pokazuje da autor dobro poznaje opisanu problematiku, što proizilazi iz studioznog proučavanja literature, ali i iz rezultata sopstvenog istraživanja.

Iscrpni podaci o H. pylori gastritisu objedinjeni su celovitim prikazom ovog medicinskog problema, sa studioznim komentarisanjem odnosa inflamacije, aktivnosti gastritisa, atrofije i intestinalne metaplazije sa H. pylori kolonizacijom. Diskutovani su kontroverzni podaci u literaturi o uticaju eradicacije H. pylori infekcije na mogućnost povlačenja prekanceroznih promena želuca i istaknuta neophodnost formulisanja adekvatnog protokola praćenja pacijenata sa ovim promenama.

Hronična dispepsija predstavlja značajan problem u kliničkoj praksi zbog velike učestalosti i prisutnih dijagnostičkih i terapijskih dilema. U tekstu Helicobacter pylori i dispepsija diskutovan je problem dispepsije u odnosu na H. pylori infekciju i uputno dat dijagnostički postupak, kao i mogućnosti tretmana pacijenata sa neispitanom hroničnom dispepsijom.

Misterija patogeneze ulkusne bolesti želuca i duodenuma provlačila se kroz vekove. Otkriće H. pylori, najvažnijeg uzroka nastanka ulkusne bolesti, predstavlja ogroman doprinos razumevanju etiopatogeneze ove masovne bolesti Ijudi, koji je otvorio sasvim nove terapijske pristupe u optimalnom lečenju. Tekst Helicobacter pylori i ulkusna bolest želuca i duodenuma u sveobuhvatnoj opservaciji daje najsavremenije podatke o karakteristikama gastritisa, želudačnoj kiseloj sekreciji i distribuciji H. pylori kolonizacije kod pacijenata sa ulkusom želuca i duodenuma. U patogenezi nastanka duodenalnog ulkusa, poseban osvrt dat je izučavanju gastrične metaplazije u duodenumu. Komentarisana je i uloga H. pylori u komplikacijama ulkusne bolesti, kao i uticaj eradicacije H. pylori na tok ulkusne bolesti.

Nije zaobidjen ni drugi najčešći uzrok ulkusne bolesti - nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL). Izneta su mnoga zapažanja i dileme o efektu interakcije H. pylori i NSAIL na sluzokozu gastroduodenuma i navedeni faktori koji bi mogli da utiču na karakter kliničkog ispoljavanja ove interakcije.

Najnovija shvatanja o hroničnim inflamatornim promenama kardije, intestinalnoj metaplaziji kardije i ezofagogastričnog spoja, u relaciji sa H. pylori, data su u tekstu pod nazivom Helicobacter pylori, kardijska i gastroezofagusna refluksna bolest. Komentarisane su dileme i izveden zaključak sa najnovijim koncepcijama o tretnjanu H. pylori infekcije kod ovih kliničkih stanja.

Problem malignih oboljenja želuca obrađen je u tekstu Helicobacter pylori i gastridni karcinom i tekstu Helicobacter pylori i gastrični limfom. Otkriće H. pylori otvorilo je nove puteve u izučavanju gastrične karcinogeneze. Sistematski i edukativno su izložene hipoteze o ulozi H. pylori u razvoju gastričnog karcinoma i prikazan mogući mehanizam koji determiniše ishod H. pylori infekcije.

Nagovešteno je da bi možda bilo realno očekivati pozitivne rezultate u prevenciji nastanka gastričnog karcinoma nakon eradicacije infekcije. Dokumentovani podaci o visokom procentu kompletne remisije MALT limfoma nakon eradicacije H. pylori infekcije irine novo poglavljje u kliničkoj onkologiji.

U tekstu po nazivom Helicobacter pylori i druga oboljenja saopštена su najnovija saznanja o mogućem oboljevanju drugih organa i sistema u toku H. pylori infekcije.

U poglavlju Dijagnoza Helicobacter pylori infekcije pregledno su dati specifični dijagnostički testovi, invazivni i neinvazivni, sa procenom njihove senzitivnosti i specifičnosti, kao i preporukama za primenu kod različitih kliničkih situacija.

U poglavlju Lečenje Helicobacter pylori infekcije date su indikacije za eradicaciju H. pylori infekcije i izbor terapije prema preporukama Maastricht 2 konsenzusa, kao i novine u lečenju i perspektive za budućnost.

Literatura sadrži 560 referenci i predstavlja riznicu publikovanih saznanja o H. pylori infek-

ciji, od otkrića do današnjih dana, uključujući i publikovana sopstvena istraživanja autora.

U zaključku se ističe da monografija Helicobacter pylori infekcija - patogeneza i kliničke posledice, autora Saše Grgova, obrađuje problem najrasprostranjenije infekcije u svetu, koji je aktuelan i u našoj sredini. Karakteristika ove monografije je da je objedinila aktuelna saznanja o H. pylori infekciji iz različitih domena medicinskih nauka sa naučnim podacima i praktičnim edukativnim pristupom. Izvorni materijal je bogata svetska i domaća literatura, kao i podaci iz sopstvenog originalnog rada autora.

Sa zadovoljstvom preporučujem čitanje ove monografije, koja će doprineti obogaćivanju naše medicinske literature. Smatram da će biti od velike koristi, kako gastroenterologima, tako i specijalistima interne i drugih grana medicine, lekarima opšte medicine, lekarima na specijalizaciji i postdiplomskim studijama.

**Prof. dr Vuka Katić**

**Klinika za patologiju, Klinički centar Niš**

U epohalna otkriča druge polovine dvadesetog veka svakako spada izolovanje gram negativne bakterije spiralnog oblika, nazvane Campylobacter pylori, a potom svrstane u novi rod Helicobacter, pod novim imenom Helicobacter pylori. Naučnici širom sveta su se sve više interesovali za njenu etiološku ulogu u nastajanju gastritisa i ulkusne bolesti želuca i duodenuma, što je mnogobrojnim saopštenjima i potvrđeno. Najnoviji rezultati su, takođe, istakli ulogu H. pylori, kako u nastajanju želudačnog karcinoma, tako i u indukciji MALT limfoma, uz regresiju limfoma, u visokom procentu, nakon eradicacije ove bakterije.

Pomenute činjenice ukazuju na to da monografija Helicobacter pylori infekcija - patogeneza i kliničke posledice, autora Saše Grgova, doktora medicinskih nauka i uglednog gastroenterologa, obrađuje aktuelnu problematiku iz gastroenterologije.

U sadržinu ove monografije utkano je višegodišnje stručno iskustvo autora, kao i originalni rezultati iz nauke krunisani nedavno odbranjenoj disertacijom.

U okviru 6 poglavlja, autor minuciozno i stручno proučava epidemiologiju i mikrobiolo-

giju, potom sa posebnim osvrtom, patogenezu i kliničke posledice *H. pylori* infekcije, da bi završio sa dijagnozom i lečenjem *H. pylori* infekcije, ali i mnogih bolesti koje različitim mehanizmima ova infekcija izaziva.

Nesvakidašnji entuzijazam autora ove monografije se ogleda i u briznom isčitavanju i adekvatnom citiranju na stotine novih referenci, sadržanih u sedmom poglavlju Literatura.

Posebnu vrednost ovom delu daju ilustracije u vidu crteža, shema, tabele, kao i endoskopskih, mikromorfoločkih i mucinohistohemijskih fotografija, dočaravajući čitaocu složenu patogenetu, raznovrsnu morfologiju i prilično usaglašenu terapiju svih procesa izazvanih *H. pylori* infekcijom.

Ukoliko se svemu ovome doda i činjenica da je monografija napisana čitljivim srpskim jezikom čime je olakšano razumevanje veoma složene materije, kao što su patogenetski mehanizmi kojima *H. pylori* ošteteće sluzokožu digestivnog trakta, onda je razumljivo da će tekst ove monografije biti dostupan široj medicinskoj čitalačkoj publici.

Monografija pod nazivom ***Helicobacter pylori infekcija - patogeneza i kliničke posledice***, autora Saše Grgova, predstavlja značajan doprinos medicinskoj literaturi.

## Tromboza dubokih vena - profilaksa i lečenje

**Autori:** Dr Ž. Maksimović

**Glavni i odgovorni urednik:**

**Izdavač:** Zavod za udžbenike i nastavna sredstva,  
Beograd

**Godina izdanja:** 1996.

Knjiga „Tromboza dubokih vena - profilaksa i lečenje“ je napisana na 200 strana i sadrži 9 poglavlja. U knjizi su iznesene 34 tabele, 24 sheme i 36 slika. Citirano je 552 literaturnih referenci.

Prvo poglavlje (Uvod) sadrži definiciju, medicinski i socioekonomski značaj problema tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE).

U drugom poglavlju je iznesena incidenca TDV u hirurčkim i internističkim bolesnika.

Treće poglavlje (Faktori rizika TDV) predstavlja sistematizovani prikaz kategorija faktora rizika (visok, umeren, nizak) za nastanak TDV i PE u pojedinim hirurškim i internističkim stanjima.

U četvrtom poglavlju (Etiologija i patoanatomske osnove TDV) izneseni su mehanizmi nastanka, rasta i komplikacije tromboze. Posebno su sistemalizovani kongenitalni i stečeni predisponirajući faktori.

Peto poglavlje detaljno obraduje kliničku sliku, uz posebnu obradu aszumptomatskih i kliničkih formi TDV. Istaknuta je validnost pojedinih simptoma i znakova bitnih za detekciju bolesnika sa TDV.

Dijagnoza bolesnika sa TDV (šesto poglavlje) može biti utvrđena pomoću pletizmografije, primene radioaktivnih izotopa, Doppler ultrazvuka, flebografije i drugih postupaka. Iznesene su referentne vrednosti senzitivnosti, specifičnosti i podudarnost ovih metoda u korelaciji sa lokalizacijom i kliničkom manifestacijom TDV.

Primarna profilaksa (sedmo poglavlje) se postiže medikamentoznim ili mehaničkim agensima. Iznesena je kasnost primene standarnih, niskomolekularnih heparina, peroralnih antikoagulanasa, ali i kombinovanih posiušaka (heparin + dihidroergotamin, uhraniskomolekularni heparini itd). Posebno su prikazani načini i vaunvana predikavnih (prognostičkih) indeksa za primenu profilakse kod različitih kliničkih stanja čime je obezbeđen setektivni pristup efikas-

## APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Vol. 1 - Broj 2-3

avgust-decembar/2002. - **69**

ne profilakse. Takođe, prikazani su i definisani protokoli profilakse, TDV kod rizičnih bolesnika.

Lečenje (sekundarna prevencija) je u osmom poglavlju je sistematisano kao uklanjanje tromba (tromboliza, hirurška i rombekiomija), izolovanje („zaključavarnje“) tromba (kava, čiteri, safeno-poplitealna rekonstrukcija) i sprečavanje rasta tromba (antacikoagulantna terapija). Detaljno i ilustrativno su prikazani literaturni i originalni kriterijumi, indikacije, kontraindikacije, komplikacije i efekti primene fibrino, antikoagulancija i razultitih hirurških postupaka.

U osmom poglavlju je iznesen evropski bazični stav prevencije venskog tromboembolizma. Kako je pojava TDV učestala u većini kliničkih stanja, to je i namena ove knjige široka (opšta hirurgija, vaskularna hirurgija, urgentna hirurgija, ginekologija i akušerstvo, ortopedija i traumatoziologija, urologija, neurohirurgija, interna medicina, a posebno kardiologija i angioleške discipline, neurologija, hematologija). Odlukom Veća, za poslediplomsku nastavu, knjiga je prihvaćena kao udžbenik na poslediplomskoj nastavi Medicinskog fakulteta u Beogradu.

**KONGRESI, SIMPOZIJUMI, OBAVEŠTENJA****III KONGRES LEKARA OPŠTE MEDICINE JUGOSLAVIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM**

Od 29. 9. 2002. do 4. 10. 2002. godine u Vrnjačkoj banji održan je II Kongres lekara Opšte medicine Jugoslavije sa međunarodnim učešćem.

## Program

Nedelja, 29. 9. 2002.

Svečano otvaranje kongresa

Ponedeljak, 30. 9. 2002.

Supresija i otklanjanje faktora rizika za hronična nezarazna oboljenja

Rezultati dugoročne intraventne studije

Kompilacija sa diskusijom

Utorak, 1. 10. 2002.

Supresija i otklanjanja faktora rizika za hronična nezarazna oboljenja

Rezultati tromesečne zdravstvene intervencije

Kompilacija s disusijom (I deo)

1. Teorija faktora rizika

2. Hipertenzija

3. Diabetes mellitus

4. Pušenje

Sreda, 2. 10. 2002.

Supresija i otklanjanje faktora rizika za hronična nezarazna oboljenja

Reultati romesecne zdravstvene intervencije

Kompilacija s diskusijom (II deo)

1. Dislipidemija i hiperlipoproteinemije

2. Gojaznost

3. Fizička neaktivnost

4. Diskusija

Četvrtak, 3. 10. 2002.

1. Prikaz novog načina rada i organizacija Službe opšte medicine Doma zdravlja Kraljevo

2. Saradnja Sekcije opšte medicine Srpskog

lekarskog društva i odgovarajućih stručnih organizacija Evrope

3. U susret ulozi sestre u integrisanoj zdravstvenoj zaštiti porodice
4. Stavovi i mišljenja lekara o šte medicine o kontinuiranoj medicinskoj edukaciji
5. Slobodne teme.

## Škola opšte medicine - inovacija znanja

Veće za poslediplomsku nastavu Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, donelo je odluku da III Kongres lekara opšte medicine Jugoslavije sa međunarodnim učešćem ima status Škola opšte medicine inovacija znanja, i učesnicima je izdato uverenje.

Učesnici Kongresa su upoznati da je u Domu zdravlja u Kraljevu, otvoreno Odelenje za porodičnu medicinu od 7. 3. 2002. godine. Kraljevo je izabранo zbog toga što je opština sa najvećim brojem izbeglica, a projekat je finansirala svetska banka preko Međunarodnog crvenog krsta.

**VIII KONGRES ANESTEZOLOGA JUGOSLAVIJE SA MEĐUNARODNIM UČEŠĆEM**

Od 12. 6. 2002. do 16. 6. 2002. u Cetinju održan je VIII Kongres anestezologa Jugoslavije sa međunarodnim učešćem.

## Program

Sreda, 12. 6. 2002.

Predkongresni simpozijum (praecongress symposium)

Predavač: Thomas Christopher Kenneth Brown

President of World Federation of Societies of Anaesthesiologists (WFSA), Melbourn, Australia (predsednik Svetskog udruženja Anestezologa)

## Teme:

1. Basic science applied to paediatric anaesthesia (Bazične nauke primenjene u pedijatrickoj anesteziji)

2. Practical aspects of pediatric anesthesia (Praktične dileme u pedijatrijskoj anesteziji) - video prezentacija
3. Challenging cases (Neubičajeni slučajevi)
4. Anatomy and nerve blocks (Anatomija i blokovi nerava)
  - a. Caudal, ilioinguinal, penila, intercostal
  - b. Bloacks of low extremity (Blokovi donjih ekstremitata)
5. Intubating infants (Intubacija male dece video prezentacija)

Četvrtak, 13. 6. 2002.

Teorijska i praktična obuka u anesteziji  
Anestezija u neurohirurgiji  
Anestezija u vaskularnoj hirurgiji  
Anestezija u endokrinoj hirurgiji  
Mehanička ventilacija  
Trauma  
Slobodene teme

Petak, 14. 6 . 2002.

Regionalna anestezija i terapija bola  
Edukacija u anesteziji  
Pedijatrijska anestezija  
Is Consensus in ICU possibile (Gullo A. Italy)  
Sepsa  
Simpouzijum Gljivične infekcije PFIZER  
Nutracija  
Slobodne teme

Subota, 15.6. 2002.

Anestezija u transplantacionoj hirurgiji  
Intenzivna terapija u dečjem uzrastu  
Novine u kardiopulmonalnoj reanimaciji  
Hemofarm ONDANSETRON impozijum

Naučni komitet VIII Kongresa anestezilogova Jugoslavije pozvao je istaknute stručnjake iz Jugoslavije da se uvodnim izlaganjima po glavnim temama učestvuju na Kongresu. Kongres pored naučnog i stručnog, ima i edukativni značaj. Sažeci radova su štampani u knjizi sažetaka uvodna izlaganja u časopisu „Anesthesi-

ologica Jugoslavica“ kao kongresni materijal. Ostali stručni radovi biće štampani nakon recepcije u istom časopisu.

Kongres je organizovan od strane Udruženja Anestezologa Jugoslavije i Sekcije Anestezologa Crne Gore.

## OKRUGLI STO HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA - DVADESET GODINA KASNIJE

Sastanak Gastroenterolske sekcije SLD, održan u Leskovcu 31. maja i 1. juna 2002. godine, koncipiran je bio kao OKRUGLI STO pod nazivom HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA - DVADESET GODINA KASNIJE.

Ovakav naziv okruglog stolu dat je zbog toga što je prošlo dvadeset godina od otkrića bakterije Helicobacter pylori. Naime, patolog Robin Warren i gastroenterolog Barry Marshall, 1982. godine, posle više neuspelih pokušaja kultivisanja, uspeli su da izoluju bakteriju koju su zbog sličnosti sa Campylobacter jejuni nazvali Campylobacter pyloridis, a kasnije Campylobacter pylori. Studije profila masnih kiselina i subedinica 16S ribozomske RNA pokazale su da se radi o sasvim novoj bakteriji i ona je svrstana u novi rod Helicobacter, kao prvi pripadnik pod novim imenom H. pylori. Ispitivanja Warren-a i Marshall-a su širom sveta pobudila ponovno interesovanje za bakterijsku etiologiju oboljenja gornjih delova digestivnog sistema. Mnogi ispitivači su uspešno ponovili njihove rezultate. Preciziranje uloge H. pylori infekcije u ulkusnoj bolesti gastroduodenuma, gastritisu, karcinomu i limfomu želuca izazvalo je brojna istraživanja na ovu temu.

U našem gradu i našem Zdravstvenom centru su dva dana bili gosti najeminentniji stručnjaci iz oblasti gastroenterologije, a o problemu H. pylori infekcije govorile su najkompetentnije ličnosti koje se posebno bave ovim problemom. Bilo je reči o svim aspektima H. pylori infekcije, sa fokusom na kliničkim posledicama koje ova infekcija izaziva, te je bilo reči o gastritisu, ulkusnoj bolesti želuca i duodenuma, karcinomu, limfomu želuca, kao i o oboljenjima izvan želuca čija se etioloska uloga povezuje sa H. pylori,

kao što su oboljenja žučnih puteva. Posebno je bilo reci o H. pylori infekciji u dece, a nije zaobiljen i problem dijagnostike i lečenja ove infekcije. U okviru lečenja H. pylori infekcije prikazana su naša ispitivanja novih lekova, pored ostalog primena Azitromicina (Hemofarm), što je prvo kliničko ispitivanje u našoj zemlji ovog leka u eradicaciji H. pylori. Ovo naše ispitivanje je podstaklo ideju za multicentričnu studiju o ovom leku u našoj zemlji.

Moderator okruglog stola je bio prof. dr Tomica Milosavljević, sa Klinike za gastroenterologiju Kliničkog centra Srbije u Beogradu, koji je napisao prvu knjigu o H. pylori u našoj zemlji, a učesnici: prof. dr Dušan Jovanović, iz Novog Sada, predsednik udruženja gastroenterologa Srbije i Crne Gore, prof. dr Vojislav Perićić, sa Dečje klinike KC Srbije, glavni urednik časopisa Archives of gastroenterology, prof. dr Vuka Katić, direktor Klinike za patologiju u Nišu, doc. Dr Aleksandar Nagorni, direktor Klinike za gastroenterologiju u Nišu, mr sc. Milutin Bulajić (Beograd), mr sc. Ivan Jovanović (Beograd), dr. sc. med. Vladan Petrović, gastroenterolog iz Vršca, prim. dr sc. med. Saša Grgov, dr Tomislav Tasić i dr Miomir Stojanović iz Leskovca.

Generalni sponzor ovog sastanka je bila naša farmaceutska kuća Zdravlje, koja sadrži veliku paletu lekova u našoj zemlji za lečenje gastroenteroloških bolesnika. Posebno je naglašen značaj primene koloidnog bizmuta, prostorima, koga proizvodi Zdravlje i koji će se ubrzo naći imenom Lesux. Primena koloidnog bizmut subcitata je od posebnog značaja kod razvoja rezistencije na pojedine antibiotike, te će bez sumnje ovaj lek Zdravlja ući na velika vrata u terapiju H. pylori infekcije na našim prostorima. Sa Lesux-om su, savremenim načinom prezentacije, upoznati gastroenterolozi u našoj zemlji na ovom okruglom stolu.

**DNEVNI RED:**

31. maj 2002. godine

1. HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA - DVADESET GODINA KASNIJE. Tomica Milosavljević
2. HELICOBACTER PYLORI I DISPEPSIJA. Ivan Jovanović
3. HELICOBACTER PYLORI I ULKUSNA BOLEST ŽELUCA I DUODENUMA. Sasa

Grgov

4. HELICOBACTER PYLORI I GASTRIČNI MALT LIMFOM. Vuka Katić
5. CONTROLOC - NOVI SVET ZDRAVLJA. Olivera Beuković, HEMOFARM Vršac
6. PROMOCIJA MONOGRAFIJE „HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA - PATOGENEZA I KLINIČKE POSLEDICE“, autora Saše Grgova

1. jun 2002. godine

7. HELICOBACTER PYLORI I GASTRIČNI KARCINOM. Dušan Jovanović
8. HELICOBACTER PYLORI I GASTROEZOFAGUSNA REFLUKSNA BOLEST. Aleksandar Nagorni
9. HELICOBACTER PYLORI I BOLESTI BILIJARNOG SISTEMA. Milutin Bulajić
10. HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJA U DECE. Pojislav Perišić 11. DIJAGNOZA HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE. Vladan Petrović
12. NEKOLIKO MODALITETA TROSTRUKE TERAPIJE HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE - ISKUSTVA U KLINIČKOJ PRAKSI. Tomislav Tasić, Saša Grgov, Miomir Stojanović, Perica Stamenković, Jelica Dimitrijević, Milosav Stefanović
13. OMEPROL(r) I LESUX(r) U ERADIKACIJI HELICOBACTER PYLORI INFEKCIJE. Goran Ristić, ZDRAVLJE Leskovac

**Prim. dr sc. med. Saša Grgov**

**ZDRAVSTVENI CENTAR  
LESKOVAC - NASTAVNA  
BAZA MEDICINSKOG  
FAKULTETA UNIVERZITETA  
U NIŠU**

Zdravstveni centar Leskovac, kao složena zdravstvena organizacija, pruža različite vidove zdravstvene zaštite na teritoriji Jablaničkog okruga, koga čine oko 260.000 stanovnika. U ovoj zdravstvenoj ustanovi rade preko 2.600 upošljenika, od kojih je 614 lekara. Kadrovska profil lekara čine: 294 specijalista, 113 lekara opšte medicine, 104 lekarta na specijalizaciji, 103

stomatologa, 10 subspecijalista, 32 primarijusa, 16 magistara nauka i dva doktora medicinskih nauka iz oblasti gastroenterologije i kardiologije. Ključno mesto u sistemu organizacije Zdravstvenog centra Leskovac zauzima bolnica - najveća i najopremljenija organizaciona jedinica Centra sa 880 bolesnickih postelja.

Formiranjem i razvojem specijalističkih službi i subspecijalnosti Zdravstveni centar Leskovac postaje moderna zdravstvena ustanova, savremeno organizovana i opremljena, sa visoko stručnim kadrovima. Na osnovu toga, kao i na osnovu dosadašnje dobre saradnje sa Medicinskim fakultetom i Kliničkim centrom u Nišu, a u skladu sa aktuelnom regionalizacijom zdravstva, krajem 2001. godille, pokrenuta je inicijativa iz Zdravstvenog centra da se ova ustanova konstituiše u nastavno-naučnu bazu Medicinskog fakulteta u Nisu. Nakon prihvatanja inicijative od strane Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta, sačinjen je elaborat Zdravstvenog centra Leskovac. Elaborat sadrži organizacionu šemu Centra, prostorne kapacitete, opremljenost i kadrovsku strukturu, na osnovu čega se uočava da ispunjava sve uslove da se proglaši nastavnom bazom Medicinskog fakulteta.

Prihvatanjem ponuđenog elaborata od strane Odbora i Nastavno-naučnog veća Medicinskog fakulteta u Nišu i konačnom verifikacijom od strane Upravnog odbora Medicinskog fakulteta, Zdravstveni centar Leskovac je, aprila 2002. godille, proglašen nastavnom bazom Medicinskog fakulteta u Nišu.

Konstituisanje Zdravstvenog centra Leskovac u nastavnu bazu Medicinskog fakulteta u Nišu podstaći će lekare na postdiplomske studije i druge vidove naučnog i stručnog usavršavanja, što bi trebalo da doprinese značajnom poboljšanju zdravstvene zaštite stanovništva našeg područja, kao i jako potrebnoj decentralizaciji medicine na našim prostorima. Takode, ova odluka će obavezati organizovanje našeg Zdravstvenog centra na savremenijim principima, uz favorizovanje isključivo stručnih i naučnih kvaliteta. Teorijska i praktična nastava za studente i lekare u Zdravstvenom centru Leskovac, kao i plan angažovanja naših lekara na Medicinskom fakultetu u Nišu definisće sam fakultet.

**Dr sc. med. Saša Grgov**

**IN MEMORIAM****DR BLAGOJE NIKOLIĆ  
(1946-2001)**

Prošlo je skoro dve godine od smrti doktora Blagoja Nikolića, specijaliste hirurške ortopedije. Neumitna i nezaobilazna smrt uzela ga je prerano, u 55 godini života, u trenutku kada je medicini, koju je voleo i svojoj porodici mogao da da još mnogo toga. Opaka bolest pokosila je nadasve čestitog i časnog čoveka, uglednog i dostojanstvenog lekara, ličnost koju su krasile najviše vrednosti i najplemenitije ljudske vrline.

Doktor Blagoje Nikolić, doktor Bagi, kako su ga svi poznavali, rođen je 16. 9. 1946. godine u Gornjem Stopanu, u petočlanoj zemljoradničkoj porodici. Posle završene osmogodišnje škole u Turekovcu i gimnazije u Lekovcu 1971. godine diplomirao je Medicinskom fakultetu u Nišu. Iako su mu mnoge oblasti medicine bile drage odlučio se za ortopediju. Na ortopedskoj klinici u Beogradu završio je specijalizaciju 1979. godine.

Bila je to kruna jedno sistematskog i neu-mornog rada ali potvrda sposobnosti da se bogato reorijsko znanje primeni u praksi i pomogne ljudima.

Njegov rad, požrtvovanost i stručnost, ali pre sveta topla reč i uteha koju je pružao svojim pacijentima i u najtežim trenucima ostaće da žive u sećanjima na hiljade ljudi kojima je, u svojoj, nažalost, ne mnogo dugoj lekarskoj praksi, uspeo da pomogne.

Doktor Bagi biće upamćen kao ličnost dosta na najvišeg uvažavanja.

**Dr. ZORAN GUDELJEVIĆ  
(1950-2001)**

Gudeljević dr Zoran rođen je 1950. godine u Leskovcu gde je završio gimnaziju. Upisuje Medicinski fakultet koji završava 1981. godine u Skoplju. Odmah nakon završetka studija otpočeo je obavezan lekarski staž na odelenjima i službama Medicinskog centra „Moša Pijade“ u Leskovcu.

Nakon završenog staža i položenog stručnog ispita počeo je sa radom u Medicinskom centru „Moša Pijade“ u Leskovcu u službi medicine rada, u ambulantni ASP „Jugekspres“, gde je sa kratkim prekidima proveo ceo radni vek, najpre kao lekar opšte prakse, a kasnije kao šef ambulante.

## ORGANIZACIJA I SASTAV SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA LESKOVAC

### OKRUŽNA PODRUŽNICA SLD LESKOVAC

*Predsednik: Saša Grgov*

*Potpredsednik: Dragoslav Aleksić*

*Sekretar: Ivana Mitić*

### PREDSEDNIŠTVO PODRUŽNICE SLD LESKOVAC

**Branka Bosnić**  
**Ninoslav Girić**  
**Slobodan Davinić**  
**Marija Davidović**  
**Marina Damnjanac**  
**Ljiljana Dimanić**  
**Marina Dimitrijević**  
**Petar Dimitrijević**  
**Rade Živković**  
**Novica Ivanković**  
**Nebojša Ivanović**  
**Irena Ignjatović**

**Nevena Jelić-Ilić**  
**Bojana Jović**  
**Dragan Ž. Jovanović**  
**Valentina Jovanović**  
**Jasmina Jovanović**  
**Julijana Jović**  
**Dragan Krstić**  
**Zoran Marković**  
**Ljubiša Milovanović**  
**Slaviša Milojković**  
**Jula Mitić**  
**Stanko Mitrović**

**Milorad Pavlović**  
**Miomir Prokopović**  
**Vesna Senić**  
**Milovanka Stanačkov**  
**Dragan Stanković**  
**Mile Stanković**  
**Predrag Stanković**  
**Nebojša Stefanović**  
**Snežana Stojanović**  
**Goran Tojaga**  
**Lilian Filipović**  
**Dušan Cvetković**

### KOMISIJE PODRUŽNICE SLD LESKOVAC

**Komisija za primarijat**  
Vladimir Colić, predsednik  
Ilija Konić  
Svetislav Krstić  
Milan Levi  
Zorica Stajić-Lepojević  
Zoran Marković  
Sekula Mitić  
Bratislav Nikolić  
Milivoje Popović  
Zorica Stajić-Lepojević  
Dragutin Nikolić

**Finansijska komisija**  
Ljubiša Milovanović, predsednik  
Bojan Jovanović  
Slavica Miladinović  
Ljubica Krstić  
Vladimir Milosavljević  
Dragan Sapundžić  
Bojana Spasić

**Komisija za normativna prava**  
Dragan Krstić, predsednik  
Dimitrije Jovanović  
Jula Mitić  
Dušan Mitrović  
Goran Tojaga  
Svetlana Cakić  
Dragana Cvetkovic  
Ljiljana Cocić

**Komisija za pitanja organizacije  
zaštite zdravљa**  
Ivana Mitić, predsednik  
Divna Djorić  
Goran Živković  
Tatjana Jovanović  
Gordana Jović  
Zorana Kulić  
Dragan Marinković  
Sladjana Milenković  
Gordana Stoilković

**Etička komisija**  
Branka Bosnić, predsednik  
Rajko Vuković  
Jelica Dimitrijević  
Jasmina Ivančević  
Dragoslav Ignjatović  
Zoran Marinković  
Miomir Prokopović  
Tomislav Sibinović  
Slavica Spasić  
Ljubinka Sretić  
Rada Stamenković  
Slobodan Stanković  
Radoslav Tonić

**Komisija za dodelu priznanja**  
Zoran Andjelković, predsednik  
Katica Ilić  
Strašimir Jović  
Petar Milić  
Sladjana Milovanović  
Dragica Milunović  
Miodrag Mihajlović  
Ljuba Nikolić  
Lidija Petrović  
Perica Stamenković  
Gordana Stoilković  
Tugomir Džunić

**Komisija za saradnju sa  
podružnicama**  
Saša Cvetković, predsednik  
Gordana Dolić  
Sanja Stanković-Djordjević  
Nebojša Krasić  
Radule Lepojević  
Biserka Mitić  
Vidosava Cakic-Popović  
Marijana Stojanović  
Milan Stojković  
Zoran Cakić  
Dušan Cvetković  
Snežana Tošović

## UPUTSTVO AUTORIMA

### Definicija časopisa

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

### Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu i pravilima "Ujednačenih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") izmenjeno četvrtoto izdanje od 1993. godine izdatih od Internationalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa ("International Committee of Medical Journal Editors") objavljenih u časopisu JAMA (1993; 269:2282-2286) i Srpski arhiv za celokupno lekarstvo u vidu posebnog izdanja sa prevodom 1995. godine.

Svi poslati radovi moraju biti napisani po uputstvu, a radovi koji nisu po uputstvu vraćaju se autorima na usaglašavanje pre pristupanju recenziji. Uredivački odbor određuje recenzerete iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti. O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga uredivačkog odbora. Glavni urednik zadržava pravo da uz prihvaćeni rad štampa po pozivu pribavljenе komentare istaknutih stručnjaka iz odgovarajuće oblasti.

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

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

Za kucanje rada može se koristiti obična ili električna pisača mašina sa novom plastičnom trakom, ili se rad može štampati sa računara na matričnom ili laserskom štampaču. Uz rad se prilažu dve kopije celokupnog rada. Rad se kuca sa duplim proredom, na jednoj strani papira

formata A4. Slobodna margina sa leve strane mora biti 5 cm, a sa desne 1 cm. Stranice se obeležavaju brojevima, počev od naslovne strane u gornjem desnom uglu. Grafikoni, tabele i fotografije se daju na posebnom listu sa naslovom i fusnotom kao i legende za ilustracije.

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

Naslovna strana sadrži:

- a) naslov rada koji mora da bude kratak i informativan,
- b) ime, srednje slovo i prezime svakog autora i njegovo najveće akademsko zvanje,
- c) naziv odeljenja i institucije,
- d) naziv institucije kojoj pripada svaki koautor
- e) ime i adresa autora odgovornog za korespondenciju
- f) izvor finansiranja ili pomoći i prilozi za izradu rada.

*Rezime i ključne reči:* Rezime se nalazi na drugoj stranici i ne sme da prelazi 150 reči. Sadrži opis problema, cilj rada, primenjene metode, rezultate (statistička slučajnost) i glavne zaključke. Ispod rezimea navesti 3-5 ključnih reči koje se koriste, što olakšava indeksiranje rada.

*Tekst rada:* Nije neophodno, ali je uobičajeno da rad ima podnaslove: uvod, metode, rezultati i diskusija. Druge vrste radova kao što su prikazi slučajeva, revijski radovi, urednički i uvodni radovi, mogu imati druge forme. Od navedene forme može se odstupiti i autorima se preporučuje da se konsultuju sa urednicima i glavnim urednikom.

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

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

*Statistika:* Opisati statističke metode obrade podataka za ocenu rezultata rada i njihovu verifikaciju, upotrebljeni dizajn metoda. Ne duplicirati podatke u grafikonima i tabelama. Izbegavati neadekvatnu upotrebu statističkih termina.

*Rezultati:* Prikazati rezultate u logičnom rasporedu u tekstu, tabelama i ilustracijama. Ne

ponavljati podatke iz tabela i ilustracija, rezimirati samo značajne rezultate. Rezultate merenja iskazati u SI jedinicama.

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

**Zahvalnice:** Pored određenih mesta u radu (fusnota na naslovnoj strani, dodatak) odaju se u slučajevima: a) saradnje i pomoć u autorstvu i pripremi rada, kao što je opšta pomoć od šefova i rukovodilaca odelenja i institucija, b) tehnička pomoć, c) finansijska i druge materijalne pomoći i dr.

**Reference:** Reference se numerišu redosledom pojavljivanja u tekstu arapskim brojevima, a u popisu literature (reference) se pod tim rednim brojem citiraju autori. Način citiranja se obavlja prema zahtevima za pisanje tekstova u biomedicinskim časopisima prema uputstvu u Index Medicusu. Jugoslavenski časopisi koji se ne indeksiraju i Index Medicusu, skraćuju se na osnovu liste skraćenih naslova jugoslovenskih serijskih publikacija. U popisu citirane literature navoditi sve autore ako ih ima i do 6, a ako ih je više od 6, navoditi prva tri, za ostale staviti "et al." Treba izbegavati upotrebu abstrakta kao referencu, nepublikovana istraživanja i personalne komunikacije.

### Primeri citiranja referenci

**Standardni rad iz časopisa:** Nemlander A, Soots A, von Willebrand E, Husberg B, Hayry P. Redistribution of renal allograft-responsing leukocytes during rejection. *J Exp Med* 1982; 156:1087-100.

Nikolić A, Banić M. Paroksizmalni torticoli u razvojnem dobu. *Med Pregl* 1989; 42(4):99-101.

**Knjige:** Nossal GJV, Ada GL. Antigens, lymphoid cells and the immune response. New York: Academik Press, 1971.

Stefanović S. Hematologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga, 1989.

**Poglavlje iz knjige:** Levo Y, Pick AI, Frohlichmen R. Predominance of type Bence Jones proteins in patients with both amyloidosis and plasma cell dyscrasias. In Wegwlius O, Pasternak A, editors. Amyloidosis. New Jork: Academic Press, 1976; 291-7.

**Magistarske i doktorske teze:** Youssself NM. School adjustment of children with congenital

heart disease (dissertation). Pittsburg (PA): Univ. Of Pittsburg, 1988.

Adamov Z. Efekti dugotrajne ekspozicije živi (doktorska disertacija). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 1984.

Ostali i drugi publikovani materijali pri navođenju, videti u datom uputstvu za reference "Ujednačenih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" (JAMA 1993; 269: 2282-2286. ili N Engl J Med 1997; 336:309-15).

**Ilustracije:** Ilustracije i slike moraju biti profesionalnog kvaliteta. Slati originalne ilustracije, grafikone u kontrastnoj crno-beloj tehnici i dve jasne Xerox kopije. Mogu se slati kompjuterom generisani grafikoni. Koriste se opšte prihvaćeni simboli. Veličina grafikona ili crteža ne treba da prelazi polovicu A4 formata, a maksimalno veličina može biti do A4. Legende za crteže i grafikone pisati na posebnom papiru.

Slati samo crno-bele fotografije (9x12 ili 18x12cm), ne treba ih savijati, niti pisati nešto na poledjini i spajati. Na poledjini slike lepi se papir sa podacima: redni broj slike, ime prvog autora, oznaka gornje strane, (strelica naviše). Ako se na fotografiji može osoba identifikovati, potrebna je pismena dozvola za njen objavljanje. Ako su ilustracije bilo koje vrste bile publikovane, potrebna je dozvola autora za njihovu reprodukciju i navesti izvor.

Tabele se šalju na posebnim listovima, sadrže jedan naslov i obeležavaju se arapskim brojevima po redosledu pojavljivanja u tekstu. Skraćenice u tabeli se definišu u fusnoti. Legende za ilustracije se štampaju na posebnom listu sa duplim proredom i arapskim brojem ilustracije.

**Obrada tekstova na računaru:** tekstove unositi u Word-u, WordPad-u ili tekst editoru latiničnim pismom i memorisati u \*.doc i \*.txt formatu zapisa. Skenirani materijal uraditi na 200 dpi veličine do 10 cm.

Glavnom uredniku se podnosi originalno kucani rad i dve kopije teksta sa dva primerka ilustracija. Rad može biti dostavljen i na disketi. Svi rezime treba da budu prevedeni na engleski jezik. Svaki rad podnet na štampu mora da ispunjava sve uslove navedene u prethodnom uputstvu. Radovi koji ne budu pripremljeni po navedenom uputstvu neće biti razmatrani za štampu. Rad se šalje poštom, u koverti odgovarajuće veličine, bez presavijanja. Rukopisi se ne vraćaju. Autori treba da poseduju kopije rada koji šalju.

Radove slati na adresu: