

A POLLINEM 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 IUDICIO MEO INTEGRE SER-
VATURUM ESSE...



APOLONOM LEKAROM I ESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANAKEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA CU OVU
ZAKLETVU I OVA PRIZIVANJA, PREMA SVOJIM
MOCIMA I SVOM RASUDJIVANJU, U POTPUNOS-
TI OCUVATI...

Glavni i odgovorni urednik: **Dorđe Cekić**

Urednici: **Saša Grgov**
Miodrag Damjanović
Marina Veljković

Uređivački odbor: **Dragoslav Aleksić**
Zoran Andjelković
Nebojša Damjanac
Irena Ignjatović
Dragan Krstić
Svetislav Krstić
Zoran Marković
Srdjan Matić
Biserka Mitić
Stanko Mitrović
Slađana Mojašević
Bratislav Nikolić
Milorad Pavlović
Miomir Prokopović
Goran Ristić
Vladimir Colić

Redakcijski kolegijum: **Aleksandar Ilić** (Beograd)
Dragan Dimov (Niš)
Dragan Zdravković (Beograd)
Draginja Perović-Kojić (Niš)
Dušan Jovanović (Novi Sad)
Dušan Mitrović (Beograd)
Milan Višnjic (Niš)
Milenko Uglješić (Beograd)
Milica Lazović (Niš)
Milorad Mitković (Niš)
Miroslav Stojiljković (Niš)
Nebojša Jović (Beograd)
Sanja Mitrović (Beograd)
Slađana Filipović (Niš)
Stojan Radić (Niš)
Svetlana Orlov (Niš)
Tomislav Jovanović (Priština)
Tomislav Tasić (Niš)
Vlada Popović (Niš)
Zoran Milenković (Niš)
Zorica Marković (Niš)
Časlav Milić (Kragujevac)
Željko Miković (Beograd)

Tehnički urednik: **Čedomir Đorđević**

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

ADRESA UREDNIŠTVA I PRETPLATA
Leskovac, Svetozara Markovića 116
Žiro-račun: 160-18335-70, DELTA banka - SLD Leskovac
Štampa: GRAFOKOLOR - Lebane
Tiraž: 800

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

Rešenjem Ministarstva za nauku, tehnologiju i razvoj od 29. 1. 2003. g.
br. 413-00-1214/2003-01 časopis je oslobođen od poreza na promet.

SADRŽAJ CONTENTS

STRUČNI RADOVI

ORIGINAL ARTICLES

- 1. Uticaj hemijskih agenasa na zdravstveno stanje radnika hemijske industrije „Nevena“ u Leskovcu**

R. Anđelković-Jovanović

- 6. Subakutni thyroiditis de Quervin, dvadesetogodišnje iskustvo**

G. Cvetanović i sar.

- 10. Zdravlje i zdravstvene potrebe različitih socioekonomskih kategorija stanovništva Jablaničkog okruga**

D. Mitrović

- 15. Distribucija infarkta miokarda prema polu i starosnoj strukturi hospitalizovanih bolesnika**

A. Veličković i sar.

- 17. Sindrom cervikalne spondilotične mijelopatije - prikaz slučaja**

S. Mitrović

NOVINE I STREMLJENJA U MEDICINI MEDICAL PROGRESS

- 22. Histamin - metabolizam i uloge**

V. Zdravković i sar.

- 27. Helicobacter pylori i maligne neoplazme želuca**

S. Grgov

- 34. Hemodinamika okluzija arterija i kolateralnog krvotoka aortoilijačne i femoroplitalne regije**

Đ. Cekić

IZ DRUGIH ČASOPISA

- 43. Neurološki pristup Kallmanovom sindromu - klinička studija 31 slučaja**

Neurological approach to the kallmann's syndrome - Clinical study in 31 cases

N. Jović

SMERNICE ZA PRAKTIČAN RAD LEKARA

- 44. Bronhijalna astma - prva pomoć, lečenje u opštoj praksi i bolnički tretman**

- 47. Tretman neizraslih i loše postavljenih umnjaka**

49. KONGRESI, SIMPOZIJUMI, OBAVEŠTENJA NOTICES AND ANNOUNCEMENTS

- 53. In memoriam**

- 54. Organizacija i sastav Podružnice SLD u Leskovcu**
Serbian medical association Branch Leskovac

- 55. Uputstvo autorima**
Instructions to authors

STRUČNI RADOVI**UTICAJ HEMIJSKIH AGENASA NA ZDRAVSTVENO STANJE RADNIKA HEMIJSKE INDUSTRIJE "NEVENA" U LESKOVCU****Radojka R. Andjelković-Jovanović**

Zdravstveni centar u Leskovcu, Dom Zdravlja, OJ Medicina rada

SAŽETAK

Ispitivana je radna sredina i radnici Hemijske industrije "Nevena", Leskovac (pogoni: Kozmetika, Sapunara i Boje i lakovi). Analiziran je morbiditetni apsentizam za period od 1.1.1998 do 31.12.2000. godine u 487 radnika eksponirane grupe (E) i 306 radnika kontrolne grupe (K).

Analiza morbiditetnog apsentizma je pokazala da su radnici E grupe značajno češće odsustvovali s posla, učestalost bolovanja bila je 3-6 puta veća u radnika E grupe. Najveći broj slučajeva odsustvovanja i najveći broj dana nesposobnosti zabeležen je u radnika pogona "Kozmetika", dok je stopa učestalosti odsutnosti na 100 radnika dnevna odsutnost, broj dana po jednom zaposlenom kao i broj dana po 1 slučaju bolovanja najveći u pogonu "Boja i lakova". Radnici E grupe su češće odsustvovali zbog bolesti srca i krvnih sudova ($p < 0,05$), lokomotornog aparata ($p < 0,01$) i mokraćno polnih organa ($p < 0,05$). Radnici E grupe su imali i značajno češće bolovanja duže od 31 dana zbog navedenih bolesti.

Najčešći razlog odsustvovanja s posla radnika E grupe bile su bolesti respiratornog sistema i nervna i psihička oboljenja.

Dobijeni rezultati su pokazali da su radni uslovi mogli uticati na morbiditet i apsentizam posmatranih radnika.

Ključne reči: hemijski agensi i apsentizam radnika.

Uvod

Apsentizam je veoma kompleksna pojava. Uzroci njegovog nastajanja su mnogobrojni. Izučavanje ove pojave zahteva specifičan pristup za svaku industriju i za svaku radnu organizaciju posebno.

Potiče od latinske reči "absens" što u prevodu znači odsutnost sa mesta kome neko stvarno pripada. U praktičnom smislu se pod apsentizmom podrazumeva nedolazak na posao (izostanak s posla) u za to predviđeno vreme¹.

SUMMARY

Workers of the chemical industry "Nevena" in Leskovac and their work environment have been examined in the following sections: Cosmetics, Soaps, and Paints and varnishes. We analysed sick-leaves in the period 1st January 1998 - 31st December 2000 of the workers from the exposed group (E group, N=487) and the workers from the control group (C group, N=306).

The analysis of sick-leaves revealed that workers of the E group were significantly more frequently absent 3 to 6 times more often. The greatest number of sick-leaves and the greatest number of lost days was noted in workers of the Cosmetics section, while relative frequency of sick-leaves, daily number of sick-leaves, number of days lost per employee, as well as the number of lost days per one case of sick-leave are greatest in the Paints and varnishes section. Workers of the E group were significantly more frequently absent as a result of hearth and blood vessel diseases ($p < 0,05$), locomotory system ($p < 0,01$), and urinary genital organs ($p < 0,05$). The workers of the E group had significantly more frequent long sick-leaves, those lasting more than 31 days, as a result of the mentioned diseases.

The results indicate that working conditions could have influenced the morbidity and sick-leave absence in the examined workers.

Key words: Professional noxiousness, absenteeism.

Apsentizam nastaje kao rezultat: nepovoljne sociopsihološke klime, teških radnih uslova, nesigurnosti, nedostataka radnih mesta, nedovoljne osposobljenosti radnika, neadekvatnog profesionalnog treninga, nepovoljnog socijalnog i profesionalnog statusa radnika, lošeg rukovođenja, nezdravih međuljudskih odnosa u radnom kolektivu.

Apsentizam se smatra odbrambenim mehanizmom od patogenih stresova koji ugrožavaju biološku homeostazu u sredinama sa naglašenom industrijalizacijom i urbanizacijom².

Adresa autora: Dr Radojka R. Andjelković-Jovanović, Leskovac, Dubočica br. 11, tel. 214-020 i 241-405

Najčešće se ipak pod apsentizmom podrazumeva odsutnost radnika koja traje najmanje jedan radni dan, kada to nije planirano, propisano niti očekivano od strane radne organizacije³.

Danas se apsentizam smatra masovnom bolešću industrijskog društva⁴.

Procenat dnevne odsutnosti radnika po raznim delatnostima vrlo je različit. U prerađivačkoj hemijskoj industriji najveća dnevna odsutnost radnika bila je u 1983. godini (7,3%) a u 1988. godini je znatno smanjena i iznosila je 5,4%. Iste godine, u proizvodnji kožne obuće i galanterije, dnevna odsutnost je bila (8,5%), u proizvodnji rude obojenih metala (7,9%) i u preradi metala (7,8%). Za period od 1990. godine i nadalje ovim podacima zvanično Republički zavod za zaštitu zdravlja ne raspolaže jer je tada prestao sa praćenjem apsentizma po granama delatnosti na nivou Republike.

Cilj rada je da ispita mogući uticaj štetnog delovanja prisutnih hemijskih materija u radnoj sredini na zdravstveno stanje radnika praćen kroz morbiditetni apsentizam.

Metod rada i rezultati

Predmet ovog istraživanja bila je radna sredina i radnici Hemijske industrije "Nevena" u Leskovcu. U okviru ispitivanja radne sredine obavljena je analiza mikroklimatskih faktora (vlaž-

nost vazduha, strujanje vazduha, temperatura u radnoj sredini, osvetljenost i prisutnost buke) kao i fizičko hemijskih noksi. Analiziran je morbiditetni apsentizam za period 1.1.1998. do 31.12.2000. godine. U pogonima gde postoje različite hemijske nokse (Kozmetika, Sapunara, pogon Boja i lakova) kontrolnu grupu činili su radnici Radne zajednice.

Kao izvori podataka za analizu apsentizma korišćeni su zdravstveni kartoni radnika i hransinske liste-doznake koje su poslužile kao verodostojan dokument za pravdanje bolovanja i obračun nadoknade umesto ličnog dohotka, pri čemu su uzeti u obzir radni dani po odbitku nedelje.

Odsutnost s posla zbog privremene nesposobnosti za rad posmatrana je kroz slučajeve (svako novo otpočinjanje odsutnosti s posla), dane odsutnosti s posla (neostvareni radni dani po odbitku nedelja, pri čemu se državni praznici uračunavaju).

Praćeni su sledeći parametri morbiditetnog apsentizma:

– prosečna stopa slučajeva odsutnosti s posla na 100 radnika

$$\frac{\text{broj slučaja odsutnosti s posla}}{\text{prosečan broj zaposlenih radnika}} \times 100$$

Tabela br. 1. Koncentracija hemijskih noksi u proizvodnim pogonima

PROIZVODNI POGONI	VRSTA HEMIJSKE NOKSE	KONCENTRACIJA HEMIJSKIH NOKSI	
		IZMEREANA	DOZVOLJENA
SAPUNARA	Etilalkohol	10.70 mg/m ³	1900 mg/m ³
	Prašina uglja	5.30 mg/m ³	10.0 mg/m ³
	SO ₂	24 ppm	50.0 ppm
	CO	29.50 ppm	50.00 ppm
KOZMETIKA	Etanol	162 mg/m ³	1900 mg/m ³
	Fluor	0.05 mg/m ³	0.20 mg/m ³
	Formaldehid	0.38 mg/m ³	1.5 mg/m ³
	Ulja	0.51 mg/m ³	5.00 mg/m ³
BOJE I LAKOVI	Etilacetat	92.10 mg/m ³	1400 mg/m ³
	Butil Acetat	84.70 mg/m ³	710 mg/m ³
	Ksilol	124.80 mg/m ³	435 mg/m ³
	Propanol	108.30 mg/m ³	500 mg/m ³
	Vajtšpirit	82.30 mg/m ³	300 mg/m ³
	Butil glikol	94.50 mg/m ³	295 mg/m ³
	Diaceton alkohol	85.60 mg/m ³	240 mg/m ³
Praškaste materije	8.50 mg/m ³	10 mg/m ³	

- dnevna odsutnost radnika na 100 zaposlenih

$$\frac{\text{ukupan broj izgubljenih radnih dana}}{\text{prosečan broj zaposlenih radnika} \times \text{broj radnih dana u godini}} \times 100$$
- broj izgubljenih radnih dana po jednom slučaju bolovanja
- broj izgubljenih radnih dana po jednom zaposlenom radniku.

Četiri napred prikazana parametra praćena su u odnosu na: – pol, starost radnika, dužinu radnog staža, kvalifikaciju, mesto stanovanja radnika (selo–grad), odsutnost po mesecima u godini i po međunarodnoj klasifikaciji bolesti. Svi dobijeni podaci obrađeni su po metodologiji rada za morbiditetni apsentizam¹.

Rezultati ispitivanja u radnoj sredini su pokazali da su mikroklimatski faktori zadovoljavajući, sem lako povećane relativne vlažnosti vazduha "Sapunare" (izmerena 62% a dozvoljeno do 60%).

Dozvoljeno strujanje vazduha 0,5–1,5 m/sec izmereno 1,0 m/sec. Dozvoljena temperatura vazduha 18–23 izmerena 19,9 C, osvetljenost–faktor dnevne osvetljenosti 0,6–12% izračunata 6%, dozvoljena buka 85 Db izmerena 69Db. Svi faktori mikroklimе su u granicama dozvoljenih.

Prisutne hemijske nokse u proizvodnim pogonima (izmerene i dozvoljene vrednosti) pri-

kazane su u tabeli br.1. Na osnovu izvršenih merenja konstatovano je da je koncentracija po–menutih hemijskih materija u svim pogonima bila u granicama MDK po JUS–u.

Rezultati ispitivanja radnika

Ovim ispitivanjem obuhvaćeno je 793 radnika. Od toga 487 radnika rade u proizvodnim pogonima ove fabrike i izloženi su profesionalnim štetnostima (eksponirana grupa) a 306 radnika radi van pogona u radnoj zajednici i čine kontrolnu grupu.

U eksponiranoj grupi radnika bilo je 243 muškarca (49,9%) i 244 žene (50,1%), a u kontrolnoj grupi 191 muškarac (62,4%) i 115 žena (37,6%).

Prosečna starost radnika u proizvodnji iznosi 31,9±9,83 godine a kod neproizvodnih radnika ona je 40,3±9,39 godina. Među ispitivanim proizvodnim radnicima najveći broj pripada starosnom intervalu 30–39 godina (41,7%) i intervalu 40–49 godina (36,7%). Sličan je odnos i kod neproizvodnih radnika.

Analiza strukture radnika po dužini radnog staža pokazala je da je najveći broj proizvodnih radnika sa stažom u intervalu 15–19 godina (27,3%) zatim 10–14 godina (21,9%). Prosečna dužina radnog staža proizvodnih radnika je 16.4 godine a kod neproizvodnih 16,9 godina što nije statistički značajno.

Tabela br.2, Morbiditetni apsentizam u kontrolnoj i eksponiranoj grupi za period 1998 - 2000. godina

Parametri morbiditetnog apsentizma		G O D I N A					
		1998		1999		2000	
		E	K	E	K	E	K
Slučajevi bolovanja		535	180	673	239	646	242
Izgubljeni radni dani		7093	2829	10042	3420	10966	4543
Slučajevi bolovanja na 100 zaposlenih radnika		108.96%	62.5%	137.3%	78.61%	132.37%	79.08%
Procenat dnevne odsutnosti s posla na 100 radnika		4.61	3.13	6.54	3.59	7.15	4.74
Broj dana po	jednom slučaju	13.25	15.71	14.92	14.30	16.97	18.77
	jednom zaposlenom radniku	14.44	9.82	20.49	11.25	22.47	14.84

Iz grupe proizvodnih radnika 81,7% žive u gradu dok je taj procenat neproizvodnih radnika 90,5%.

U grupi proizvodnih radnika najviše je bilo KV radnika (48,2%) i radnika sa SSS (21,9%), dok je među neproizvodnim radnicima (38,9%) sa SSS a KV radnika (19,9%). Zabeležena je statistički značajna razlika među radnicima sa visokom stručnom spremom.

Diskusija

Hemijske štetnosti organskog ili neorganskog porekla imaju štetno delovanje na kožu hemato-poetski, respiratorni sistem a takođe deluju hepatotoksično i nefrotoksično bez obzira na agregatno stanje i puteve prodiranja u organizam.

Hemijske materije mogu delovati: iritativno, alergogeno, toksično, fibrogeno i kancerogeno. Svaka hemijska materija koja dospe u organizam može izazvati prolazna ili trajna oštećenja jednog ili više organa i sistema. Toksični efekti mogu biti lokalni ili sistemski. Ksenobiotici prodiru u organizam inhalacijom, ingestijom ili preko kože. Posle ulaska u cirkulaciju nastaje njihova distribucija u organizmu. Većina hemijskih supstanci se vezuje u cirkulaciji za proteine plazme, naročito za albumine i globuline. Distribucija hemijskih materija mnogo je brža u visoko perfundovana tkiva kao što su mozak, jetra, bubrezi. Proces biotransformacije u organizmu prolazi kroz dve faze, prva, koja obuhvata oksidaciju, redukciju i hidrolizu, dok je druga faza, faza konjugacije, gde se pod uticajem enzima iz produkata prve faze stvaraju inaktivni ekskretorni produkti. Izlučivanje ksenobiotika iz organizma odvija se preko izdahnutog vazduha, urinom, preko žuči, sluzokože digestivnog sistema, znojnih i lojnih žlezda, mlečnih žlezda, kose i noktiju^{4,6}.

Upoređivanje parametara morbiditeta i apsentizma između radnika eksponirane i kontrolne grupe pokazalo je da su radnici eksponirane grupe daleko češće odsustvovali s posla zbog bolesti nego radnici kontrolne grupe, u svim godinama posmatranog perioda (tabela br.2).

Što se tiče frekvence korišćenja bolovanja, radnici eksponirane grupe su 3–6 i više puta u

toku godine koristili bolovanje, a broj radnika koji nisu nikada koristili bolovanje u toku godine je znatno veći u kontrolnoj grupi.

Analizom morbiditetnog apsentizma po radnim jedinicama može se zaključiti da je najveći broj slučajeva odsutnosti i najveći broj dana nesposobnosti zabeležen kod radnika koji rade u "Kozmetici" u svim posmatranim godinama. Stopa učestalosti odsutnosti na 100 radnika, dnevna odsutnost, broj dana po jednom zaposlenom radniku kao i broj dana po jednom slučaju bolovanja bili su najveći u pogonu boja i lakova.

Upoređivanjem strukture slučajeva odsutnosti zbog bolesti između radnika eksponirane i kontrolne grupe nađen je značajno veći broj slučajeva kod radnika Eksponirane grupe zbog bolesti srca i krvnih sudova ($p < 0,05$), zatim oboljenja mokraćno-polnih organa ($p < 0,05$) i oboljenja lokomotornog sistema ($p < 0,01$) za sve tri godine posmatranog perioda. Analizom bolovanja koja su trajala duže od 31 dan nađen je da su takva bolovanja znatno duža kod radnika eksponirane grupe i da su najčešći uzrok bolesti srca i krvnih sudova (21,87%), povreda na radu i van rada (18,75%), bolesti lokomotornog sistema (15,62%) kao i nervnih i psihičkih oboljenja dok su ostale bolesti manje zastupljene. Grupa autora je ispitujući sanitarno higijenske uslove rada i karakteristike morbiditeta radnika u industriji sumpora, zapazila da je bilo bolesti vezanih za neurozu sa privremenom nesposobnošću prouzrokovanom toksičnim dejstvom sumpornih jedinjenja na zdravstveno stanje radnika¹⁰.

Upoređivanjem parametara morbiditetnog apsentizma za radnike eksponirane i kontrolne grupe zapaženo je da su radnici eksponirane grupe daleko češće i duže odsustvovali s posla u svim posmatranim godinama, što se tumači uticajem radnih uslova na nastanak oboljenja koja su izazvala apsentizam, jer apsentizam preovladava kod ljudi koji rade u proizvodnim zonama⁷.

Kod radnika u pogonima sa vrlo lošim uslovima na radu najveći je broj slučajeva odsutnosti i najveći broj izgubljenih radnih dana zbog bolesti i povreda na radu. Ova je pojava najizraženija kod radnika pogona kozmetika i pogona boja i lakova.

Dobri radni uslovi omogućavaju razvijeniju identifikaciju sa preduzećem, jer kod radnika stvaraju osećaj da su važni i da zaslužuju takvu radnu sredinu. Iako faktori radnih uslova nisu tako snažni kao faktori motivisanosti ipak je neophodno učiniti ih što boljim, kako bi se izbegla nezadovoljstva¹².

Najčešće su odsustvovali radnici starosnog doba 40–49 godina i starosnog doba 20–29 godina u eksponiranoj i kontrolnoj grupi.

Što se tiče radnog staža, najviše su odsustvovali radnici sa radnim stažom 10–14 godina i 5–9 godina a najduže su odsustvovali sa radnim stažom 30 i više godina u eksponiranoj grupi i 25–29 godina staža u kontrolnoj grupi.

Po kvalifikacionoj strukturi iz eksponirane grupe najviše su odsustvovali KV radnici a najduže su болоvali VKV i NK radnici. U kontrolnoj grupi zabeležena je najveća odsutnost radnika sa SSS.

Najveći broj radnika odsustvovao je zbog bolesti respiratornog sistema, lokomotornog aparata, nervnih i psihičkih oboljenja, povreda na radu i van rada kao i nege člana porodice kako u eksponiranoj tako i u kontrolnoj grupi. Svi parametri morbiditetnog apsentizma pokazuju veće vrednosti za radnike koji žive na selu u odnosu na radnike koji žive u gradu. Dnevna odsutnost ovih radnika pokazuje porast po mesecima u godini što odsutnosti radnika sa sela daje sezonski karakter.

Zaključak

Rezultati istraživanja su pokazali da su radni uslovi mogli uticati na nastanak većeg broja oboljenja odnosno odsustvovanja s posla, mada ne treba isključiti i druge faktore koji su verovatno na izvestan način učestvovali u nastajanju apsentizma radnika ove hemijske industrije (socijalni faktori, ekonomska kriza, motivacija i sl.).

Literatura

1. Đorđević V. Morbiditetni Apsentizam Beograd, 1990.
2. Cucić V. Socijalno medicinska dimenzija apsentizma i njegovih posledica. Revija rada 1984:6.
3. Đorđević V: Prilog poznavanju morbiditetnog apsentizma. Revija rada 1989;62:217.
4. Vidaković A. Medicina rada II. Beograd: KCS Institut za medicinu rada Beograd-Udruženje za medicinu rada Jugoslavije; 1997.
5. Đorđević V. Specifičnosti odsutnosti s posla zbog bolesti i socijalno mediinskih uzroka. Revija rada 1986;45:178.
6. Stanković D. Medicina rada. Beograd-Zagreb 1984.(669).
7. Muto T, Sakurai H. Relation between exercise and absenteeism due to illness and injuries in manufacturing companies in Japan. Occup Med 1993; 35 (10):995-9.
8. Kocijančić R, Milošević M. Uslovi rada, zdravstveno stanje i apsentizam radnika u prehrambenoj industriji. Medicinski podmladak 1979;31(1:93-9).
9. Dutsenko A, Gvozdeva LL, Shabolina IA et all. Labor conditions and morbidity with temporary disability in workers of the excavation teams engaged in the Karaganda open coal mines. Gig Tr Prof Zabol; 1991(7); P12-5.
10. Schepantun VM, Shapiro LL, Nagornaia AM. The sanitary hygiene conditions of the work and morbidity characteristics of workers in the sulfur industry. Gig Tr Prof Zabol; 1991, (11)P15-7.
11. Guzina M. Motivacija za rad i zadovoljstvo poslom radnika. Beograd: 1988.
12. D. Stjepanović-Zaharijevski. Moć i nemoć žene. (doktorska disertacija) Niš: Prosveta Niš, 1999.

SUBACUTNI THYREOIDITIS de QUERVAIN dvadesetogodišnje iskustvo

Goran T. Cvetanović, Vlastimir S. Perić, Dimitrije A. Jovanović, Vladimir V. Colić
Zdravstveni centar u Leskovcu, OJ Bolnica, Interno odeljenje, Kabinet za nuklearnu medicinu

SAŽETAK

U tiroidološkoj ambulanti Kabineta za Nuklearnu medicinu, Zdravstvenog centra u Leskovcu, u periodu od 1980. do 2001. godine lečeno je 153 pacijenta.

Dijagnoza je postavljena na osnovu karakteristične simptomatologije (bol, otok štitaste žlezde, artralgijske, povišene telesne temperature i tahikardije), ubrzane sedimentacije i niske fiksacije 131J u štitastoj žlezdi.

U grupi od 153 pacijenata bilo je 124 (81 %) žena i 29 (19%) muškaraca, sa predominacijom osoba starijih od 40 godina. U kliničkom nalazu dominira: bol (100% pacijenata), otok štitaste žlezde (77%), ubrzana SE 60 - 100 mm/sat (82%) a najčešće vrednosti testa fiksacije 131 J bile su 4-7% za 3h i 3-5% za 24h. U terapiji su primenjivani uglavnom kortikosteroidi ređe analgetici i ponekad antibiotici. Pacijenti su lečeni najčešće tri nedelje, retki su bili slučajevi koji su iziskivali produženje terapije do dva meseca.

Komplikacija i recidiva nije bilo. Kod svih pacijenata je postignuto potpuno izlečenje. Subacutni thyreoiditis je zapaljenjski proces štitaste žlezde koji se s obzirom na karakteristični klinički trijas (bol, povišena SE i niska fiksacija radiojoda) lako dijagnostikuje. Test fiksacije je jeftina, dostupna i bezbolna procedura za dijagnozu i praćenje terapijskog uspeha.

Ključne reči: subacutni thyreoiditis, bol, ubrzana SE, nizak test fiksacije.

Uvod

Subacutni thyreoiditis je sve češće oboljenje i sve češće će se dijagnostikovati ako i lekari osnovne zdravstvene zaštite budu mislili na njega. De Quervain je prvi opisao 1904. godine formu subacutnog thyreoiditisa, koji je kasnije opisivao i pod sinonimima granulomatozni ili

SUMMARY

In thyroidologica ambulance of a Cabinet from Nuclear medicine, Health Centre in Leskovac during the period from 1980. to 2001. we were treating 153 patients.

Our diagnoses were established on the base of characteristic symptomatology (pain, swelling of a thyroid gland, arthralgia, increased body temperature and tachycardia), accelerated sedimentation and low fixation of 131J in the thyroid gland.

In our group which had 153 patients, there were 124 women (81 %) and 29 men (19%) with a predominance of persons older than 40 year. In the clinical results we have a domination of pain (100%) of the patients, swelling of the thyroid gland (77%) accelerated SE 60 - 100 mm per hour was noticed at 82% of the patients and the most frequent results of the fixation test 131J were 4-7% for the period of 3 hour and 3-5 % for 24 hours.

In the therapy we mostly applied corticosteroids rarely analgetics and sometimes antibiotics. The treatment period was three weeks, we had some cases which asked for extra-therapy which lasted about two months. We had no complications and repetition. The patients were all cured.

The subacute thyreoiditis is a inflammatory process of a thyroid gland which, considering the characteristic clinical trias (pain, raised SE and low fixation of radioiodine, is easily diagnosed. The fixation test is cheap, available and painless procedure for diagnosis and surveillance of therapy success.

Key words: subacute thyreoiditis, pain, raised SE, low fixation test.

gigantocelularni thyreoiditis. Bolest je smatrana na početku retkom, do 1935. godine objavljeno je samo 34 slučajeva, ali su kasnije opisivane i epidemije ove bolesti.1

Cilj rada je prikaz slučajeva lečenih od subacutnog thyreoiditisa, postavljanje dijagnoze, primena terapijskih modaliteta, učestalost i postojanje eventualne specifičnosti u ovom području.

Adresa autora: dr Goran T. Cvetanović, Adresa: Leskovac, Đure Đakovića 65, tel. 246-602 i 283-252, e-mail: cgoran@ptt.yu

Metode rada i rezultati

Data je retrospektivna analiza lečenih slučajeva od subakutnog thyreoiditisa u Kabinetu za Nuklearnu medicinu u Leskovcu, za period od 1980. do 2001. godine. U posmatranom periodu lečeno je 153 pacijenata, i to 124 (81 %) žena i 29 (19%) muškaraca. Razvrstani su po dobnim grupama i polu.

Svi pacijenti su klinički pregledani, laboratorijski i elektrokardiografski obračeni. Kod svih je račen test fiksacije posle 3 i 24 sata, od peroralne aplikacije 185–370 kBq radiojoda. Kod jednog broja bolesnika račeni su T3 i T4 u uzorku krvi uzetom pri prvom pregledu. Punkciona biopsija, antitireoidna antitela i testovi stimulacije nisu radeni. Kontrolni pregledi kod većine pacijenata račeni su nakon 3 i 6 nedelja i nakon 3 meseca.

Po polu, učestalost ovog oboljenja je veća kod žena nego kod muškaraca u odnosu 4:1. Najveći broj pacijenata je u dobnim grupama 41–50 i 51–60 godina (tabela 1). Dominantni simptomi su bol (100% pacijenata) i otok štitaste žlezde (77%), reči su artralgijska (66%), povišena telesna temperatura (54%), i ubrzani srčani rad 100 – 150 otkucaja u minuti (67%). Ostale tegobe naši pacijenti rede su navodili.

Tabela 1. Pol i starosna struktura

DOBNA GRUPA	ŽENE		MUŠKARCI		UKUPNO	
	broj	%	broj	%	broj	%
30-40	11	8	2	1	13	9
41-50	59	38	12	8	71	46
51-60	48	31	11	7	59	38
61-70	6	4	4	3	10	7
Ukupno	124	81	29	19	153	100

Lako do umereno jednostrano uvećanje štitaste žlezde načeno je kod 61 % pacijenata, dok je kod ostalih nadena difuzno lako uvećana, palpatorno bolna žlezda. Promene na koži iznad štitaste žlezde nisu zapažene (tabela 2).

Tabela 2. Najčešći simptomi

Simptomi	Broj pacijenata	%
Bol	153	100
Otok štitaste žlezde	118	77
Artralgijska	102	66
Povišena telesna temperatura	83	54
Tahikardija	97	67

U laboratorijskom nalazu dominirala je ubrzana sedimentacija, 55% pacijenata imalo je vrednost 61–80 mm/h a 27% pacijenata 81–100 mm/h, ostali su imali vrednosti ispod 60 mm/h (10%) i iznad 100 mm/h (8%) (tabela 3).

Tabela 3. Vrednosti sedimentacije eritrocita u prvom satu

SEDIMENTACIJA		
msat	ukupan broj	%
0-40	0	0
41-60	16	10
61-80	83	55
81-100	41	27
100 i više	13	8

Umereno povećanje broja leukocita od 10 do 14 x 10⁹ /l bilo je kod 36% obolelih, dok kod ostalih nije bilo promena u broju leukocita i leukocitarnoj formuli.

Test fiksacije račen je kod svih pacijenata. Najčešće vrednosti bile su 4 – 7% za 3h a 3 – 5% za 24 h. Karakteristično za naše pacijente je da je stepen fiksacije radiojoda za 24 h niži od stepena za 3 h. Scintigrafija štitaste žlezde sa ovako niskom stopom akumulacije radiojoda nije radena. T3 i T4 račeni RIA metodom kod 54% pacijenata u uzorku krvi uzetom pri prvom pregledu nisu pokazivali značajnija odstupanja od normalnih vrednosti (tabela 4).

Tabela 4. Broj pacijenata po procentima fiksacije posle 3h i 24 h

Procenat fiksacije 131J	Broj bolesnika (N= 153)	
	3h	24h
2	4	6
3	5	38
4	19	62
5	34	29
6	49	8
7	31	5
8	11	5

Sezonski karakter pojavljivanja oboljenja koje se pominje u literaturi, verovatno je povezan sa periodima virusnih epidemija. Značajnija sezonska učestalost nije registrovana kod naših pacijenata: u prvom tromesečju bilo je 12% pacijenata, u drugom 31 %, u trećem 31 % i u četvrtom 24%.

Diskusija

Klinički bolest se karakteriše postepenom ređe naglom pojavom bola u predelu štitaste žlezde

de, koji se pojačava pri okretanju glave, gutanju i karakteristično iradira prema ušima, vilici i potiljku, čime stvara dijagnostičke teškoće i imitira oboljenje tih organa. Bol je često praćen otokom štitaste žlezde bolovima u zglobovima, povišenom telesnom temperaturom. Žene oboljevaju češće od muškaraca 4 : 1.^{2,3}

Etiologija ovog zapaljenskog sindroma još nije potpuno razjašnjena. Pominju se virusno i autoimuno poreklo. O virusnoj etiologiji bolesti govori njena posebna učestalost u vreme epidemija parotita, morbila, gripa, adenovirusnih infekcija gornjih respiratirnih puteva, kao i dijagnostikovanje ovog oboljenja kod lica sa antitelima protiv odgovarajućeg virusa, ali bez klinički manifestne viroze.¹ Objavljeni su i podaci o ulozi autoimunih procesa u patogenezi subacutnog thyreoiditisa, mada titar antitireoidnih antitela u krvi ovih bolesnika nije visok i samo su tranzitomo prisutna. Prisustvo ovih antitela smatra se sekundarnom pojavom koja nastaje kao odgovor imunog sistema na oslobačanje antigena u akutnom stadijumu bolesti. Opisivana je i uloga HLA (humani limfocitni antigen) sistema u nastanku subacutnog thyreoiditisa. Tako su Nyulassy i sar. 1975, Buc i sar. 1976 i Bech i sar. 1976, našli povećanu učestalost HLA Bw 35 i HLA Cw 4 kod ovih pacijenata. Hofer i sar. u svojim istraživanjima nalaze HLA Bw 35 antigen kod 68% obolelih a samo 21 % u kontrolnoj grupi i HLA Cw 4 u 64% obolelih prema 26% kod zdravih. Ovo nameće pretpostavku da je u pitanju bolest prouzrokovana nespecifičnom virusnom infekcijom kod genetski predisponiranih osoba.^{2,3,4,5}

Patohistološke promene u subacutnom thyreoiditisu karakteristične su i potpuno se razlikuju od promena kod drugih thyreoiditisa. Lezije su razbacane po tkivu štitaste žlezde i karakterišu se različitim stepenom razvoja od jednog do drugog dela žlezde. Postoji infiltracija folikula ćelijama mononuklearnog tipa, kidanje epitela folikula i izlaženje koloida, udvajanje i fragmentacija bazalne membrane. Patohistološka karakteristika ovog oboljenja je nalaz jezgara koloida koje je opkoljeno džinovskim ćelijama (gigantocelularni thyreoiditis).^{3,5}

Tako izmenjeno stanje žlezde uslovljava pad biosinteze tireoidnih hormona, ulaženje u cirkulaciju hormona iz depoa i različitih količina ne-normalno jodiranih supstancija. Zadovoljavajuće terapijske efekte imali smo kod većine pacijenata. Za razliku od većine autora koji preporučuju da se krene u terapiji prvo analgoantipireticima pa tek kasnije kod rezistentnijih uključiti kortikosteroide, mi smo svima davali u početku kortikosteroide, izuzev kod pacijenata sa lakom kliničkom slikom gde samo davali samo analgoantipiretike (takvih je malo).^{3,6} Kortikosteroide smo davali u početnoj dozi od 30mg najčešće tbl. pronisona (nešto manje nego u literaturi pa smo zbog toga verovatno imali retke recidive). Dozu smo postepeno smanjivali u naredne tri nedelje. Nije bilo slučajeva koji su trebali operativno da se zbrinjavaju. Recidiva praktično nije bilo tj bilo je dva pacijenta koji su zahtevali da se ponovi terapija kortikosteroidima, najduže do dva meseca. Komplikacija nije bilo. Svi pacijenti su lečeni ambulantno. Postignuto je potpuno izlečenje. Prolazna i trajna hipotireoza nije registrovana kod lečenih pacijenata.^{3,9,10}

Zaključak

Subacutni thyreoiditis nije često oboljenje štitaste žlezde, ali na njega treba misliti kada su prisutni znaci zapaljenja štitaste žlezde (bol i otok) i opšti znaci zapaljenja (artralgija, povišena telesna temperatura, tahikardija), uz ubranu sedimentaciju, blago povišene leukocite i nizak stepen fiksacije radiojoda, dijagnoza se sama nameće.

Relativo nespecifični terapijski postupci (kortikosteroidi i analgoantipiretici) dramatičnu kliničku sliku pretvaraju u potpuno izlečenje.

Literatura:

1. Volpe R. Subacute thyroiditis. Clin Endocr Metabol 1979; 8 (1): 81-95.
2. Lepšanović L, Kovakč T. Endokrinologija. Beograd: Savremena administracija; 1996.
3. Trbojević B. Tiroidna žlezda. Beograd: ČiP štampa; 1994.
4. Williams RH. Endokrinologija. Beograd-Zagreb: Medicinska knjiga; 1974.
5. Stefanović S. Interna medicina. Beograd: Medicinska knjiga; 1996.

6. Anaitć i sar. Osobnosti subacutnog thyreoiditisa, povodom 74 slučaja. *Acta medica medianae* 1976; 3:15-21.
7. Tikkanen MJ. LAMBERG BA. Hypothyroidisam following subacute thyroiditis. *Acta endocrinologica* 1982 ; 101 (3) : 348-53 .
8. Flynn SD. Hishiyama RH. Bigos ST. Autoimmune thyroid disease: immunological, pathological and clinical aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1988; 26:43.
9. Slijepčević D. Trbojević B. Kesić V. Drezgić M. Neke osobnosti tireoiditisa u nas. *Glas SANU. Odeljenje medicinskih nauka.* 1982;35:139.
10. Trbojević B. Slijepčević D. Kesić V. Drezgić M. Subacute thyroiditis. Immunological aspects. *Period Biolog* 1983;85(3):289.

ZDRAVLJE I ZDRAVSTVENE POTREBE RAZLIČITIH SOCIOEKONOMSKIH KATEGORIJA STANOVNIŠTVA JABLANIČKOG OKRUGA

Dušan S. Mitrović, S. Krstić
Zavod za zaštitu zdravlja Leskovac

SAŽETAK

Očuvanje zdravlja, zdravstvene potrebe različitih socioekonomskih kategorija i korišćenje zdravstvene zaštite praćenii su kroz tri indikatora o ciljnoj populaciji: zaposlenost, obrazovanje i imovno stanje. Istraživanje je sprovedeno na reprezentativnom uzorku u Jablaničkom okrugu, krajem 2001. godine. U posmatranoj populaciji odraslih svaki deveti ima neko telesno oštećenje, ali postoje razlike, najviše ih je u grupi penzionera, a najmanje u grupi zaposlenih. Razlike se primećuju i u odnosu na pojedine faktore rizika, kao i u broju na poseta lekaru opšte medicine. Sopstvena ocena ličnog zdravlja u odnosu na nivo obrazovanja ukazuje da broj onih koji ga ocenjuju kao dobro i odlično opada sa padom nivoa obrazovanja i obratno. Telesna oštećenja kod osoba nižeg materijalnog statusa su češća nego kod višeg. Hipertenzija, kao pokazatelj zdravlja, je češća u grupi sa lošijim imovnim stanjem nego dobrim, a gojaznost obrnuto. Rezultati istraživanja pokazuju da postoje značajne razlike u zdravlju i zdravstvenim potrebama stanovništva različitih socioekonomskih grupa, dok su razlike u korišćenju zdravstvene zaštite minimalne.

Ključne reči: zdravlje, zdravstvene potrebe, socioekonomski status, zaposlenost, obrazovanje i imovno stanje.

Uvod

Brojne su determinante zdravlja koje se odnose na socioekonomski status, odnosno mesto u socijalnoj hijerarhiji. Po pravilu se socioekonomski status meri kroz tri indikatora: zaposlenost-zanimanje, obrazovanje i imovno stanje. Više od polovine svih bolesti upravo je uslovljeno ovim determinantama. Zbog toga se smatra da promena u zdravstvenom stanju, naročito kod ugroženih grupa stanovništva nastaje pre svega pod dejstvom pomenutih vitalnih indikatora procene uspešnost socioekonomske politike jedne zemlje. Život u siromaštvu je jedan od najvećih zdravstvenih rizika koji ugrožava zdravstveni potencijal, odnosno zdravstvenu ravnotežu pojedinca i zajednice. Siromaštvo predstavlja najveću pojedinačnu determinantu zdravlja (odnosno bolesti) bez obzira da li je definisano kroz dohodak, socioekonomski status, obrazovni nivo ili pak kroz uslove života. Veliki broj ljudi u

SUMMARY

mnogim evropskim zemljama je, uključujući i našu, pod rizikom da živi u siromaštvu.

Smanjivanje socioekonomskih nejednakosti predstavlja izazov za zdravstvenu politiku, ne samo zato što one socioekonomske nejednakosti predstavljaju socijalnu nepravdu, već i zbog toga što se rešavanjem socioekonomskih problema poboljšava opšte zdravstveno stanje, posebno ugroženih kategorija stanovništva u celini. Zato je jedan od vodećih ciljeva zdravstvene politike zdravlje u XXI veku "Veća jednakost u zdravlju".

Osnovni cilj istraživanja je procena zdravlja i na osnov korišćenja zdravstvene zaštite kod različitih socioekonomskih kategorija stanovništva.

Metodologija

Procene zdravlja, zdravstvenih potreba i korišćenja zdravstvene zaštite različitih socioekonomskih kategorija stanovništva baziraju se na rezultatima istraživanja reprezentativnog uzorka

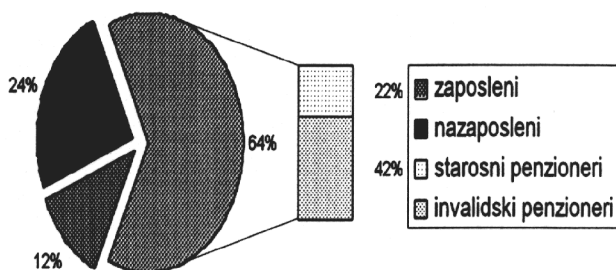
od 986 osoba starijih od 19 godina Jablaničkog okruga u 2001. godini (pomoću anketnog upitnika i objektivnih merenja). Malizirani indikatori socioekonomskog statusa su zaposlenost, obrazovanje i imovno stanje. Metodološki, primenjen je statistički metod retrospektivne analize posmatranih obeležja, njihov grafički prikaz. Kod određivanja statističke značajnosti razlike primenjivan je parametarski test uz adekvatne korelacije. U prikupljanju podataka izvršeno je anketno istraživanje sopstvenim upitnikom.

Rezultati

a) Zaposlenost

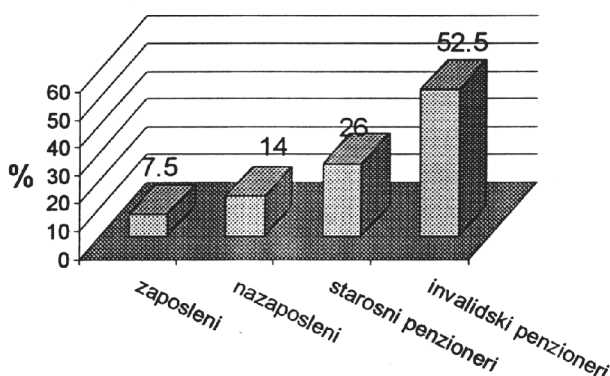
U strukturi stanovništva Jablaničkog okruga nezaposlenih je 31%, a 40% su zaposleni, dok ostalih 29% čine penzioneri (starosni, porodični ili invalidski). Razlike u oceni zdravlja kao lošeg među ovim grupama su veoma značajne: najveći broj je kod invalidskih i starosnih penzionera a najmanji kod zaposlenih (grafikon 1).

Grafikon 1. Ocena zdravlja kao lošeg u odnosu na zaposlenost



U populaciji odraslih svaki sedmi ima neko telesno oštećenje koje mu otežava obavljanje svakodnevnih aktivnosti i to najviše invalidskih penzionerima (28%), a najmanje zaposlenim (7%).

Grafikon 2. Distribucija hipertenzije u odnosu na zaposlenost



Povišeni krvni pritisak je značajno redi u grupi zaposlenih, a češći među starosnim i invalidskim penzionerima (grafikon 2).

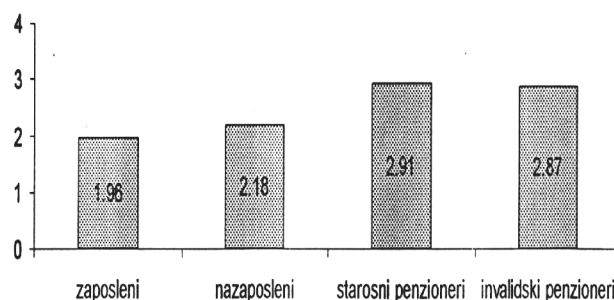
Najviše pušača je u grupi zaposlenih (44%), a najmanje među starosnim penzionerima (18%). Gojaznih je najviše u grupi starosnih penzionera (76%), a najmanje u grupi nezaposlenih (59%). Fizička neaktivnost je najizraženija kod starosnih penzionera (74%), a manje je zastupljena kod zaposlenih (48%).

Pušenje je rašireno kod polovine odrasle populacije Jablaničkog okruga, značajno manje među onima sa višim obrazovanjem (29%) i bez obrazovanja (39,4%), a najviše u grupi sa srednjim obrazovanjem (69%č. Objektivnim merenjem utvrđeno da je gojaznih najviše u grupi bez obrazovanja (47,1%) i u grupi sa višim i visokim obrazovanjem (48%). Uočljivo je takođe da mnogo manji broj, i to u svim podgrupama ljudi, smatra da je gojazno i nema statistički značajne razlika u odnosu na nivo obrazovanja. Broj onih koji su fizički neaktivni u slobodno vreme raste sa padom nivoa obrazovanja, dok je fizička neaktivnost na poslu obrnuto proporcionalna nivou obrazovanja ($p < 0,001$).

Prosečan broj faktora rizika po jednoj osobi značajno raste sa padom nivoa obrazovanja kao i prosečan broj prisutnih bolesti. Najveći broj ispitanika smatra da nije pod rizikom da oboli od neke bolesti, i to značajno više oni manje obrazovani.

U prosečnom broju faktora rizika postoje značajne razlike: oni su ređe zastupljeni kod zaposlenih (1,96) i nezaposlenih (2.18) u odnosu na starosne (2,91) i invalidske penzionere (2,87) (grafikon 3).

Grafikon 3. Distribucija faktora rizika u odnosu na zaposlenost



Analiza podataka o korišćenju zdravstvene službe pokazuje da oko 63% zaposlenih i nezaposlenih ima svog lekara opšte medicine, a češće invalidski (67%) i starosni penzioneri (83.2%), koji ga češće i posećuju u odnosu na nezaposlene (41%). Oko 70% ispitanika je zadovoljno svojim lekarom opšte medicine, a najzadovoljniji su invalidski (88,2%) i starosni penzioneri (90%), a najmanje su zadovoljni zaposleni (43,7%). Tokom 1998. godine bolničko lečenje je koristilo 10,3% ispitanika, što odgovara stopi hospitalizacije za ovaj region i nema značajnih razlika među različitim kategorijama zaposlenih. Oni koji su bili na bolničkom lečenju najzadovoljniji su radom i odnosnom lekara prema njima, a najmanje su zadovoljni kvalitetom hrane, higijenom i odnosnom sestara i ostalog osobalja prema njima. Uopšte posmatrano, njihova opšta ocena o bolničkom lečenju je daleko viša nego pojedinačno posmatrano u odnosu na zadovoljstvo zdravstvenim radnicima, kvalitetom hrane ili pak higijenom, verovatno i zato što se u tri četvrtine slučajeva bolničko lečenje završilo ozdravljenjem ili poboljšanjem zdravlja.

Oko trećine odraslih je poslednji put bilo kod lekara opšte medicine pre više od godinu dana ili nikada nije ni bilo (nema značajnih razlika u pogledu obrazovanja).

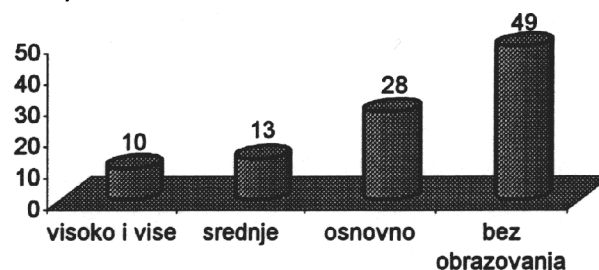
Zadovoljstvo radom lekara opšte medicine, kao i korišćenje bolničke zaštite i bolničkim lečenjem je veliko među stanovništvo bez obzira na nivo obrazovanja.

Obrazovanje

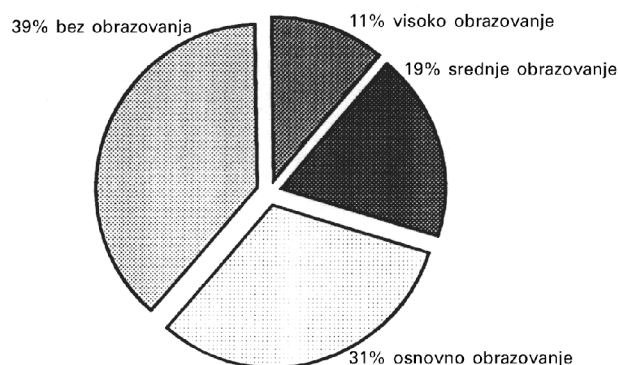
U strukturi stanovništva Jablaničkog okruga 9.4% anketiranih ima visoko i više obrazovanje, 37.7% srednje, 23.4% osnovno a 29.5% je bez obrazovanja. U odnosu na pol nema značajnih razlika između visokog, višeg i srednjeg obrazovanja ali je više žena bez obrazovanja. Zapaža se da broj onih koji svoje zdravlje ocenjuju kao dobro i odlično pada sa padom nivoa obrazovanja i obratno ($p < 0,001$)(grafikon 4).

Broj osoba sa telesnim oštećenjem raste sa smanjenjem nivoa obrazovanja i najveći je u grupi bez obrazovanja (grafikon 5).

Grafikon 4. Ocena zdravlja kao lošeg u odnosu na obrazovanje

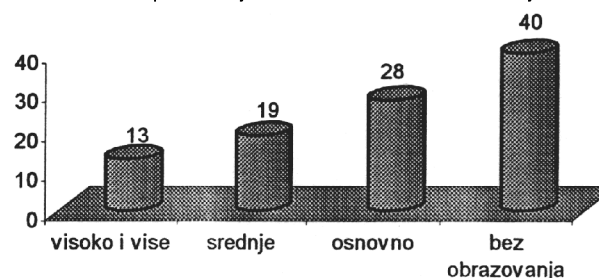


Grafikon 5. Telesno oštećenje u odnosu na obrazovanje



Frekvencija osoba sa povišenim krvnim pritiskom raste sa padom nivoa obrazovanja (grafikon 6).

Grafikon 6. Hipertenzija u odnosu na obrazovanje



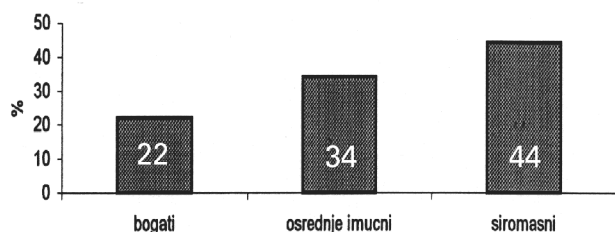
Imovno stanje, zdravlje i navike

U oceni sopstvenog zdravlja, najveći broj onih koji procenjuju svoje materijalno stanje kao dobro, tako ocenjuje i svoje zdravlje i obrnuto. Češća su telesna oštećenja kod osoba nižeg materijalnog statusa nego višeg i češće im ta oštećenja prave smetnje u obavljanju svakodnevnih aktivnosti ($p < 0,001$).

Hipertenzija kao faktor rizika je češća u grupi sa lošijim imovnim stanjem (grafikon 7) ali nema razlike u navici pušenja niti u odnosu na fizičku neaktivnost u slobodno vreme ili na poslu. Objektivnim merenjima je utvrđeno, da je najveći broj gojaznih u grupi sa najboljim imovnim

stanjem. Prosečan broj faktora rizika ne pokazuje značajne razlike među ovim grupama dok je prosečan broj oboljenja veći među najsiromašnijim slojevima stanovništva.

Grafikon 7. Distribucija ispitanika sa hipertenzijom u odnosu na imovno stanje



Ogromnoj većini stanovništva Jablaničkog okruga pristupačna je osnovna zdravstvena zaštita i nema značajnih razlika u njenom korišćenju između ljudi različitog materijalnog stanja. Nema razlika u oceni zadovoljstva radom lekara opšte medicine i materijalnim stanjem i ono je veliko u svim grupama. Bolničko lečenje su podjednako koristili svi, nezavisno od materijalnog stanja i nema značajnih razlika u oceni zadovoljstva bolničkim lečenjem.

Diskusija

Poslednjih decenija mnoge zemlje sve veću pažnju usmeravaju na uticaj socioekonomskog statusa na zdravlje i zdravstvenu zaštitu. Istraživanja pokazuju da sa povećanjem društvenog proizvoda ljudi žive ne samo duže, nego su i zdraviji. Ovaj efekat na zdravlje i kvalitet života je veći u manje razvijenim sredinama nego u razvijenim, a naročito ako se rast društvenog proizvoda reflektuje na smanjivanje siromaštva i bede, jer je oko 75% nejednakosti u zdravlju posledica socioekonomskih nejednakosti. Studije Svetske banke su takođe potvrdile da postoji jaka povezanost između zdravlja i socioekonomskih uslova, posebno između zdravlja i prihoda stanovništva i zdravlja i nivoa obrazovanja.

Socioekonomske nejednakosti se mogu definisati kao razlike u prevalenciji ili incidenciji zdravstvenih problema među ljudima različitog socioekonomskog statusa. U merenju socioekonomskih nejednakosti koristi se pragmatiski pristup zdravlju, tj. prisustvo ili odsustvo zdravstvenih problema. Najčešće se koriste dva osnov-

na indikatora – morbiditet i mortalitet i kad god je moguće i ostali indikatori zdravlja. Ove nejednakosti se obično mere kroz tri indikatora: zaposlenost, obrazovanje i imovno stanje. Pžodaci koji se rutinski prikupljaju ne pružaju kompletnu sliku o socioekonomskom statusu. Istraživanja putem anketnog upitnika omogućavaju da se upravo ti neophodni podaci za istraživanje zdravlja i zdravstvenih potreba različitih socioekonomskih kategorija stanovništva prikupe, analiziraju i prezentuju.

U radu je analizirana zaposlenost kao jedna od varijabli socioekonomskog statusa iako i zanimanje predstavlja veoma važnu varijablu, jer ono s jedne strane određuje mesto osobe u socijalnoj hijerarhiji a s druge strane ukazuje na izloženost određenom profesionalnom riziku u vezi sa radnim mestom. Zaposlenost se u ovoj anketi analizirala sa aspekta stanja zaposlenosti u trenutku anketiranja (zaposlen, nezaposlen, starosni, invalidski ili porodični). Potreba da se procenjuju zdravlje, zdravstvene potrebe i korišćenje zdravstvene zaštite u odnosu na zaposlenost je potvrđena ovim istraživanjem, jer se uočavaju razlike među osobama različitog stanja zaposlenosti. Jedno od objašnjenja za uočene razlike jeste i da je moguće da su one nastale i kao proizvod korišćenja određenih statističkih metoda (te su, prema tome, arteficialne) i da reflektuju različite okolnosti i uslove u kojima ljudi žive kao i različit način života različitih grupa stanovništva. Svakako da uticaja ima i starost ispitanika, o čemu treba voditi računa. Brojne studije koje su istraživale uticaj nezaposlenosti na zdravstveno stanje i rezultati tih istraživanja moraju se pažljivo razmatrati, obzirom na insuficijentnost pre svega same definicije nezaposlenosti. Kriterijumi nezaposlenosti uključuju različite stvari, jer grupa nezaposlenih zapravo predstavlja veoma heterogenu grupu. Studije koje su proučavale smrtnost nezaposlenih ukazuju na porast mortaliteta među onima koji su duže vreme bili nezaposleni. Obrazovanje je važna determinanta zdravlja jer predstavlja veoma jak prediktor za zdrav izbor ponašanja, što ima uticaja na riziko faktore, a time i na morbiditet i mortalite. Mnoge studije su pokazale da osobe sa najvišim obrazovanjem imaju duže

očekivano trajanje života u odnosu na grupu sa nižim obrazovanjem, što je potvrđeno i ovim istraživanjem. Obrazovni nivo se pokazao kao veoma značajna varijabla zdravlja jer su razlike među različitim obrazovnim nivoima visoko signifikantne u odnosu na ocenu zdravlja, faktore rizika i njihov distribuciju. Istraživanje u Velikoj Britaniji je pokazalo da je broj pušača opao za 50% u periodu od 1958. do 1975. godine među osobama sa najvišim obrazovanjem dok se kod niže obrazovanih ljudi broj pušača nije menjao.

Imovno stanje je indikator za čiju procenu postoje brojni problemi, jer ne samo da ljudi nerado daju podatke o svom imovnom stanju, nego se postavlja i pitanje na koji način meriti to imovno stanje. Najjednostavniji način (koji se koristio i u ovoj studiji) je ukupan prihod po članu domaćinstva, ali se tražila i subjektivna procena materijalnog stanja koja visoko korelira sa svim parametrima imovnog stanja (posedovanje stana-kuće, veličina stambenog prostora, distribucija prihoda na hranu, komunalije, odeću i dr.), te je stoga, za analizu uticaja imovnog stanja na zdravstveno stanje, korišćena smo subjektivna procena. Imovno stanje se takođe pokazalo kao važna varijabla zdravlja. Studija Svetske banke i druge studije su takođe potvrdile da postoji jaka povezanost između zdravlja i socioekonomskih uslova, posebno zdravlja i prihoda stanovništva i zdravlja i nivoa obrazovanja. Od sve tri navedene varijable socioekonomskog statusa najteže je meriti i kvantitativno izraziti imovno stanje.

Zaključak

Rezultati istraživanja ukazuju na postojanje značajne razlike u zdravstvenom stanju i zdravstvenim potrebama različitih socioekonomskih kategorija stanovništva. Od sve tri varijable socioekonomskog statusa, najveći uticaj imaju obrazovni nivo i status zaposlenosti.

S obzirom na značaj indikatora socioekonomskog statusa (zaposlenost, obrazovanje i imovno stanje) za formulisanje politike zdravlja u smislu njegovog unapređenja, a naročito tzv. nepriviligovanih grupa stanovništva, neophodan je monitoring kvantitativnih promena u zdravlju različitih socioekonomskih kategorija.

Literatura

1. Musgrove P. Measurement of equity in health, *World Health Statistics Quarterly* 1986;39:325-35
2. World development report. World Bank; 1993
3. Martinov-Cvejic M, Jakovljević. Zdravstvena zaštita i zdravstveni potencijal. U: Udruženje pedijatra Jugoslavije. Zbornik radova. II kongres pedijatra Jugoslavije; 1998 20-26. IX;336
4. Jakovljević, Grujić V. Socioekonomske nejednakosti u zdravlju i metodologija njihovog merenja. Savezni zavod za zaštitu i unapređenje zdravlja 1996;45
5. Health 21: the Health for All policy for the WHO European Region - 21 targets for the 21. century. WHO 1998;171:7-15
6. Bevan G. Equity in the use of health care resources. Geneva: WHO/SHS/CC/91.1; 1991. p.34
7. Vagero D. Inequality in health - some theoretical and empirical problems. *Sos Sci Med* 1991;4:367-71
8. Illsley R, Baker D. Contextual variations in the meaning of health inequality. *Soc Sci Med* 1991;4:359-65
9. Stefansson CG. Long-term unemployment and mortality in Sweden 1980-96. *Soc Sci Med* 1991;4:419-23
10. Sprint Iž. Unemployment and health in macro-social analysis. *Soc Sci Med* 1982;16:1903-17
11. Westcott G, Svensson PG, Zollner HFK, Health policy implications of unemployment. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 1985
12. Holland W. Socioeconomic health differences. *Eur J Publ Hlth* 1997;2:221-2
13. Doll, Hill A. Mortality in relation to smoking: ten years observations of British doctors. *Brit Med J* 1964;1:1460-7
14. Van der Meer JBW, Wan den Bos J, Mackenbach J. Socioeconomic differences in the course of health problems: the contribution of health services utilization. *Proceedings of the Annual Meeting of the European Public Health Association*. Budapest 1995.

DISTRIBUCIJA INFARKTA MIOKARDA PREMA POLU I STAROSNOJ STRUKTURI HOSPITALIZOVANIH BOLESNIKA

Ana Veličković¹, Stevan Ilić², Boris Đinđić³, Vladimir Colić⁴, Saša Grgov⁴, Đ
Dimitrije Jovanović⁴, Miodrag Damjanović⁴

- 1) Zdravstveni centar Leskovac, Služba za zaštitu zdravlja dece i omladine,
- 2) Institut za prevenciju, lečenje i rehabilitaciju kardiovaskularnih bolesti, Niška Banja,
- 3) Medicinski fakultet u Nišu,
- 4) Internistička služba zdravstvenog centra, Leskovac

SAŽETAK

Retrospektivnom analizom ispitivana je učestalost akutnog infarkta miokarda prema polu i starosnoj strukturi bolesnika. Obuhvaćeno je 192 bolesnika (123 muškarca i 69 žena), lečenih u toku 2001. godine u Koronarnoj jedinici Zdravstvenog centra Leskovac. Rezultati ispitivanja su pokazali da je bilo statistički značajno manje žena sa akutnim infarktom miokarda starosti ispod 55 godina ($p < 0.001$), dok je značajno veći broj žena u starijem životnom dobu od 65 do 74 godine ($p < 0.001$) u odnosu na muškarce iste starosne grupe. U intervalu od 55 do 64 godine i preko 75 godina života nije postojala statistički značajna razlika u broju obolelih prema polu.

Ključne reči: akutni infarkt miokarda, faktori rizika, pol, godine starosti.

SUMMARY

In this paper we were examined frequency of acute infarct of myocard by retrospective analyse according to the sex and age structure of patients. There were examined 192 patients (123 men and 69 women), which were cured in 2001. year in Coronary unit of Health center Leskovac. The results of this study were shown that there was statistic significant less women, with acute infarct of myocard under 55 years ($p < 0.001$), while there was significant more women in elder year of their life (from 65 to 74 years) ($p < 0.001$). In the interval between 55 to 64 years and over 75 years, there was no statistic significant difference in number of patients according to the sex.

Key words: acute infarct of myocard, risk factors, sex, years of life.

Uvod

Kardiovaskulama oboljenja sve više postaju krupan zdravstveni problem, tako da smo suočeni sa većom zastupljenošću bolesti srca i krvnih sudova, kao i faktora rizika koji pospešuju njihov nastanak. Među hroničnim bolestima, ove bolesti preko dve decenije zauzimaju vodeće mesto, kako u morbiditetu, tako i mortalitetu stanovništva naše zemlje. Problem postaje sve veći i značajniji jer je ovim bolestima ugroženo stanovništvo u najproduktivnijem radnom i životnom dobu¹. Otuda veliki interes za utvrđivanje činilaca, odnosno faktora rizika koji su bitni za nastanak i dalji razvoj koronarne bolesti.

Epidemiološka istraživanja su utvrdila određene faktore rizika koji su statistički značajno udruženi sa nastankom određenih kardiovaskularnih oboljenja². Pored hiperlipidemije, hipertenzije, pušenja i šećerne bolesti, faktori rizika su i godine starosti, pol, fizička neaktivnost, gojaznost, porodična opterećenost za kardiovaskularna oboljenja, hemostatski faktori, homocisteinemia, upotreba alkohola i psihološki faktori.

Materijal i metode

Urađena je retrospektivna analiza 192 bolesnika (123 muškarca i 69 žena) lečenih od akutnog infarkta miokarda (AIM) u Koronarnoj jedinici Zdravstvenog centra u Leskovcu, u periodu od 1.1.2001. do 31.12.2001. godine. Bolesnici su razvrstani u starosne grupe i praćena je učestalost AIM određene životne dobi. Za statističku analizu korišćen je H^2 test.

Rezultati

Od ukupnog broja ispitivanih bolesnika, 64% je bilo muškaraca i 36 % žena. Žene su u proseku bile za 7 godina starije od ispitivanih muškaraca ($59,92 \pm 11,41$ godina) prema $66,24 \pm 9,1$ godina ($p < 0,001$) (grafikon 1). Starosni interval za oba pola je bio približno jednak (od 30–85 godina za muškarce i 44–83 godine za žene).

Na osnovu izvršene stratifikacije ispitanika oba pola po starosnim intervalima (tabela 1), utvrđeno je da postoji statistički značajno manje žena sa AIM u starosnom dobu ispod 55 godina, a značajno više u starijem dobu (između 65 i 74 godina života) u odnosu na muškarce iste starosne grupe. U intervalu između 55 i 64 godine ži-

Adresa autora: Dr Ana S. Veličković, Kopaonička 7, 16000 Leskovac, tel: 016/294-967, e-mail: draganvelna@ptt.yu

vota i u grupi preko 75 godina nije postojala statistički razlika u broju obolelih. Od 8 žena u podgrupi do 55 godina, tri su bile mlade od 50 godina. Broj obolelih žena od AIM do 55. godine života bio je znatno manji u odnosu na broj obolelih muškaraca (1/5 obolelih muškaraca).

Grafikon 1. Srednja vrednost godina starosti ispitivanih bolesnika sa AIM (N=192)

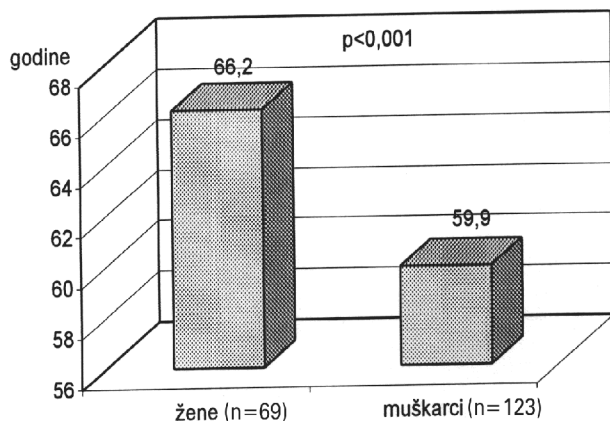


Tabela 1. Distribucija frekvencije akutnog infarkta miokarda prema polu i dobnim grupama ispitanika

Godine	Žene		Muškarci		p
	Broj	%	Broj	%	
<55	8	11,5	43	34,9	<0,001
55-64	16	23,3	32	26,2	NS
65-74	31	44,9	35	28,4	<0,001
>75	14	20,3	13	10,5	0,06
Ukupno	69	100	123	100	

Diskusija

AIM je oblik koronarne bolesti srca koji nastaje okluzijom koronarne arterije, što dovodi do ireverzibilne ishemijske nekroze miokarda. AIM se karakteriše trajnim oštećenjem, odnosno funkcionalnim i anatomskim gubitkom srčanog tkiva. Uzrok naglog prekida koronarne cirkulacije je, najčešće, komplikovana aterosklerotična lezija koronarne arterije sa formiranjem tromba i dodatnim spazmom.

Incidencija koronarnih oboljenja povećava se sa godinama starosti, što je uglavnom posledica povećanja broja i veličine arteriosklerotskih lezija. U starosti je povišen nivo oksidativnih procesa, koji igraju značajnu ulogu u aterogenezi. Posle 55. godine života učestalost koronarnih bolesti se povećava, a od 75. godine žene češće oboljevaju. Tipično je da se simptomatska kardiovaskularna bolest javlja kod muškaraca oko 10 godina ranije nego kod žena, ali se incidencija u žena rapidno povećava sa menopauzom i nedostatkom endogenih estrogena. Pored toga, estrogeni poseduju mnogobrojne potencijalne antiaterogene osobine čiji nedostatak vodi nepovoljnom profilu kardiovaskularnih faktora rizika nakon menopauze³.

Incidencija AIM kod žena do 55-te godine života iznosi 1/3 incidencije kod muškaraca³. Kod naših ispitanika, incidencija AIM kod žena iznosi 1/5 incidencije kod muškaraca. Četiri petine fatalnog infarkta miokarda dešava se kod pacijenata starijih od 65 godina⁴.

Infarkt je važio za tipičnu bolest muške populacije. Međutim, i pored različitih simptoma srčanog infarkta kod muškaraca i žena, može se zaključiti da je nakon 65. godine života rizik od oboljevanja i kod jednih i kod drugih podjednako veliki, što odgovara rezultatima istraživanja drugih autora⁵.

Literatura

1. Nedeljković IS, Kanjuh IV, Vukotić RM. Kardiologija. Beograd: Zavod za izdavačku delatnost, 1994.
2. Anderson KM, Wilson WF, Odell M, Kannel WB. An updated coronary risk profile: A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83:356.
3. Eckardstein A, Schulte H, Assmann G. Abschätzung des Herzinfarktrisikos. *Ars Medici Dossier X*, 2002.
4. AHA - American Heart Association. Heart and Stroke Facts; 1995 Statistical Supplement. Dallas, 1994.

SINDROM SPONDILOTIČNE CERVIKALNE MIJELOPATIJE - PRIKAZ SLUČAJA

Stanko Mitrović
Zdravstveni centar Vlasotince

SAŽETAK

Sindrom cervikalne spondilotične mijelopatije je redak degenerativni sindrom sa sporim tokom uz pojavu remisija i egzacerbacija. Morfološke promene (hipertrofične, osteofiti, ankiloze, spondiloze i dr.) sužavaju i deformišu kičmeni kanal što dovodi do kompresije medulae spinalis i njenih korenova u vratnom delu. Zbog toga nastaju oštećenja nervnog sistema različitog stepena, od najmanjeg do najtežeg, sa raznovrsnim kliničkim manifestacijama zavisno od stepena i nivoa zahvaćenosti medulae spinalis. Smrtni ishod je redak, uglavnom je posledica komplikacija. Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničkog neurološkog pregleda, radiološke obrade (radilgrafija, CT, mijelografije, NMR i dr.) EMNG i dr. Ne postoji lečenje koje će zaustaviti napredovanje i progresiju bolesti.

Prikazan je slučaj ovog retkog sindroma od momenta prijema na bolničko lečenje, klinička slika i tok razvoja, obrada, postavljanje dijagnoze i dileme u tretmanu, pojava komplikacija i letalni ishod.

Uvod

Cervikalna spondilotična mijelopatija je redak degenerativni sindrom. Promene na vratnoj kičmi sa pratećim tegobama mogu se naći u oko 40% osoba starijih od 50 godina. Te promene mogu sporo, a i progresivno da uzrokuju mijelopatiju sa manje izraženom kliničkom manifestacijom na koju se u početku ne obraća dovoljno pažnje. Cervikalne spondiloze sa protruzijom osteofita ili hipertrofijom ligamenta što vrše pritisak na kičmenu moždinu, postoje kao nalaz u 10% neselektiranih autopsija kod osoba starijih od 70 godina. Retkost pojave ovog sindroma je i u činjenici da je spondiloza i hernijacija cervikalnog diskusa 15 puta ređa od lumbalne lokalizacije. Ove promene se javljaju uglavnom kod osoba starijih od 50 i više godina.

Sindrom cervikalne spondilotične mijelopatije označava oštećenje kičmene moždine dugotrajnim degenerativnim procesom u vidu hipertrofičnih promena, osteofita i spondiloze. Ove

SUMMARY

morfološke promene sužavaju i deformišu kičmeni kanal što dovodi do kompresije na medulu spinalis i njenim korenovima. Spondilotične i ostale promene najčešće zahvataju vratni deo kičme na nivou petog i šestog, kao i šestog i sedmog (C5–C6), C6–C7) intervertebralnog prostora. Dolazi do sužavanja kičmenog kanala sa normalnog širinom od 17–18 mm, na širinu od 9–10 mm, uz pojavu odgovarajuće kliničke simptomatologije.

Patogenerza i morfološki supstrat

Morfološke studije su međutim ukazale na naznačenu korelaciju između obima suženja kanala i intenziteta mijelopatije, pa je pretpostavljena i uloga drugih faktora. Fleksije i ekstenzije vrata dovode i do pokreta kičmene moždine i njene intermitentne kompresije sprema preko spondilotičnih osteofita i sa zadnje strane preko hipertrofisanog lig. flavuma. Najzad intermitentna kompresija arterija kičmene moždine može da uzrokuje segmente i ishemičke nekroze. Morfološki supstrat dakle čini hipertrofično dege-

nerativno izmenjene strukture: zadebljali ligamenti i osteofiti zajedno sa izazvanom reakcijom fibroznog tkiva. Zadebljalo fibrozno tkivo dovodi vremenom do adhezije između korenova i omotača korenova, te tako fiksirani korenovi a i sama medula u kanalu se mnogo lakše oštete pri naglim pokretima glave ili udaru. To je objašnjenje za tzv. Lhermitov fenomen strujni udar niz noge pri savijanju glave, simptom koji se ovde sreće, a relativno je čest i kod multiple skleroze.

Klinička slika evoluirala lagano i progresivno. U ranijim fazama ispoljava se kao trijas, zategnut bolan vrat, cervikobrahialgija i spastične paraze ekstremiteta sa različitim stepenom ataksija nogu. Pojedine komponente ovog trijasa mogu se javljati izdvojeno ili u različitim vremenskim sekvencama. Hronična kompresija kičmene moždine rezultira u blagoj spastičnosti nogu sa hiperrefleksijom, nestabilnošću pri stajanju, dok bol u vratu ili radikularni bolovi mogu često biti odsutni. Hod je sa povlačenjem ukočenih nogu i sa cirkumdukcijom i retko dostiže karakteristike makazastog hoda. Prirodni tok ovih poremećaja je nepredvidiv. Kod nekih bolesnika se stabilizuje a kod drugih napreduje do potpune nemogućnosti hoda. U odmakloj fazi bolesti gotovo do nemogućnosti otežanom hodu pridodaje se i slabost grube mišićne snage (GMS) ruku sa prisutnom hipotrofijom malih mišića šaka, parezizijama i bolovima u rukama do gašenja snižene miotatske reflekse (MTR) na gornjim ekstremitetima (GE). Tome se priključuje i poremećaj funkcionisanja sfinktera te se tako kompletira klinička slika amiotrofičnog lateranog sindroma (ALS): kvadripareza sa refleksnom disocijacijom (ugašeni MTR na GE a pojačani na DE) ukočen vrat, oštećena funkcija sfinktera i radikularna oštećenja senzibiliteta uz hipotrofiju malih mišića na rukama. Upravo poremećaj senzibiliteta i sfinkterijelne smetnje jasno odvajaju ALS sindrom od kompresivnih cervikalnih mijelopatija od ALS bolesti.

Dijagnoza se postavlja na osnovu RTG snimaka vratnog dela kičme, EMG-a, ispitivanja likvora, cervikalne mijelografije, CT-a vratne kičme i snimanja NMR-om.

Lečenje. Ne postoji lečenje koje će zaustaviti napredovanje i progresiju bolesti. U tretmanu daje se nesteroidni antiinflamatorni lekovi, dok glikokortikoidi se daju više lokalno, dok primena analgetika je simptomatska odnosno po potrebi.

Kod većih oštećenja lečenje je hirurško. Prednja fuzija pršljenjskih tela, laminektomija u cilju proširenja kičmenog kanala cervikalnog predela. Dok su rezultati kod radikulopatija uglavnom dobri, samo deo bolesnika sa mijelopatijom ima poboljšanje osle operacije. U nekih bolesnika nastaje hronično pogoršanje dok se kod nekih pogoršanje javlja posle više godina sa poboljšanjem ili mirovanjem procesa.

Prikaz slučaja

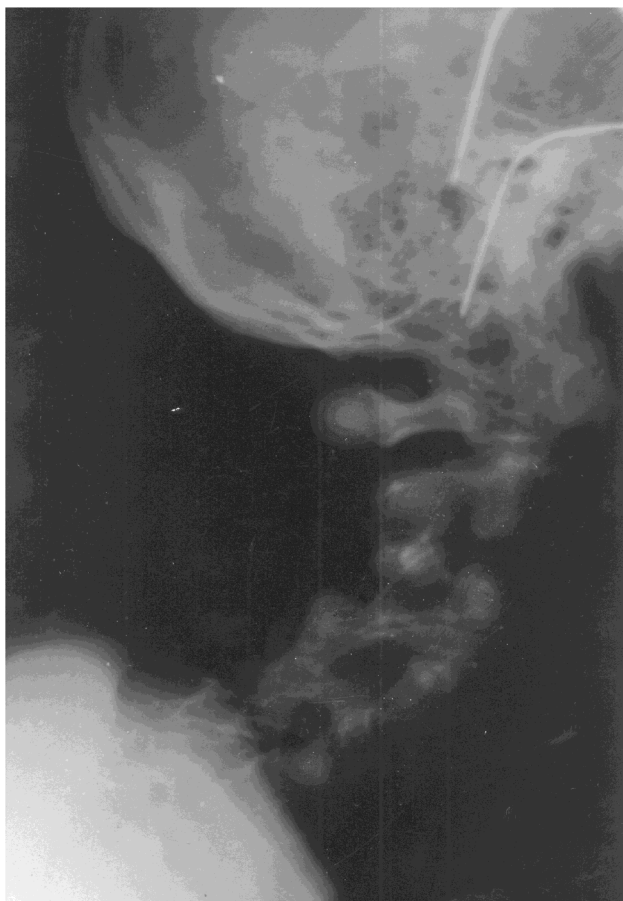
Bolesnik (80) penzioner, dešnjak, primljen je u gerijatriju 17. 7. 1998. godine zbog naglog gubitka moći hodanja i odsecanja nogu, zbog slabosti i trnjenja u rukama i nogama, zategnutosti u vratu i smetnji u pražnjenju bešike i debelog creva. Odsecanje nogu nastupilo dan pre hospitalizacije, praćeno malaksalošću i vrtoglavicom. Trnjenje u rukama i nogama ga prati više godina unazad, kao i zategnutost u vratu sudeći po podatku da se uvek celim trupom morao okretati pri pozivu s leđa. Nemogućnost kontrole crevnog i bešičnog sfinktera počinje se javljati na dva meseca pred hospitalizaciju i progredira uporedo sa sve otežanim hodom i pojačanim trnjenjem u rukama i nogama uz povremene strujne udare niz leđa.

Pored neurednog lečenja hipertenzije lečen je od periferne paralize n. facialis desno i operisao je senilnu kataraktu levog oka.

Na prijemu obolelog unose u ordinaciju. Svestan je, verbalno komunikativan, orijentisan. Krupnije koštane građe te pripada visokom rastu, uhranjenost i turgor kože odgovaraju starosnom dobu. Samostalno je nepokretan, uobičajeno kolorisan. Eupnoičan, vezikularnog disanja, srčana akcija je ritmična, TA=150/80 mm Hg. Lice sa manje sniženom mimikom desno, plićom nezolabijalnom brazdom koja diskretno narušava simetriju lica čemudoprinosi i odmakla katarakta desnog oka. Vrat je hiperistendiran,

ograničeno pokretan za sve pravce uz čujne kre-pitacije. Trbuh je u ravni grudnog koša, mek, neosetljiv. Ekstremiteti su pravilni, očuvane pa-sivne a veoma otežane aktivne pokretljivosti u svim pravcima. Upadljiva hipotrofija malih mi-šića šaka. U neurološkom nalazu dominira ne-mogućnost samostalnog hoda i stajanja, pareza desnog n. facialisa sa hpomimijom i plicom de-snom nazolabijalnom brazdom, rigidan hiperek-standiran vrat sa krepitacijama pri minimalnim pokretima. Snižena upadljivo GMS stiska pes-nica obostrano, izrazitije desne ruke, sa pozitiv-nom probom tonjenja GE desno, uz življe MTR desne ruke. Na DE podjednako izražena starač-ka mišićna hipotrofija sa obostranom življim MTR kao i "nemi taban" desno.

Ovakav neurološki nalaz na prijemu, slika desnostrane hemipareze, skrenuo je u početku pravac naših opservacija ka cerebrovaskularnom insultu (CVI) a time odredio tretman dalje obra-de i terapiju.



Slika 1.

Međutim, narednih dana umesto stabilizacije neurološkog deficita i postepenog poboljšanja kakvo najčešće srećemo kada je u pitanju CVI, nakon 10. dana lečenja zapaženo je pogoršanje kliničke slike. Bolesnik nije u stanju da samo-stalno promeni položaj u postelji. Pri punoj sve-sti izijavljuje da ne može da pokrene ni noge ni ruke, a zdravom rukom bezuspešno pokukšava da podigne rukav na bolesnoj, radi merenja TA. I najlakši predmet (olovku) ne uspeva da zadrži među prstima. U neurološkom nalazu prvobitna desnostrana motorička letaralizacija ustupa jed-noj paraparezi, pa kvadriparezi. Narednih dana sa ubedljivo javljaju simetrično življi MRT na DE i pojava nemih tabana na plantarno držanje. Istovremeno se registruju hipo do arefleksija na GE obostrano, uz drastičan pad GMS u već pri-sutnu hipotrofiju malih mišića šaka, kao i naru-šenje senzibiliteta po tipu parestezija. Gube se i minimalni pokreti u vratnoj kičmi koja je u hi-perekstandiranom položaju. Dalja evolucija bo-lesti upotpunjuje se narednih dana otkazom fun-kcija sfinktera i inkontinencijom te imamo sliku kvadriplegije sa ukočenim vratom i nepokretnošću udova pri punoj svesti i nešto usporenijem govoru. Razvoj ovakve neurološke kliničke sli-ke predstavio je tzv. amiotrofični sindrom, tj. kvadriplegiju sa releksnom disocijacijom (ug-ašeni MTR na gornjim a pojačani na DE), ošte-ćenje funkcije sfinktera, radikularno oštećenje senzibiliteta uz hipotrofiju malih mišića šaka. To nas je navelo da patološki proces lokalizujemo na vratnoj kičmi. Urađen je RTG-a C-kičme (slika 1) i postavili smo dijagnozu bolesti: Cer-vikalni spondilotični kompresivni sindrom kič-mene moždine, ili Sy. ALS. Za razliku od sin-droma, bolest ALS nema ispada senzibiliteta ni potencijalne funkcije sfinkera ali su zato mišić-ne atrofije mnogo drastičnije i prognoza lošija. Jer to je bila slika teške deformantne spondiloze sa osteofitima koji prodiru u kičmeni kanal i spondilolistezom C1C2 pršljenskih tela što svekukupno u velikoj meri sužava kičmeni ka-nal komprimujući njegov sadržaj. Dalja dijagn-ostika bolesti, kao cervikalne mijelografije, CT-a vratne kičme, likvorološke pretrage, evocira-nih potencijala EMG-a i NMR-a nama nije

dostupna. Obzirom na godine starosti bolesnika i progredirajuće patološke promene koje su dovele do nepokretnosti i na iscrpljenje naših daljih dijagnostičko–terapijskih mogućnosti, bolesnik je pod Dg: Myelopatihia spondylotica cervicalis (Sy. ALS), kasna, odmakla faza bolesti, otpušten kući 7. 8. 1998. sa mišljenjem o potpunosti zavisnosti od tuđe nege i staranja.

Ponovni prijem usledio je kroz mesec dana sa razvijenim kontrakturama na DE i sa početnim dekubitusima na predilekcionim mestima. Klinička slika kvadriplegije sa ekstenzionim kontrakturama na DE, ekstenziranom ukočenim vratom nalik opistotonusu i poluflektiranim rukama i laktovima sa odsustvom voljnih pokreta i šakama i prstima čiji su mali mišići odmaklo atrofirali, odgovarala je terminalnoj fazi Sy. ALS. Za narednih deset dana bolesnik je uprkos lečenju upao u somnolenciju i sopor. Razvijaju se hipoksija mozga zbog hipoventilacije i hipostaze pluća uzrokovane hronično ležećim položajem, delom usled autointoksikacije sekundarno inficiranih dekubita. Upavši u stanje kome, egzistirao je 21. 9. 1998. usled depresije i paralize vitalnih centara u moždanom stablu, hiposemično–toksičnog edema mozga

Diskusija

Razvoj sindroma CSM prolazil kroz različite evolutivne faze, od kojih svaki može predstavljati zaseban neurološki entitet tako da u zadnjoj, zbog kva????plegije, nastaju komplikacije sa letalnim ishodom.

Evolucija sindroma je spora sa stalnom progresijom. U početnoj fazi, mogu se javiti dijagnostičke dileme i izmene daljeg tretmana.

Evaluacija bolesti počev od uzimanja anamneze, potom površno obavljen pregled sa uklapanjem svakog bitnog anamnestičkog podatka u klinički nalaz kao i interpretiranja evolucije kliničke slike doveli su i do postavljene radne Dg: CVI. Nepotpuna anamneza (auto i hetero porekla) o naglom odsecanju nogu, zatim pojava motoričko neurološke lateralizacije, su samo jedna etapa u razvoju kompletnog sindroma, odnosno pojava trenutne hemipareze. Nije uzeto u obzir anamnestički podatak o preležanoj per-

ifernoj paralizi desnog n. facialisa, to je sa navedenom desnostranom hemiparezom shvaćeno kao centralni tip pareze u sklopu navodnog CVI. Zato treba imati u vidu i druge preležane i lečene bolesti nervnog sistema, što se može uvek zaključiti iz dobro uzetih anamnestičkih podataka.

Življa refleksna aktivnost desne polovine tela, leži delom i u činjenici da je bolesnik kao dešnjak sa aktivnijom muskuloznijom, desnom rukom doživio i jaču refleksnu dezinhibiciju u jednoj fazi spondilotične kompresivne mijelopatije.

U ovom slučaju, bolesnik je preležao desnu perifernu paralizu facijalisa što je praćeno asimetrijom lica, može se shvatiti kao posledica cerebrovaskularnog insulta (CVI).

Pojava paraparetičnog hoda, zategnut i rigidan vrat, pad grupe mišićne snage u šakama, može navoditi da se razvija slika Parkinsonovog sindroma.

Treba pomeniti i fazu razvoja kompresivnog sindroma kada iščezava desnostrana hemipareza, a javlja se pored parapareze i progresivna rigidnost vrata koja je zajedno sa disfunkcijom sfinktera asocijala na parkinsonizmus scleroticus senilis, što se uklapa sa starosnim dobom bolesnika.

Međutim, daljom progresijom sindroma, parapareza prelazi u kvadriparezu a ova u kvadriplegiju. Ovo se klinički manifestuje oduzetošću gornjih ekstremiteta po perifernom, i donjih po centralnom tipu, što je karakteristično za razvijene faze amitrofičnog lateralnog sindroma (ALS).

Kod ovakvih bolesnika, u početku neophodno je uraditi radiografiju vratnog dela kičme kako bi se potvrdile ili isključile morfološke i druge promene koje mogu dovesti do razvoja ovog sindroma. Time bi se mogle primeniti metode lečenja spondilotičnih i drugih promena. Usporio bi se razvoj sindroma ili u odmaklim slučajevima primena operativnih procedura u cilju dekompresije medule spinalis.

Neophodna je primena dijagnostičke procedure, nezavisno od stepena razvoja zdravstvene

ustanove i mesta prebivališta odnosno stanovanja bolesnika. Kod izraženih promena na kičmenom stubu bilo koje vrste primeniti multidisciplinarni pristup kako bi se sprečio razvoj CSM.

Zaključak

Spondilotično cervikalne mijelopatija je ređak degenerativni neurološki sindrom te se javlja teškoće i zablude u postavljanju dijagnoze. Važne su sve etape u medicinskoj evaluaciji ovog sindroma, počev od pravilno uzete anamneze, neurološkog pregleda i kliničke obrade uz praćenje razvoja kliničke slike primeni pravilni tretman kako bi se izbegla progresija bolesti letalnim ishodom.

Literatura

1. Arnet F. Ankylosing spondylitis. In: Koopman WJ. Arthritis and allied conditions. Baltimore, Philadelphia, London: Williams and Wilkins, 1997;1197-1207.
2. Kerimović-Morina DJ. Spondilartropatije. U Pilipović N. Reumatologija, Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, 2000; 340-381.
3. Mladenović V. Seronegativne spondiloartropatije. U: seronegativne spondiloartropatije. Niška banja: Institut za prevenciju i lečenje reumatskih i kardiovaskularnih bolesnika, Niška banja 1986; 13-19.
4. Lević Z. Osnovi savremene neurologije. Beograd: Medicinske komunikacije, 1994.
5. Vojinović S. et al. Cervikalne kompresije - problemi diferencijli dijagnoze. Zbornik sažetaka IV kongresa neurologa Jugoslavije. Niška banja, 1996.
6. Kolar J. et al. Kliničke karakteristike bolesnika sa spondilotičnom cervikalnom mijalopatijom. Zbornik sažetaka IV Kongresa neurologa Jugoslavije. Niška banja, 1996.

NOVINE I STREMLJENJA U MEDICINI**HISTAMIN – METABOLIZAM I ULOGE**Vladimir Zdravković¹, Suzana Pantović¹, Mirko Rosić¹, Gvozden Rosić¹, Dušan Mitrović^{2,1}¹Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet u Kragujevcu²Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet u Beogradu**SAŽETAK**

Histamin je biogeni amin od izuzetnog regulatornog značaja u organizmu. Od prvobitnog mišljenja da predstavlja samo medijator alergijskih reakcija, došlo se do saznanja o njegovoj mnogostrukoj regulacijskoj ulozi, tako da se govori o HISTAMINSKOM SISTEMU. Da bi se ovaj sistem razumeo, neophodno je poznavanje metabolizma histamina, tako da su u ovom radu prikazani putevi sinteze i razgradnje histamina.

Ključne reči: Histamin, sinteza, razgradnja

SUMMARY**Histamin**

Histamin (2-[4-Imidazol]-etilamin) je biogeni amin koji nastaje dekarboksilacijom amino-kiseline histidina.

Histamin je prvi put sintetisan 1907. godine iz imidazol propionske kiseline, a prirodni histamin je izolovan tek 1910. godine od strane Barger-a i Dale-a. Već sledeće godine (1911) Dale i Ladlow daju prvi opis farmakoloških efekata histamina kada je i primećeno njegovo dejstvo na kardiovaskularni sistem. Kasnija istraživanja ukazuju na ulogu histamina u mnogim patološkim procesima u organizmu, u prvom redu u alergijskim reakcijama, a zatim mu je pripisivana i fiziološka uloga u regulaciji raspodele krvi, sekreciji želudačnog soka i dr.

Histamin svoje dejstvo ostvaruje preko histaminskih receptora. Sve do sedamdesetih godina prošlog veka se smatralo da postoji samo jedna vrsta receptora, a istraživanja su bila fokusirana na ispitivanje uloge histamina u alergijskim bolestima. Ova intenzivna istraživanja su dovela do otkrića nekoliko potentnih antihistaminika (npr. mepiramin, prometazin) koji su bili korisni u inhibiciji izvesnih alergijskih simptoma. Međutim, primećeno je da ovi antihista-

minici nisu mogli da antagonizuju sve efekte proizvedene delovanjem histamina, tako da su Ash i Schild 1966. pretpostavili postojanje dva tipa hoistaminskih receptora, H₁ i H₂. Kasnija istraživanja su pokazala da histamin ima funkciju kao neurotransmitter². Dokazano je postojanje presinaptičkog H₃ receptora za histamin koji reguliše oslobađanje i sintezu kako samog histamina, tako i brojnih drugih značajnih neurotransmitera kao što su noradrenalin, dopamine, serotonin i acetilholin³. Postoje, međutim, dodatna dejstva histamina koja nisu mogla biti objašnjena navedenim receptorima. Naime, na osnovu istraživanja na humanim eozinofilima Raible je pretpostavio postojanje novog (H₄) histaminskog receptora⁴. Od tada su urađena brojna istraživanja koja su 2001. godine potvrdila postojanje H₄ receptora^{5,6}.

Danas je jasno da mnogi efekti histamina zavise ne samo od koncentracije histamina u pojedinih tkivima, već i od produkata njegove razgradnje kao i aktivnosti enzima koji učestvuju u ovim procesima. Osim toga, efekat histamina zavisi od prisustva i koncentracije histaminskih receptora, njihovog afiniteta prema histaminu i njegovim metabolitima, njihove međusobne interakcije na nivou sekundarnih glasnika, kao i interakcije sa drugim sistemima kao što su leukotrieni, prostaglandini, slobodni radikali i dr.

Adresa autora: Prof. dr Dušan M. Mitrović, Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet Beograd, UI . Višegradska 26/2, 11000 Beograd, e-mail: drmitrov@EUnet.yu

Sve ovo nas navodi da kada govorimo o histaminu zapravo govorimo o histaminskom sistemu čija potpuna uloga u fiziološkim i patološkim procesima u organizmu preostaje da se razjasni u budućnosti.

Sinteza histamina

Histidin dekarboksilaza. Histamin nastaje dekarboksilacijom L-histidina u reakciji koju katalizuje histidin dekarboksilaza (HDC)^{7,8}. Kod čoveka je prisutan u skoro svim tkivima, osim u koštanom i hrskavičavom.

Histidin dekarboksilaza, enzim koji je neophodan za sintezu histamina, je prisutan u tkivima u veoma niskim koncentracijama i veoma je nestabilan. HDC deluje specifično na L-histidin a dobijeni histamin poseduje istu stereo hemijsku konfiguraciju kao i supstrat, L-histidin. Jedini supstrat, sem L-histidina, na koji deluje HDC je N^ε-metilhistidin, ali je brzina njegove dekarboksilacije samo 15 % od brzine dekarboksilacije L-histidina.

Histidin dekarboksilaza je enzim koji se sastoji od 655 aminokiselinskih ostataka što je utvrđeno kloniranjem njene cDNA iz fetalne jetre pacova. Baš tu, u fetalnoj jetri pacova je pronađena njena najveća aktivnost⁹. Visoku HDC aktivnost ispoljava i sluzokoža želuca pri čemu je histamin značajan hemijski medijator gastrične sekrecije¹⁰. Tokom gladovanja HDC aktivnost je niska i povećava se pod dejstvom gastrina, dok sam histamin smanjuje aktivnost histidin dekarboksilaze^{11,12}. Mast ćelije poseduju visoku HDC aktivnost, međutim obzirom da su ove ćelije veoma bogate histaminom, njihova HDC aktivnost se ne može smatrati velikom¹³.

U mozgu je HDC aktivnost takođe izučavana. Pokazano je da se različiti delovi moždanih struktura karakterišu različitom HDC aktivnošću, pri čemu je ona bila najizraženija u hipotalamusu, striatumu, srednjem mozgu i moždanoj kori, dok su kičmena moždina i mali mozak ispoljili najnižu HDC aktivnost¹⁴.

Prisustvo histidin dekarboksilaze je otkriveno i u drugim tkivima i organima: tireoidna žlezda psa i svinje, humani leukociti, goveđi endotel aorte, submandibularne i parotidne žlezde, bubrežno tkivo pacova i miševa itd.

Inhibitori histidin dekarboksilaze

Prisustvo i velika aktivnost HDC ima za posledicu povećanu sintezu histamina. Imajući ovo u vidu, proučavanje inhibitora HDC može biti od koristi u pronalazenju lekova koji bi bili primenjeni u bolestima koje se karakterišu povećanim oslobađanjem histamina: alergijski rinitis, urtikarija, peptički ulkus, bolesti kretanja. Naša istraživanja su pokazala da se povećane koncentracije histamina takođe mogu naći i u drugim bolestima (ishemijska bolest srca, alergijska astma), pri čemu je precizna uloga histamina u patogenetskim mehanizmima ovih oboljenja još uvek nedovoljno jasna¹⁵. Slični podaci se mogu naći i u svetskoj literaturi, što ukazuje na činjenicu da spisak oboljenja koja se karakterišu povećanom koncentracijom histamina još uvek nije definitivan.

Jedan od inhibitora histidin dekarboksilaze od koga se mnogo očekuje je α -fluorometilhistidin (FMH), a sintetisani su kao HDC inhibitori: α -hlorometilhistidin, α -trifluorometilhistamin, α,β -supstituisani analozi histidina, peptidi kao His-Phe, naringenin, 3-metoksi-5, 7, 3', 4'-tetrahidroksi-flavan, metil-DOPA, α -hidrazinohistidin¹⁶.

Primena FMH in vivo redukuje aktivnost HDC do 90 %, dok 10 % HDC aktivnosti ostaje uprkos ponovljene aplikacije FMH u visokoj dozi. Međutim, u mnogim tkivima osim u mozgu i želutcu, sadržaj histamina se ne smanjuje značajno posle jedne primene FMH. Tek ponovljena primena FMH u periodu preko 6 nedelja smanjuje značajno sadržaj histamina u svim drugim tkivima¹⁶. FMH bi bio veoma interesantan za kliničku primenu i zbog osobine da mu se mesto aktivnosti razlikuje od mesta aktivnosti antihistaminika (blokatora histaminskih receptora).

Razgradnja histamina

Dva osnovna puta razgradnje histamina su oksidativna deaminacija i metilacija prstena (ring metilacija). Oba ova procesa su veoma specifična i zastupljenost svakog od njih varira u zavisnosti od vrste organizma, organa, kao i od vrste tkiva. Kod sisara oksidativna deaminacija

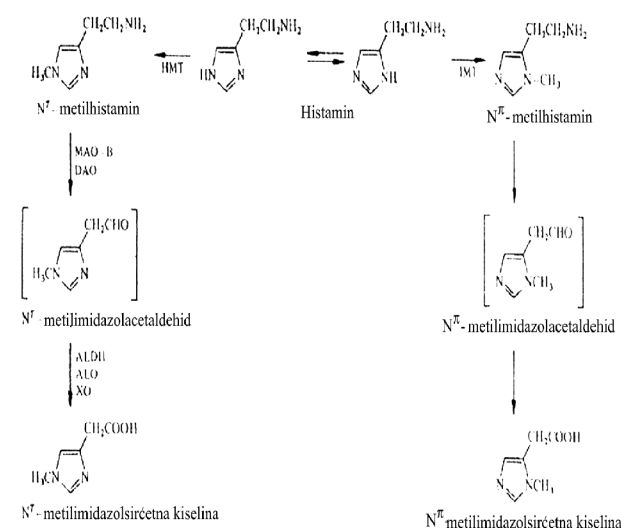
preovladava u većini tkiva, izuzev u mozgu gde je metilacija prstena osnovni proces razgradnje histamina¹⁶.

Razgradnju histamina katališu tzv. histamin-katabolišući enzimi. Njihova osnovna uloga je da okončaju biološku aktivnost histamina na mestu njegovog delovanja-receptoru.

Metilacija histamina

Metilacija histamina se može vršiti na različitim mestima: na nivou prstena (ring metilacija) i na nivou bočnog lanca histamina (metilacija bočnog lanca).

Ring metilacija. Metilaciju prstena histamina katalizuje enzim koji se zove histamin N-metiltransferaza. Ovaj enzim katališe prenos metil grupe od donora, S-adenozil-L-metionina (SAM) na N-tele poziciju histaminskog prstena (slika 1.)



Slika 1. Metilacija histamina: ring i bočnog lanca. HTM, histamin- metiltransferaza; MAO-B, monoamino oksidaza tip B; DAO, diamin oksidaza; ALDH, aldehid dehidrogenaza; ADO, aldehid oksidaza; XO, ksantin oksidaza; IMT, indoletilamin N-metiltransferaza¹⁷.

Prema podacima nekih istraživača veruje se da je ovo glavni put u razlaganju histamina u mozgu¹⁶. Kao posledica ring-N-metilacije histamina nastaje produkt N^ε-metilhistamin (t-MH). N^ε-metilhistamin je normalni sastojak nekih tkiva kao što su gastrična mukoza, slezina, pluća, bubreg, jetra, mozak sisara¹⁸. N^ε-metilhistamin ima duži poluživot od histamina. Kada se histamin oslobodi, brzo nestaje iz plazme,

dok su vrednosti t-MH u plazmi visoke i posle 30 minuta.

N^ε-metilhistamin se pod dejstvom diamin oksidaze (DAO) i monoamino oksidaze tipa B (MAO), oksidativno deaminiše do N^ε-metilimidazol-sirćetne kiseline (t-MImAA)^{18,19}. Pri ovoj reakciji oksidacije kao međuproizvod se verovatno javlja N^ε-metil-imidazolacetaldehyd, koja je veoma teško izolovati zbog svog brzog katabolizma¹⁸.

U slučaju kada se organizam preopteret velikom količinom histamina, mogu da nastanu neki abnormalni izomeri: N^α-metilhistamin i N^α-metilimidazolsirćetna kiselina. Enzim koji u in vitro uslovima vrši katalizu do N^α-metilhistamina (slika 1.), kao i metilaciju N^α-metilhistamina i N^α-dimetilhistamina je indoletilamin N-metiltransferaza (IMT). IMT se razlikuje od HMT po svojim fizikohemijskim osobinama i specifičnosti za supstrat. Ima niži afinitet za histamin (Km=5.4x10⁻³M) od HMT tako da vrši metilaciju histamina samo kada je ovaj amin prisutan lokalno u visokoj koncentraciji^{16,17}.

Histamin N-metiltransferaza

Histamin N-metiltransferaza je enzim široko rasprostranjen u tkivima kičmenjaka²⁰. Njegova zastupljenost kao i aktivnost su različiti u zavisnosti od vrste organizma, organa i tkiva. Tako u tkivima u kojima histamin ima najveće dejstvo (želudac, bubreg, pluća, koža, ileum), aktivnost HMT je relativno visoka za razliku od jetre, pankreasa i kolona gde mu je aktivnost relativno niska¹⁷. Molekulska masa prečišćene HMT se znatno razlikuje (čak i u okviru istog organa iste vrste), a iznosi od 29.000 (mozak zamorčića, pacova, miševa) do preko 100.000 (mozak zamorčića) (tabela 1.)

Tabela 1. Vrednosti molekulske mase histamin N-metiltransferaze dobijene iz različitih izvora

Molekulska masa HMT	Izvor HMT
29000	mozak (pacov, miš, zamorčić) jetra (svinja)
31500	bubreg (svinja)
32400	
35500	koža (zamorčić)
Preko 100000	mozak (zamorčić)

Histamin N-metiltransferaza za svoje delovanje ne zahteva kofaktore i visoko je specifičan enzim za histamin. Poznato je da sem histamina, kao supstrat za HMT mogu da posluže samo još N^α-metilhistamin²³ i N^αN^α-dimetilhistamin²⁰.

Inhibitori histamin N-metiltransferaze

Na aktivnost histamin N-metiltransferaze utiču produkti transmetilacione reakcije. Pokazano je da su i N-metilhistamin i S-adenozil-L-homocistein, veoma jaki HMT inhibitori^{21,22,23}.

Tabela 2. Neka jedinjenja koja utiču inhibitorno/aktivaciono na aktivnost HMT.

N-metilhistamin	+	
S-adenozil L-homocistein	+	
S-adenozil D-homocistein	+	
Histamin	+	
Burimamide (H ₂ antagonist)	+	
Metiamid		+
Cimetidin		+
Antimalarijski lekovi:		
Quinacrine	+	
Quinacrine nitrogen mustard	+	
Amodiquine	+	
Analozi pirimidina:		
Metoprin	+	
Etoprin	+	
Serotonin	+	
Tryptamin	+	
Dopamin	+	
Tyramin	+	
Feniletilamin	+	
3 metiltiramin	+	

Sem toga i histamin kao i neki njegovi analogi koji u prstenu ili bočnom lancu sadrže metil grupe imaju manje ili više izraženu HMT inhibitornu aktivnost (tabela 2.).

Tačan mehanizam kojim biogeni amini inhibiraju aktivnost HMT nije jasan. Smatra se da bi mogući mehanizam inhibicije mogao biti zasnovan na činjenici da je molekul HMT sposoban da prepozna samo etilaminski bočni lanac u histaminu. Tako bi za inhibiciju HMT bilo neophodno prisustvo etilaminske grupe u blizini hidrofobne grupe. Bilo kakve promene u CH₂CH₂NH₂ grupi, kao što su deaminacija, acetilacija ili hidroksilacija bi mogle da dovedu do gubitka inhibitorne aktivnosti²⁴.

Metilacijom bočnog lanca histamina nastaju derivati kao N^α-metil-histamin i N^αN^α-dimetilhistamin, koji su pronađeni u humanom urinu i

potentni su stimulansi želudačne sekrecije. Međutim, histamin sa metil grupom u bočnom lancu nije detektovan niti u humanoju, niti u želudačnoj mukozi pacova, zamorčića, mačke, psa, kao ni svinje¹⁶.

Oksidativna deaminacija histamina

Histaminaza predstavlja prvi opisani enzim koji učestvuje u katabolizmu histamina²⁵. Interesantno je istaći da je aktivnost histaminaze (DAO) u mozgu sisara gotovo zanemarljiva²², dok je veoma izražena u crevima, bubrezima, jetri i semenoj tečnosti¹⁶. Pod dejstvom DAO histamin se oksidiše u imidazol acetaldehid, a zatim najvećim delom u imidazolsirćetnu kiselinu, a samo malim delom u imidazoletanol. U mokraći se imidazolsirćetna kiselina može pronaći slobodna ili konjugovana kao ribozilimidazolsirćetna kiselina²⁶. Konjugaciju imidazolsirćetne kiseline katalizuje fosforiboziltransferaza.

Diamin oksidaza (DAO) je enzim velike molekulske mase. Javlja se uglavnom kao dimer čije subjedinice imaju masu od 90.000 do 125.000 daltona, a nađeni su i agregati koji se sastoje od 4 subjedinice²⁷.

Do sada najpoznatiji inhibitori diamin oksidaze su kalijum cijanid i dietilditiocarbamat, kao i supstance koje sadrže karbonilnu grupu: aminoguanidin i semikarbazid^{16,27}.

Ostali putevi katabolizma histamina

Razlaganje histamina se u organizmima koji spadaju u niže vrste, kao u nekim tkivima kičmenjaka ne dešava putem metilacije niti oksidacije. Naime, pokazano je da se inaktivacija histamina može vršiti i glutamilacijom i acetilacijom.

Glutamilacija histamina je glavni put katabolizma amina u nervnom tkivu morskog mekušca *Aplysia californica*. Kod sisara, oblik χ -glutamilhistamina je opisan u in vitro uslovima u bubregu i mozgu pacova i in vivo u tkivu mozga pacova posle dodavanja [14C]-histamina²⁶.

Acetilacija histamina. Važan put katabolizma histamina u nižim vrstama je N-acetilacija. Ova reakcija nema bitnog značaja u tkivu sisara kod

kojih N-acetilhistamin, inače normalni sastojak urina, nastaje delom kao posledica dejstva crevnih bakterija²⁶.

Literatura

1. Ash ASE, Schild HO. Receptors mediating some actions of histamine. *Br J Pharmacol* 1966;27:427-439.
2. Schwartz JC. al. Histaminergic transmission in mammalian brain. *Physiol Rev* 1991; 71: 1-51.
3. Schicker F et al. Modulation of neurotransmitter release via histamine H3 heteroreceptors. *Fundam Clin Pharmacol* 1994; 8: 128.
4. Raible DG. et al. Pharmacologic characterization of a novel histamine receptor on human eosinophils. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1506-1511.
5. Liu C. et al. Cloning and pharmacological characterization of a fourth histamine receptor expressed in bone marrow. *Mol Pharmacol* 2001; 59 (3): 420-426.
6. Oda T, Matsumoto S. Identification and characterization of histamine H4 receptor. *Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001; 118 (1): 36-42.
7. Schayer RW. Enzymatic formation of histamine from histidine. In Rocha e Silva M, editor. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer. 1966; 18 (2): 688-695.
8. Schayer RW. Biogenesis of histamine. In Rocha e Silva M, editor. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Berlin, Heidelberg, New York, Springer. 1978; 18 (2): 109-112.
9. Joseph DR. et al. The rat histidine decarboxylase amino acid sequence as deduced from the complementary DNA is closely related to L-DOPA decarboxylase. *Proc Nat Acad Sci USA* 1990; 87: 733-737.
10. Aures D, Hakanson R. Histidine decarboxylase (mammalian). *Methods Enzymol* 1971; 17: 667.
11. Hakanson R. et al. Correlation between serum gastrin concentration and rat stomach histidine decarboxylase activity. *J Physiol* 1974; 243: 483-498.
12. Hakanson R. et al. Suppression of rat stomach histidine decarboxylase activity by histamine: H2 receptor-mediated feed-back. *J Physiol* 1977;269:643-667.
13. Schwartz JC. Et al. Histamine receptors in brain. *Life Sci* 1979; 25: 895-912.
14. Pollard H, Schwartz JC. L-Histidine Decarboxylase. A Marker of Histaminergic Neurons. In Boulton AA, Baker GB and Yu PH, editors. *Neurotransmitter Enzymes Humana*. Clifton: Neuromethods 1986; 205-209.
15. Rosić MA, Anđelković I, Zloković B, Mitrović D, Lipovac M. Transport studies of 3H-histamine on the isolated guinea-pig heart by means of paired tracer dilution method. *Yugoslav Physiol Pharmacol Acta* 1990; 26 (1): 229-232.
16. Rosić M. et al. Histamin: metabolizam, receptori i moguća uloga u regulaciji krvnog pritiska i lokalnog protoka krvi. U *Novine i stremljenja u medicini*. Biblioteka Liceum; knj.4., Kragujevac: Centar za naučna istraživanja Srpske akademije nauka i umetnosti i Univerziteta, 1999; 105-134.
17. Maslinsky C, Fogel WA. Catabolism of histamine. In Börje Uvnä editor. *Histamine and Histamine Antagonists*. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona: Springer-Verlag, 1991; 165-189.
18. Hough LB, Domino EF. Tele-methylhistamine oxidation by type B monoamine oxidase. *J Pharmacol Exp Ther* 1979; 208: 422-428.
19. Waldmeier PC. Et al. Methylhistamine: evidence for selective deamination by MAO type B in the rat brain in vivo. *J Neurochem* 1977; 29: 785-790.
20. Gustafson A, Forshel GP. Purification of a N-methyltransferase. *Acta Shem Scand* 1963; 17: 541-542.
21. Brown DD. Et al. Inhibition and activation of histamine-methylating enzyme. *J Biol Chem* 1959; 231: 2948-2950.
22. Schwarz JC. et al. 1971 Histamine formation in rat brain during development. *J Neurochem* 1971; 18: 1787-1789.
23. Brath H. et al. Inhibition and activation of histamine methyltransferase by methylated histamines. *Hoppe Seylers J Physiol Chem* 1973; 354: 1024-1025.
24. Tachibana T. et al. Regulation of the activity of histamine N-methyltransferase from guinea pig scin by biogenetic amines. *Exp Mol Pathol* 1986; 45: 257-269.
25. Best CH, McHenry EW. The inactivation of histamine. *J Physiol* 1930; 70: 349-372.
26. Imamura M. et al. Unmasking of activated histamine H3 receptors in myocardial ischemia: their role as regulators of exocytotic norepinephrine release. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 271: 1259-1266.
27. Suzuki O, Matsumoto T. Purification and properties of diamine oxydase from human kidney. *Biogenic Amines* 1987; 4: 237-245.

HELICOBACTER PYLORI I MALIGNNE NEOPLAZME ŽELUCA

Saša P. Grgov

Odsek za gastroenterologiju i hepatologiju Internističke službe, Zdravstveni centar Leskovac

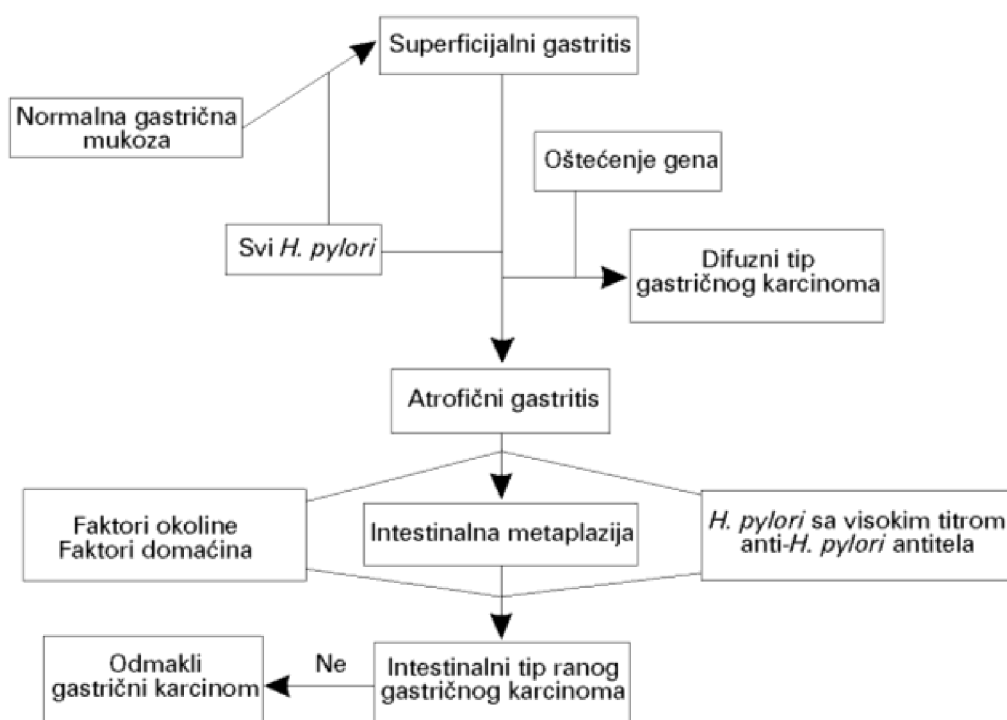
Helicobacter pylori i gastrični karcinom

Gastrični karcinom (GK) je najčešća maligna neoplazma gastrointestinalnog trakta, mada poslednjih decenija postoji tendencija laganog opadanja mortaliteta od GK. Prve sugestije o vezi H. pylori infekcije i GK dao je Marshall 1983. godine. Internacionalna grupa za proučavanje karcinoma je ukazala na povećani rizik od GK u pacijenata sa H. pylori infekcijom, a Svetska zdravstvena organizacija je 1994. godine H. pylori svrstala u klasu I karcinogena (1). Osobe sa H. pylori infekcijom izložene su oko 4 puta većem riziku od nastanka nekardijalnog GK. Mlađe osobe sa H. pylori infekcijom imaju veći rizik od nastanka GK od starijih osoba (2).

Ukazano je na mnogobrojne mehanizme kojima bi H. pylori mogao uzrokovati nastanak GK, ali direktni mehanizam nije poznat. Prihvaćeno je da je hronični atrofični gastritis sa intestinalnom metaplazijom predispozicija za nastanak intestinalnog tipa GK (3). Ukoliko je H. pylori

ori u vezi sa difuznim tipom GK, nastanku GK ne prethode prekurzorne lezije. Moguće je da hronična inflamacija izazvana H. pylori dovodi do genskih promena i nastanka difuznog tipa GK, bez prethodnog razvoja teških atrofičnih promena i intestinalne metaplazije (slika 1) (4, 5).

Karcinogeni su sposobni da izazovu strukturne promene DNA, da aktiviraju nuklearne i citoplazmatske signal-transdukcione puteve i da moduliraju aktivnost stres proteina i stres gena, što utiče na ćelijski rast, diferencijaciju i smrt ćelija. Slobodni kiseonični radikali poseduju sva ova svojstva i pripadaju značajnoj grupi humanih karcinogena. Akumulirani neutrofilni makrofagi u toku hronične aktivne H. pylori infekcije proizvodeju ekscesivnu količinu jako toksičnih slobodnih kiseoničnih radikala. Kiseoničnim radikalima uzrokovana oštećenja DNA dovode do modifikacije gena sa potencijalnim mutagenim i karcinogenim efektom. Za humani karcinom, uključujući i gastrični adenokarcinom, na-



jvažnije su promene ras-familije protoonkogeni i p53 tumor supresornog gena (6). Senzitivni marker oksidativnog oštećenja DNA ćelija afiranog organa predstavlja 8-hidroksideoksigenozin, koji nastaje iz deoksigenozina pod dejstvom slobodnih kiseoničnih radikala (7).

U uslovima hipohlorhidrije, nastale kod određene grupe pacijenata sa hroničnom H. pylori infekcijom, dolazi do favorizovanja rasta bakterija koje u sredini sa normalnim aciditetom ne mogu da prežive. Ove bakterije pretvaraju nitrate iz hrane u nitrite i dovode do stvaranja N-nitrozo jedinjenja, odnosno N-nitrozoamina, koji takođe predstavljaju karcinogene prvog reda u nastanku GK (6).

Mnogobrojna ispitivanja su pokazala da H. pylori infekcija dovodi, nepoznatim mehanizmom, do značajnog smanjenja koncentracije askorbinske kiseline u gastričnom soku. Međutim, ovo smanjenje koncentracije askorbinske kiseline dešava se samo u uslovima hipohlorhidrije (pH > 4) kod pangastritisa, dok kod difuznog antralnog gastritisa, koji se najčešće nalazi kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom, normalna je koncentracija askorbinske kiseline u gastričnom soku i pored prisustva H. pylori. Efekat smanjenja koncentracije askorbinske kiseline u gastričnom soku nezavisan je od oralnog unosa i koncentracije u plazmi askorbinske kiseline. Askorbinska kiselina ima značajnu funkciju u uklanjanju kiseoničnih radikala i inhibiciji reakcije N-nitrozaminacije. Na taj način ima ulogu protekcije od nastanka GK. Nakon eradikacije H. pylori infekcije dolazi do povećanja koncentracije askorbinske kiseline u gastričnom soku (6, 8).

U H. pylori gastritisu dokazano je hiperproliferativno stanje gastričnog epitela sa visokim indeksom obnavljanja epitelnih ćelija (9, 10). Peek i saradnici (11) ukazuju na to da povećanu proliferaciju i apoptozu epitelnih ćelija uzrokuju cagA pozitivni sojevi H. pylori. Ricci i saradnici (12) su pokušali da objasne zašto samo pojedine individue inficirane citotoksičnim H. pylori sojevima razvijaju GK. Oni su našli da citotoksični sojevi menjaju, in vitro, Na⁺, K⁺-zavisnu fosfatazu koja reguliše promet jona natriju-

ma kroz celularnu membranu. Visok unos natrijuma je u visokoj korelaciji sa proliferacionim indeksom ćelija antruma, samo u H. pylori pozitivnih pacijenata. GK je učestaliji u populacijama koje unose natrijum u visokoj količini, što potvrđuje ovu hipotezu.

Visok mitotski indeks povećava verovatnoću nastanka somatskih DNA mutacija. Ornitin dekarboksilaza se smatra markerom mukozne proliferativne aktivnosti i njen nivo je povećan u različitim gastrointestinalnim karcinomima. Apoptoza je marker gubitka ćelija. Ekscesivna apoptoza može doprineti atrofiji gastričnih žleza i redukciji acido-peptične sekrecije, što favorizuje nastanak karcinoma u osetljivih individua sa određenim HLA genotipom. Eradikacijom H. pylori infekcije smanjuje se proliferacija gastričnog epitela i apoptoza, tako da se redukuje rizik od nastanka GK (7, 13).

Skorašnja istraživanja ukazuju na značaj enzima ciklooksigenaze (COX) u gastričnoj karcinogenezi. Prostaglandini nastali pod dejstvom COX-1 imaju ulogu u održavanju integriteta gastrične mukusne barijere i mokoznog krvnog protoka, dok je COX-2 jedva detektibilna u normalnim okolnostima. Povećana ekspresija COX-2 zapažena je u gastričnom adenokarcinomu. COX-2 može favorizovati rast tumora inhibicijom apoptoze, podržavanjem ćelijske proliferacije i stimulacijom angiogeneze kancerških ćelija. In vitro ispitivanja su pokazala da H. pylori direktno izaziva ekspresiju COX-2 u kulturi ćelija gastričnog adenokarcinoma, putem mehanizma zavisnog od tirozin-fosforilacije (14). Chan i saradnici (15) su, endoskopskim ispitivanjem pacijenata sa neulkusnom dispepsijom i imunohistohemijskom obradom gastričnih biopsija, dokazali ekspresiju COX-1 u mononuklearnim inflamatornim ćelijama, endotelnim ćelijama i glatko-mišićnim ćelijama lamine proprije, nezavisno od H. pylori statusa. Nasuprot tome, H. pylori je uzrokovao ekspresiju COX-2 u foveolarnom i glandularnom gastričnom epitelu. Skorašnja ispitivanja (16) ukazuju na to da COX-2 može olakšati limfatičnu invaziju i metastaze u pacijenata sa GK. Ipak, dalja istraživanja su neophodna radi utvrđivanja konačnih kli-

ničkih implikacija ovih nalaza u gastričnoj karcinogenezi.

Postavlja se pitanje zašto samo pojedine osobe sa *H. pylori* infekcijom obole od GK i koji su faktori odgovorni za različit ishod *H. pylori* infekcije. Tako, razlika u bakterijskim sojevima može doprineti različitom ishodu *H. pylori* infekcije. Osobe sa *cagA* pozitivnim sojevima *H. pylori* imaju povećani rizik od razvoja težih oboljenja želuca, kao što je peptični ulkus, atrofični gastritis i GK. Prisustvo povećanog nivoa pepsinogena A (PgA) i pepsinogena C (PgC) i niži odnos PgA/PgC, u pacijenata sa *cagA* pozitivnim sojevima *H. pylori*, ukazuje na značaj *cagA* pozitivnih sojeva za razvoj težih oboljenja želuca (17, 18).

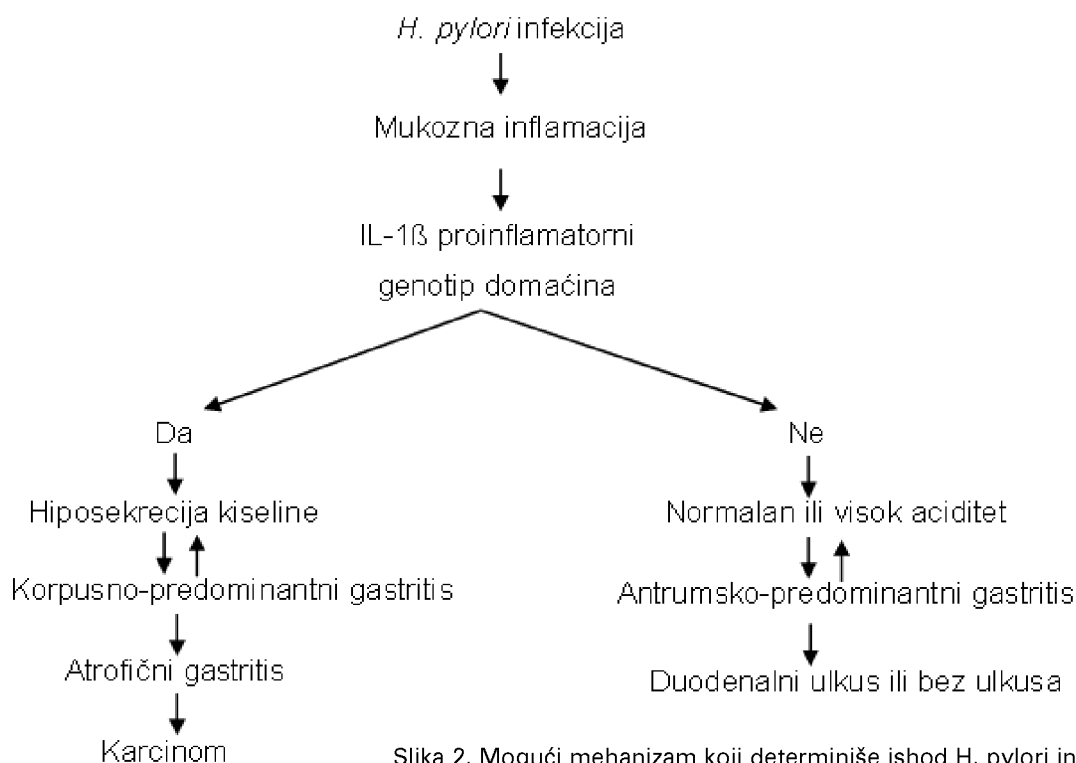
Varijacija u veličini *cagA* proteina u vezi je sa prisustvom varijabilnog broja tzv. repeat sekvenci u 3' regionu *cagA* gena. *H. pylori* sojevi sa više od tri "repeat" sekvence u 3' regionu *cagA* gena imaju veći skor atrofije i intestinalne metaplazije, kao i veću mogućnost nastanka GK u odnosu na sojeve sa manjim brojem "repeat" sekvenci. Takođe, ovi sojevi imaju manju mogućnost preživljavanja u kiseloj sredini. Moguće je da hipohlorhidrija dovodi do promena u genomu *H. pylori* ili da su sojevi sa više od tri "repeat"

sekvence prisutni u malom broju u jako kiseljoj sredini, tako da nisu detektabilni metodom kultivisanja ili PCR metodom. Kad dođe do smanjenja nivoa kisele sekrecije (nastanak atrofičnog gastritisa, ordiniranje antisekretorne terapije i dr.), njihova prevalencija dostiže detektabilni nivo (19).

S obzirom na to da više od 50% inficirane opšte populacije i pacijenata sa neulkusnom dispepsijom poseduje *cagA* pozitivne sojeve *H. pylori*, čak i činjenica o prevalenciji od 100% *cagA* pozitivnih sojeva u rođaka pacijenata sa GK ne bi bila dovoljna da ukaže na to da je uticaj *cagA* statusa na ishod *H. pylori* infekcije od presudnog značaja (20). Takođe, povećana učestalost *cagA* pozitivnih sojeva, kako kod pacijenata sa duodenalnim ulkusom, tako i kod pacijenata sa atrofijom i intestinalnom metaplazijom, ukazuje na to da *cagA* pozitivni sojevi imaju manju mogućnost uticaja na ishod *H. pylori* infekcije.

Najnovija istraživanja su pokazala da antitela na tzv. heat shock protein B.

H. pylori mogu biti od koristi kao dopunski test serumskom anti *cagA* testu, za određivanje povećanog rizika od nastanka težih oboljenja gastroduodenuma, posebno od nastanka GK (21).



Slika 2. Mogući mehanizam koji determiniše ishod *H. pylori* infekcije

Najverovatnije je da bakterijski soj deluje kao primarni faktor u nastanku bolesti, ali nema značaja u predikciji ishoda bolesti. Genetski faktori domaćina su od najvećeg značaja za ishod *H. pylori* infekcije. Interleukin-1, koji se proizvodi u odgovoru na *H. pylori* infekciju, inhibira gastričnu kiselinu sekreciju najverovatnije uzrokovanjem apoptoze ECL ćelija, posredstvom aktivacije nuklearnog faktora- κ B (NF- κ B) i proapoptotičnog Bax proteina. Gen interleukina-1 igra značajnu ulogu u određivanju genetskog odgovora domaćina na *H. pylori* infekciju. U osoba sa grupisanim polimorfizmom interleukin-1 gena, *H. pylori* infekcija će dovesti do visoke aktivnosti interleukina-1 u gastričnoj mukozi sa markantnom supresijom kiselu sekrecije. Supresija kiselu sekrecije će dovesti do razvoja korpusno-predominantnog gastritisa, ili pangastritisa, što će uzrokovati dalji pad kiselu sekrecije i razvoj atrofičnog gastritisa kao prekursora nastanka GK. U osoba bez grupisanog polimorfizma interleukin-1 gena, *H. pylori* infekcija neće dovesti do inhibicije gastrične kiselu sekrecije. U odsustvu hipohlorhidrije, inflamacija neće zahvatiti kiselo-sekretornu korpusnu mukoza, i ovi pacijenti će razviti antralno-predominantni gastritis. U osoba sa genetski većom masom parijetalnih ćelija, u prisustvu antralno-predominantnog gastritisa, povećana sekrecija gastrina će dovesti do značajnog povećanja gastrične kiselu sekrecije i nastanka ulceracije u duodenumu (slika 2) (22).

Značaj genetskih faktora domaćina u određivanju ishoda *H. pylori* infekcije potkrepljuju podaci o većoj prevalenciji atrofije i hipohlorhidrije u rođaka pacijenata sa familijarnim GK (23). Azuma i saradnici (24) su ukazali na to da odsustvo DQA1*0102 alela može doprineti povećanoj osetljivosti na atrofiju i GK.

Konačno, dijeta i faktori okoline kao što je deficit antioksidanata, unos nitrata i pušenje, mogu uticati na povećanje incidencije atrofije i GK u osoba kod kojih dolazi do hipohlorhidrije u odgovoru na *H. pylori* infekciju.

Humano tkivo poseduje dva izvora antioksidanata: endogeni i dijetni antioksidanti. Tokom *H. pylori* infekcije, u inflamiranoj gastričnoj

mukozi, endogeni antioksidanti, kao što je superoksid dizmutaza, katalaza i glutation peroksidaza, bivaju inaktivirani dejstvom slobodnih kiseoničnih radikala. U tim okolnostima, dodatak dijetnih antioksidanata, kao što je vitamin C, vitamin E i β -karoten, može neutralisati slobodne kiseonične radikale (6).

Prema pojedinim studijama, rizik od GK je 11 puta veći kod *H. pylori* pozitivnih pušača, u poređenju sa *H. pylori* negativnom kontrolnom grupom. Takođe, pušenje duvana i konzumiranje maslaca povećava rizik od nastanka intestinalne metaplazije – važnog intermedijarnog poremećaja na putu gastrične karcinogeneze (25).

Helicobacter pylori i gastrični limfom

U fiziološkim uslovima limfno tkivo unutar mukoze (MALT) sreće se u Pejerovim pločama terminalnog ileuma, a solitarni limfoidni folikuli u kolonu i apendiksu. Uloga MALT-a je odbrana od antigena iz lumena creva i učestuje u složenim mehanizmima oralne tolerancije na antigene hrane. MALT se u želucu može pojaviti samo u patološkim uslovima. U preko 90% slučajeva za pojavu MALT-a u želucu odgovorna je *H. pylori* infekcija. MALT se najčešće lokalizuje, kao i *H. pylori*, u antrumu želuca. *H. pylori* uzrokovani MALT predstavlja preteču MALT limfoma (26). MALT limfom može biti uzrokovan *H. heilmannii*. Stolte i saradnici, na desetogodišnjem materijalu, nalaze MALT limfom u 0.66% slučajeva *H. pylori* gastritisa i u 1.47% slučajeva *H. heilmannii* gastritisa (27).

Hronična *H. pylori* infekcija je udružena sa B-limfocitnom hiperplazijom i nastankom B-ćelijskih limfoidnih folikula sa germinativnim centrima u gastričnoj sluzokoži. Hronična antigena stimulacija dovodi do genetskih promena B limfocita, najčešće trizomije-3. Akumulirane genetske alteracije dovode do nekontrolisanog monoklonalnog bujanja promenjenih B limfocita i nastanka MALT limfoma, mada tačan mehanizam kojim *H. pylori* dovodi do nastanka MALT limfoma nije poznat. U pacijenata sa MALT limfomom često se nalaze hromozomske translokacije t(1;14), t(8;14) i t(11;18), p16 delecija, reparacione greške u fenotipu (RER), mu-

tacije onkogeni, najčešće c-myc, bcl-10 i p53. MALT limfomi u želucu su B tipa i mogu biti niskog i visokog stepena maligniteta. Moguća je transformacija MALT limfoma niskog u limfome visokog stepena maligniteta, ali za ovu transformaciju H. pylori ne mora biti odgovoran, s obzirom na to da je niska učestalost H. pylori infekcije u odmaklom stadijumu limfoma visokog stepena maligniteta (28).

Limfomi koji nastaju iz gastričnog MALT-a pokazuju specifičnosti koje nisu prisutne u drugim tipovima limfoma. Oni rastu iz marginalne zone limfoidnih folikula i sadrže ćelije slične centroцитima. Limfoepitelna lezija mora biti prisutna za postavljanje histološke dijagnoze gastričnog MALT limfoma (29, 30). Polimeraza lančanom reakcijom (PCR) dokazuje se prisustvo monoklonalnih B ćelija. Međutim, klonalna B ćelijska populacija je prisutna u reaktivnom i neoplastičnom MALT-u, što ograničava vrednost PCR metode u evaluaciji gastričnih limfoidnih infiltrata (26, 31). Saxena i saradnici (32) nalaze da u reaktivnom MALT-u klonalna grupa ćelija je često udružena sa poliklonalnom grupom, ali to nije prisutno u dubljim presecima, za razliku od MALT limfoma, što predstavlja značajnu korist u razgraničenju reaktivnog od malignog procesa.

Ispitivanja su pokazala da je vrlo mali procenat ćelija MALT limfoma podvrgnut apoptozi. Dokazana je visoka ekspresija antiapoptotičnog proteina Bcl-2 u ćelijama limfoma. Za detekciju Bcl-2 korišćena su monoklonalna antitela M887. Molekularni mehanizam ovih pojava nije za sada poznat. Moguću uzročnu ulogu može imati interakcija CD-40-liganda T ćelija i CD40 B ćelija (33). Smatra se da je ovaj intercelularni kontakt, posredovan CD40-ligand-receptor interakcijom, potreban za B ćelijsku proliferaciju zavisnu od prisustva neneoplastičnih T ćelija (34).

Detekcija u gastričnoj sluzokoži regulatornih proteina ćelijskog ciklusa i smrti ćelija apoptozom, kao što je Cdc2/Cdk1 i ciklin B1, može pomoći u identifikaciji populacije pacijenata sa povećanim rizikom od razvoja MALT limfoma (35).

Ispitivanja su pokazala promene u ekspresiji

hemokina u gastričnom MALT limfomu. Mazzucchelli i saradnici (36) su ispitivali hemokine BCA-1 i SLC u gastričnom tkivu. Visok nivo ekspresije BCA-1 i receptora CXCR5 je nađen u svim mukoznim limfoidnim agregatima i u tzv. mantle zoni MALT-a izazvanog H. pylori infekcijom. Folikularne dendritične ćelije i B limfociti su mogući izvor hemokina BCA-1, čija ekspresija nije moguća od strane T limfocita, makrofaga i CD1a (+) dendritičnih ćelija. Jaka ekspresija BCA-1 i CXCR5 je takođe detektovana u transformisanim B ćelijama gastričnog MALT limfoma. Suprotno tome, SLC je ograničen skoro isključivo na endotelne ćelije i izvan limfnog tkiva. Samo oskudna SLC ekspresija je nađena u marginalnoj zoni MALT folikula.

Eradikacijom H. pylori infekcije postiže se u visokom procentu kompletna remisija MALT limfoma niskog stepena maligniteta. Stolte i saradnici (27), pregledom literaturnih podataka i sopstvenih rezultata, prikazali su da je H. pylori eradikacijom postignuta kompletna remisija MALT limfoma u 60-100% slučajeva (tabela 1). Relaps MALT limfoma niskog stepena maligniteta može se očekivati u 5% slučajeva godišnje.

Tabela 1. Podaci o kompletnoj remisiji MALT limfoma niskog stepena maligniteta nakon eradikacije H. pylori infekcije

Prvi autor	Godina	Broj pacijenata	Kompletna remisija MALT limfoma (%)
Stolte	1992	16	60
Wotherspoon	1993	6	83
Bayerdörffer	1995	33	69
Savio	1995	12	92
Roggero	1995	26	60
Fischbach	1996	15	93
Montalban	1997	9	89
Pinotti	1997	49	67
Neubauer	1997	50	80
Nobre-Leitao	1998	17	100
Thiede	2000	84	81
Dragosics	2000	19	84
Stolte	2000	120	81

Ukoliko su prisutne genetske alteracije, kao što je translokacija t(11;18), onda gastrični MALT limfomi ne odgovaraju na eradikacionu terapiju (37). U individualnim slučajevima MA-

LT limfoma visokog stepena maligniteta prikazana je kompletna remisija nakon eradikacije *H. pylori*, ali daljim ispitivanjima treba utvrditi u kolikom procentu se može očekivati kompletna remisija ovog tipa limfoma nakon eradikacije infekcije. Međutim, ne može se sa sigurnošću postaviti dijagnoza kompletne remisije limfoma, s obzirom da se PCR metodom nalaze u 45% ovih pacijenata monoklonalne B ćelije, koje potiču iz bazalnih limfatičnih agregata. Dalja ispitivanja su neophodna radi utvrđivanja stvarnog značaja monoklonalnosti B ćelija u ovim slučajevima (27).

Literatura

1. Forman D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl 215): 48-51.
2. Huang J-Q, Sridhar S, Chen Y, and Hunt RH. Meta-analysis of the relationship between *Helicobacter pylori* seropositivity and gastric cancer. *Gastroenterology* 1998; 114: 1169-79.
3. Genta RM. *Helicobacter pylori*, inflammation, mucosal damage, and apoptosis: pathogenesis and definition of gastric atrophy. *Gastroenterology* 1997; 113 (Suppl 6): 51-5.
4. Asaka M, Takeda H, Sugiyama T, and Kato M. What role does *Helicobacter pylori* play in gastric cancer? *Gastroenterology* 1997; 113 (Suppl 6): 56-60.
5. Tabata H, Fuchigami T, Kobayashi H, et al. *Helicobacter pylori* and mucosal atrophy in patients with gastric cancer: a special study regarding the methods for detecting *Helicobacter pylori*. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2027-34.
6. Zhang ZW and Farthing MJG. *Helicobacter pylori* in gastric malignancy: role of oxidants, antioxidants and other co-factors. In: Hunt RH and Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori - basic mechanisms to clinical cure 2000*. Dordrecht. Kluwer Academic 2000: 513-24.
7. Hahm KB, Lee KJ, Kim JH, Cho SW, and Chung MH. *Helicobacter pylori* infection, oxidative DNA damage, gastric carcinogenesis, and reversibility by rebamipide. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 72-7.
8. Fraser AG, Woollard GA. Gastric juice ascorbic acid is related to *Helicobacter pylori* infection but not ethnicity. *J Gastroenterol Hepatol* 1999; 14: 1070-3.
9. Rokkas T, Liatsos C, Karameris A, et al. Proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining in *Helicobacter pylori* infection: Impact of eradication. *Pathol Oncol Res* 1999; 5: 304-8.
10. Baldini L, Pretolani S, Bonvicini F, et al. Effect of *Helicobacter pylori* infection, age and epithelial cell turnover in a general population at high risk for gastric cancer. *Panminerva Med* 1999; 41: 187-92.
11. Peek RM, Blaser MJ, Mays DJ, et al. *Helicobacter pylori* strain-specific genotypes and modulation of the gastric epithelial cell cycle. *Cancer Res* 1999; 59: 6124-31.
12. Ricci V, Sommi P, Cova R, et al. Na⁺, K⁺-ATPase of gastric cells. A target of *Helicobacter pylori* cytotoxic activity. *FEBS Lett* 1993; 334: 158-60.
13. Sakai T, Aoyama N, Satonaka K, et al. HLA-DQB1 locus and the development of atrophic gastritis with *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol* 1999; 34 (Suppl 11): 24-7.
14. Romano M, Ricci V, Memoli A, et al. *Helicobacter pylori* up-regulates cyclooxygenase-2 mRNA expression and prostaglandin E2 synthesis in MKN 28 gastric mucosal cells in vitro. *J Biol Chem* 1998; 273: 28560-3.
15. Chan FKL, To KF, Ng YP. Expression and cellular localization of COX-1 and -2 in *Helicobacter pylori* gastritis. *Alimen Pharmacol Ther* 2001; 15: 187-193.
16. Murata H, Kawano S, Tsuji S, et al. Cyclooxygenase-2 overexpression enhances lymphatic invasion and metastasis in human gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 451-5.
17. Webb PM, Crabtree JE, Forman D, and The Eurogast Study Group. Gastric cancer, cytotoxin-associated gene A-positive *Helicobacter pylori*, and serum pepsinogens: an international study. *Gastroenterology* 1999; 116: 269-76.
18. Brenner H, Bode G, and Boeing H. *Helicobacter pylori* infection among offspring of patients with stomach cancer. *Gastroenterology* 2000; 118: 31-5.
19. Yamaoka Y, El-Zimaity HMT, Gutierrez O, et al. Relationship between the *cagA* 3' repeat region of *Helicobacter pylori*, gastric histology, and susceptibility to low pH. *Gastroenterology* 1999; 117: 342-9.
20. Miehke S, Genta RM, Graham DY, Go ME. Molecular relationships of *Helicobacter pylori* strains in a family with gastroduodenal disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 364-8.
21. Iaquinto G, Todisco A, Giardullo N, et al. Antibody response to *Helicobacter pylori cagA* and heat-shock proteins in determining the risk of gastric cancer development. *Digest Liver Dis* 2000; 32: 378-83.
22. McColl KEL and El-Omar E. Mechanisms involved in the development of hypochlorhydria and pancreatitis in *Helicobacter pylori* infection. In: Hunt RH and Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori - basic mechanisms to clinical cure 2000*. Dordrecht. Kluwer Academic 2000: 373-84.
23. El-Omar EM and Malferttheiner P. *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 2001; 17 (Suppl 1): 24-7.
24. Azuma T, Ito S, Sato F, et al. The role of the HLA-DQA1 gene in resistance to atrophic gastritis and gastric adenocarcinoma induced by *Helicobacter pylori* infection. *Cancer* 1998; 82: 1013-8.
25. Russo A, Maconi G, Spinelli P, et al. Effect of lifestyle, smoking, and diet on development of intestinal metaplasia in *H. pylori*-positive subjects. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1402-8.
26. Thiede C, Morgner A, Alpen B, et al. What role does *Helicobacter pylori* eradication play in gastric MALT and gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1997; 113 (Suppl 6): 61-4.
27. Stolte M, Morgner A, Alpen B, et al. Evaluation of

- the long-term outcome of *Helicobacter pylori*-related gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. In: Hunt RH and Tytgat GNJ. *Helicobacter pylori* - basic mechanisms to clinical cure 2000. Dordrecht. Kluwer Academic 2000: 541-8.
28. Nardini E, Aiello A, Giardini R, et al. Detection of aberrant isotype switch recombination in low-grade and high-grade gastric MALT lymphomas. *Blood* 2000; 95: 1032-8.
29. Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993; 342: 575-7.
30. Rudolph B, Bayerdörffer E, Ritter M, et al. Is the polymerase chain reaction or cure of *Helicobacter pylori* infection of help in the differential diagnosis of early gastric mucosa-associated lymphatic tissue lymphoma? *J Clin Oncol* 1997; 15: 1104-9.
31. Savio A, Franzin G, Wotherspoon AC, et al. Diagnosis and posttreatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma and mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? *Blood* 1996; 87: 1255-60.
32. Saxena A, Moshynska O, Kanthan R, Bhutani M, Maksymiuk AW, Lukie BE. Distinct B-cell clonal bands in *Helicobacter pylori* gastritis with lymphoid hyperplasia. *J Pathol* 2000; 190: 47-54.
33. Wotherspoon AC, Pan LX, Diss TC, Isaacson PG. A genotypic study of low grade B-cell lymphomas, including lymphomas of mucosa associated lymphoid tissue (MALT). *J Pathol* 1990; 162: 135-40.
34. Dixon MF. Commentary: Role of *Helicobacter pylori* on gastric mucosal damage, gastric cancer, and gastric MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1997; 113 (Suppl 6): 65-6.
35. Banerjee SK, Weston AP, Zoubine MN, Campbell DR, Cherian R. Expression of cdc2 and cyclin B1 in *Helicobacter pylori*-associated gastric MALT and MALT lymphoma: relationship to cell death, proliferation, and transformation. *Am J Pathol* 2000; 156: 217-25.
36. Mazzucchelli L, Blaser A, Kappeler A, et al. BCA-1 is highly expressed in *Helicobacter pylori*-induced mucosa-associated lymphoid tissue and gastric lymphoma. *J Clin Invest* 1999; 104: 49-54.
37. Ming-Qing D. Molecular biology of gastric MALT lymphoma. In: *Surgical Pathology update 2001*, by Hauptmann S and Sobrinho-Simoes M. ABW. Wissenschaftsvereag 2001; 423.

HEMODINAMIKA OKLUZIJA ARTERIJA I KOLATERALNOG KRVOTOKA AORTOILIJAČNE I FEMOROPOPLITEALNE REGIJE

Dorđe Cekić

Hirurško odeljenje - Zdravstveni centar, Leskovac

SAŽETAK

Funkcija kardiovaskularnog sistema je da se krv dopremi do svih delova tela odnosno ćelija za odvijanje metaboličkih procesa. Protok krvi kroz krvne sudove određen je zakonima hidrodinamike. Kod poremećaja sistemske cirkulacije javljaju se promene u vaskularizaciji pojedinih delova tela, organa i tkiva što je zavisno od etiološkog faktora, vrste i nivoa krvnog suda i mogućnost razvoja kolateralne cirkulacije. Povećana je učestalost arterijskih okluzivnih oboljenja aortoilijačne i femoropoplitealne regije što se manifestuje različitim stepenom ishemije donjeg ekstremitata. Stepni i brzina razvoja arterijske odluzivane bolesti su zavisni od vrste i nivoa zahvaćenosti magistralnih krvnih sudova kao i od stepena razvoja kolateralnog krvotoka. Navedene promene određuju klinički stadijum bolesti i primenu odgovarajućih metoda lečenja.

Postoji dinamičan odnos i široka komunikacija između arterija abdomena, karlice i donjih ekstremiteta koji se ostvaruju putem kolateralne cirkulacije. U aortoilijačnoj regiji, u stravanju kolateralnog krvotoka učestvuju veliki broj arterija abdominalne aorte, ilijačnih i femoralnih arterija. Kod aortoilijačne okluzije, prema Van Dongenu i Caresanou, kolateralna cirkulacija se odvija kroz četiri sistema: epigastrični, lumbalni, mezenterični i ileofemoralni.

Haimenovici i saradnici, kolateralne puteve u femoropoplitealnoj regiji dele u tri grupe: profunda femoris-genikularni, genikulo-tibijalni i profundofemoris-genikulo-tibijalni put.

Postoje različite metode za merenje protoka krvi i prikazivanje i uvid u stanje kardiovaskularnog sistema sa kolateralnom cirkulacijom. U današnje vreme se koriste i postupci numeričke simulacije strujanja krvi kompjuterskim modifikovanjem biomehaničkog odgovora krvnih sudova.

Uvod

Sve više se povećava broj bolesnika sa kardijalnim i vaskularnim oboljenjima. Sva oboljenja uzrokuju poremećaj vaskularizacije manjeg ili većeg stepena, a u terminalnom stadijum razvija se nekroza (gangrena) tkiva. Funkcija kardiovaskularnog sistema je da se krv dopremi do svih delova tela odnosno ćelija za odvijanje metaboličkih procesa. To je moguće samo kada krv neprekidno cirkuliše u zatvorenom krugu.

Kod poremećaja sistemske cirkulacije javljaju se promene u vaskularizaciji pojedinih delova tela, organa i tkiva što je zavisno od etiološkog

SUMMARY

faktora, vrste i nivoa zahvaćenog krvnog suda i mogućnost razvoja kolateralne cirkulacije.

Fiziologija i hemodinamika cirkulacije

Protok krvi kroz arterije određen je zakonima hidrodinamike. Krv teče iz područja sa visokim pritiskom u područje sa niskim pritiskom. Fizički principi i jednačine koje važe za ponašanje idealnih tečnosti u rigidnim cevima primenjuju se za objašnjenje ponašanja krvi u krvnim sudovima. Međutim, krvni sudovi nisu rigidne cevi a ni krv nije idealni fluid već dvofazni sistem sastavljen od tečne i ćelijske faze. Ipak primenjeni fizički principi mogu biti od velike koristi u objašnjavanju promena u vaskularnom sistemu.

Opštu građu kardiovaskularnog sistema čine srce sa sistemskom i plućnom cirkulacijom. Da bi krv neprekidno cirkulisala, srce pumpa krv za vreme sistole, u sistemsku cirkulaciju pod pritiskom od 120 mmHg, i 26 mmHg u plućnom sistemu. Kretanje krvi je otežano zbog otpora u krvnim sudovima. Krv teče zbog gradijenta pritiska između dva kraja krvnog suda, a otpor otežava taj tok.

Protok krvi kroz krvne sudove je normalno laminaran. Tanak sloj krvi koji je u kontaktu sa zidom krvnog suda se ne kreće. Susedni sloj ima malu brzinu, naredni veću, tako da bi u centru krvne struje brzina bila najveća. Krv protiče laminarno do određene kritične brzine. Na ovoj ili većoj brzini protok postaje turbulentan. Verovatnoća da će nastati turbulentan tok zavisi od dijamera krvnog suda i viskoznosti krvi.

Kada veličina toka krvi postane suviše velika, ili krv prolazi pored prepreke, hrapave površine, naglo skreće, onda tok prelazi iz laminarnog u turbulentni. Pri tome se stvaraju vrtložna stujanja koja stvaraju veći otpor toku krvi. Tendencija ka turbulentnom toku može se matematički izraziti pomoću Reynolds-ovog broja (Re):

$$Re = \rho DV / \eta$$

ρ - gustina tečnosti, D - dijametar krvnog suda, V - brzina tečnosti, η - viskoznost tečnosti

Kada Rejnoldsov broj raste iznad 200, nastaje turbulentan tok ali će nestati duž glatkih krvnih sudova. Ukoliko se poveća do 1.000 i više, turbulentan tok nastaje i u glatkim krvnim sudovima. Što je veća vrednost R veća je verovatnoća da će nastati turbulentan tok.

Odnos između protoka kroz duge uske cevi, viskoznosti tečnosti i radijusa cevi izražen je Poiseille – Hagenovom formulom :

$$P_1 - P_2 = Q 8LM / \pi r^4$$

a iz ove formule određen je protok Q:

$$Q = (P_1 - P_2) \pi r^4 / 8LM$$

($P_1 - P_2$) je razlika pritiska na dva kraja cevi, L je dužina cevi, M je viskoznost, R je radijus cevi, Q je protok

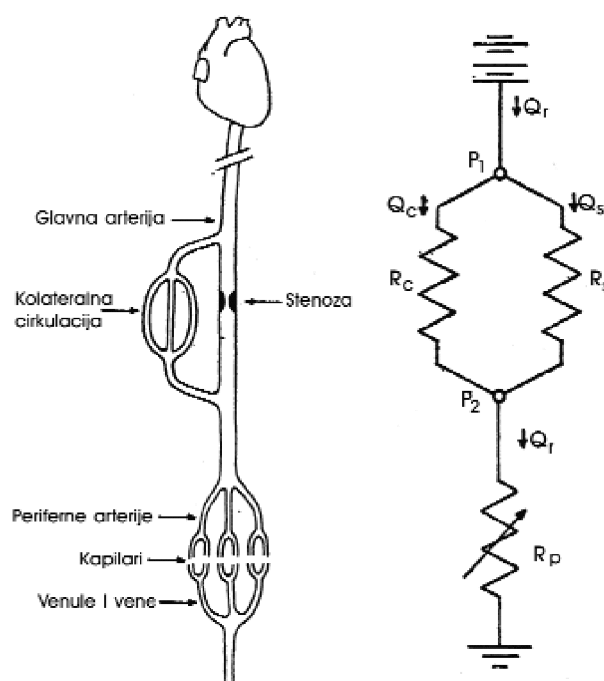
Iz ove formule najvažnije je zaključiti da je protok upravo proporcionalan četvrtom stepenu radijusa cevi, a obrnuto proporcionalan sa dužinom cevi kroz koju protiče zbog razlike u pri-

tiscima. Isto tako se može uočiti da viskoznost malo utiče na protok, i ako se u hemodinamici faktor viskoznosti nesme zanemariti jer direkto utiče na turbulenciju koja otežava protok krvi.

Odnos između prosečnog protoka, prosečnog pritiska i otpora u krvnim sudovima analogan je odnosu između jačine struje, elektromotorne sile i otpora u električnom kolu (slika 1) što je izraženo Omovim (Ohm) zakonom:

$$I = E / R$$

i - jačina struje, E - elektromotorna sila, R - otpor



Slika 1. Shema stenozne glavne arterije, kolateralnog krvotoka i komparacija sa strujanjem elektriciteta

Potok krvi (Q), prema ovome, može se matematički izraziti:

$$Q = vP / R \quad (1), \quad vP = Q \times R \quad (2), \quad R = vP / kQ \quad (3)$$

Q - protok krvi, vP - gradijent pritiska ($P_1 - P_2$), R - otpor

Veličina protoka je srazmerna gradijentu pritiska na dva kraja krvnog suda, a obrnuto otporu. Protok krvi znači količinu krvi koja pređe kroz zadatu tačku u datom vremenskom periodu.

Budući da je protok jednak razlici pritiska podeljenoj sa otporom (R), proizilazi da je:

$$R = 8 L M / \pi r^4$$

Obzirom da je protok upravo srazmeran, a otpor obrnuto srazmeran četvrtom potencijalu poluprečnika, protok krvi i otpor se znatno me-

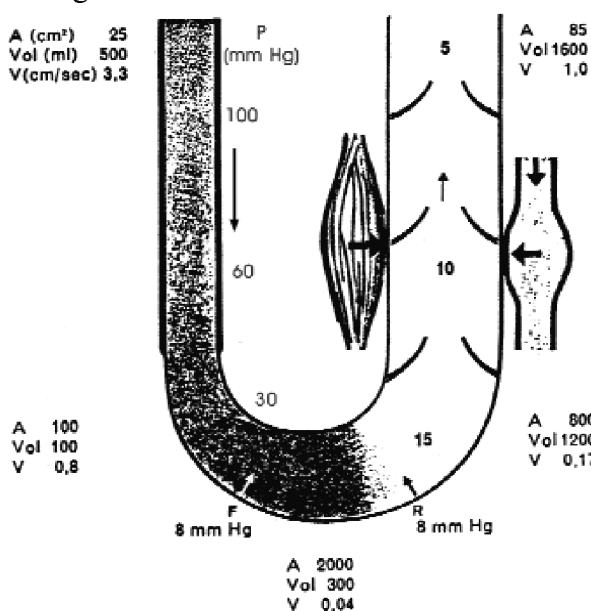
njaju u zavisnosti od malih promena poluprečnika krvnog suda.

Kako su krvni sudovi rastegljivi, sa povećanjem pritiska povećava se i promer što smanjuje otpor. Sa sniženjem pritiska, shodno ovom povećava se otpor u krvnim sudovima. Pritisak u sistemsnoj cirkulaciji od 130 mmHg počinje da se smanjuje ka periferiji zbog otpora i smanjenja promera krvnih sudova. Tako pri pritisku od 20 mmHg protok krvi prestaje, te se označava kao kritični pritisak zastoja krvi. Ova hemodinamska promena dešava se u arteriolama. Ona se objašnjava pomoću Laplaceovog zakona. Sila koja rasteže mišićna vlakna u zidu krvnog suda proporcionalna je promeru puta pritiska:

$$F=rp \quad (5)$$

F - sila, r - promer, p - pritisak

Sa padom pritiska niže i niže, nastaje vrednost pri kojoj pritisak sa padom pritiska niže i niže, nastaje vrednost pri kojoj pritisak ne može držati krvni sud otvorenim, te nastaje zastoj, što se označava kao kritični pritisak zatvaranja (zastoja). Prosečna vrednost kritičnog pritiska zatvaranja je 20 mmHg kada teče krv, a 5–10 mmHg kada teče samo plazma (slika 2). Simpatična inhibicija smanjuje kritični pritisak zatvaranja na 5 mmHg, a stimulacija povećava čak na 100 mmHg.



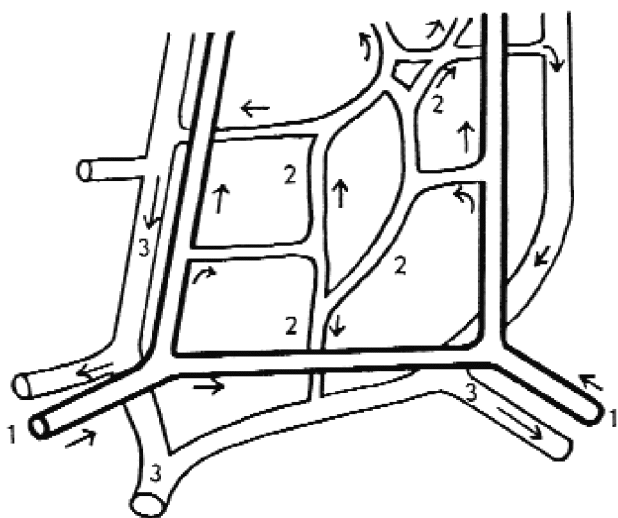
Slika 2. Hemodinamski odnos perfuzionog pritiska (P), površine (A), volumena (Vol) i brzine (V) u arteriolama, venulama i kapilarnoj mreži. Shematski prikaz dejstva mišićne pumpe na tok krvi u venama . R - resorpcioni i F - filtracioni pritisak

Postoje različite metode za merenje protoka krvi: mehaničke ili mehaničko električne (rotametar), elektromagnetne (flowmetar), ultrazvučne (Doppler index i Doppler aparati), elektrohemijske (transkutana oksimetrija), biomehaničke (kompjutersko–numeričke metode) i dr. U današnje vreme se koriste postupci numeričke simulacije strujanja krvi i deformisanja krvnih sudova, odnosno simulacije strujanja krvi i deformisanja krvnih sudova, odnosno kompjutersko modeliranje biomehaničkog odgovora krvnih sudova. Numerička simulacija ima prednost u odnosu na druge metode što se može ući u suštinu procesa, kvalitativno odrediti fizičke veličine, menjati i ponavljati parametre i izučavati efekte. Na ovaj način menjati i ponavljati parametre i izučavati efekte. Na ovaj način formira se mogućnosti numeričkog rešavanja problema vezanih za arteriosklerozu, njeno nastojanje, simulacija toka krvi kod morfoloških substrata (bifurkacije, stenoza, aneurizme). Takođe, može se sagledati i optimalno dizajniranje graftova kod pojedinih revaskularizacionih procedura.

Direktan uvid stanja i funkcije kardiovaskularnog sistema omogućen je, na živom čoveku, radiološkom metodom angiografijom. Prikazuju se njegovi pojedini delovi što omogućuje analizu morfološkog nalaza kao i funkcionalno stanje glavne i kolateralne cirkulacije. Svaki angiografski nalaz kolateralne cirkulacije je znak da negde postoji lezija primarnog magistralnog krvnog suda, uzrokovana stenozom ili okluzijom. Što su kolaterale šire i izvijuganije to je njihovo opterećenje već jer je stepen lezije veći i jači.

Hemodinamika okluzije arterija i kolateralnog krvotoka

Pod kolateralnim krvotokom podrazumeva se razvoj bočnog, alternativnog puta za protok krvi kod okluzije glavnog krvnog suda i omogućava uspostavljanje kolateralne cirkulacije. Kolateralni krvni sudovi mogu biti postojeći ili novoformirani. Postojeći su normalni prisutni krvni sudovi kao alternativa glavnoj arteriji. Kolateralna cirkulacija se odvija preko arterioarterijske anastomoza (slika br. 3).



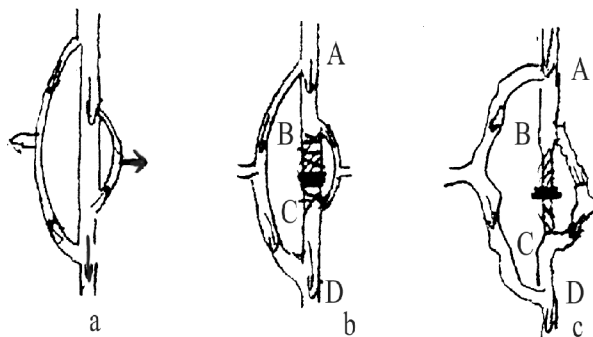
Slika 3. Shema mišićne kapilarne mreže sa anastomoza. 1) arteriole, 2) kapilari, 3) venule

Funkcionalno značenje suženja segmenta arterije sigurno je najbitniji problem u kardiovaskularnoj patologiji. Poznato je da suženje doводи do pada pritiska i protoka distalno od mesta na kome se nalazi. Zona preseka iza koje nastaje ovaj fenomen pada pritiska i protoka naziva se kritična stenozna. Različiti autori je različito tumače ovu definiciju važnog hemodinamskog pojma. Ipak, kritična stenozna predstavlja onaj stepen suženja krvnog suda iza koje svako dalje makar i minimalno suženje naglo doводи do pada pritiska i protoka krvi. Ovo se obično događa kada stenozna iznosi 80–90% preseka krvnog suda.

Kod postojanja multiplih stenozna hemodinamski je značajnija jače izražena stenozna bez obzira na proksimalni ili distalni smer toka krvi. Ako postoje dve jednake stenozne, odstranjenjem jedne od njih neće se bitno povećati protok. Kod postojanja različitih stenozna, mora se u cilju poboljšanja protoka uvek odstraniti jače izražena stenozna bez obzira na proksimalnu ili distalnu lokalizaciju. Ovu hemodinamsku činjenicu potvrđuje kliničko iskustvo gde sa odstranjenjem izolovane stenozne karlične arterije postiže se značajna regresija simptoma na periferiji.

Kada kritična stenozna postigne toliki stepen da naglo opada pritisak i prestaje protok kroz arteriju hemodinamski odnosi jednaki su okluziji krvnog suda. Veoma je važno razlikovati akutnu od hronično nastale okluzije jer različiti hemodinamski odnosi uzrokuju i različitu klini-

čku sliku. Hemodinamski odnosi koji diktiraju razvoj kolaterala kod akutnih i hroničnih okluzija su shematski prikazani (slika 4).



Slika 4. Shematski prikaz protoka kroz kolaterale kod okluzije krvnog suda

U normalnim uslovima (a) prikazan je protok krvi kroz glavnu arteriju i smer protoka kroz kraću i dužu kolateralnu granu arterije. Krv iz glavne arterije ulazi u sve kolateralne grane arterije. Kod akutne okluzije arterije (b) brzina protoka je smanjena u glavnoj arteriji između segmenta A i B kao i između C i D. Između segmenta B i C nema protoka. Brzina protoka se povećava u obe kolateralne grane između A i D odnosno B i C. Brzina protoka je veća u kraćoj kolateralnoj grani (između B i C) u odnosu na dužu (između A i D). Takođe promenjen je smer protoka u kolateralnim granama. U distalnim polovinama obe kolateralne grane smer protoka je obrnut u odnosu na normalne uslove. Distalno od okluzije dolazi do pada unutrašnjeg pritiska i ukupnog volumena krvi. U kraćoj kolateralnoj grani (B–C) protok je veći nego u dužoj (A–D). U daljoj fazi razvoja kolateralna cirkulacija se razvija u definitivnom obliku (c–na shemi) sa manjom ili većom izvijuganošću kolateralnih krvnih sudova.

Razvoj kolateralne cirkulacije se odvija u dve faze. Prva faza je faza funkcionalne dilatacije a druga, faza pravog anatomskog rasta. Prva faza može se uočiti odmah nakon akutnog začepljenja (okluzija) glavne arterije. Angiografski se ova faza manifestuje kao splet sitnih krvnih sudova. Sve okolne kolateralne grane menjaju smer protoka ka ishemičnom području i brzo dilatiraju. Druga faza je anatomski rast kolateralnih grana u dužini i širini. Ova faza traje 6–12 meseci. U početku je očuvan odnos između preseka

kolaterale i debljine njenog zida. Kako je brzina protoka najveća na izlazu kolaterale iz glavne arterije iznad okluzije, a turbulencija krvi najviše izražena na ulasku kolaterale u glavnu arteriju ispod okluzije, na tim mestima nastaju postepene morfološke promene. Rast kolaterala je sam po sebi ograničen proces. Proces se završava onda kada se uspostavi dinamička ravnoteža između protoka, dužine i širine kolateralnih krvnih sudova.

Optimalno razvijene kolaterale ne mogu nadohnaditi transport krvi u istoj meri kao kroz glavnu arteriju. Ukupan protok krvi kroz glavnu arteriju se nemože potpuno kompenzovati i ako je ukupni presek kolaterala jednak preseku glavne arterije. Hemodinamski kolateralna cirkulacija je najbolja ako je ukupan presek svih kolaterala što veći, zatim da je što manji broj kolaterala u tom ukupnom preseku i da je što kraći kolateralni put koji premošćuje okluziju arterija. Pored ovog, na razvoj kolateralne cirkulacije utiče lokalizacije okluzije na glavnoj arteriji, brzina njenog nastanka, dužina trajanja okluzije, veličina pada pritiska i anatomska mogućnost razvoja kolateralnih krvnih sudova.

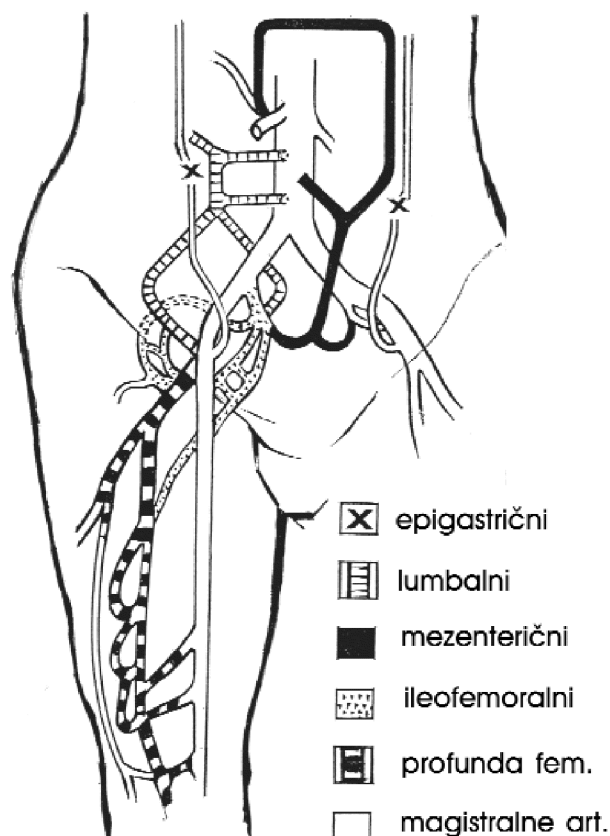
Kolateralna cirkulacija u aortoilijačnoj regiji

Postoji dinamičan odnos i široka komunikacija između arterija abdomena, karlice i donjih ekstremiteta koji se ostvaruju putem kolateralne cirkulacije koja zaobilazi prepreku na bilo kom mestu. Ovakav kapacitet kolateralne mreže objašnjava kompenzaciju okluzivnih promena na magistralnim arterijama sa nekad izraženom nesrazmerom između stepena okluzivne lezije i stepena perfuzije zahvaćene regije. Veoma često arteriografske promene u aortoilijačnoj regiji su po stepenu promena mnogo teže nego klinička slika i subjektivne tegobe bolesnika. Klinički i arteriografski nalazi kod hronične aterosklerotične okluzivne lezije arterija donjih ekstremiteta veoma često ukazuju da ne posioji mesto okluzije koje kolateralna cirkulacija ne može da kompenzuje sa manje ili više uspeha.

Anatomski, u aortoilijačnoj regiji u stvaranju kolateralne cirkulacije učestvuje veliki broj ar-

terija koje pripadaju abdominalnoj aorti, ilijačnim i femoralnim arterijama.

Putevi kolateralne cirkulacije kod aortoilijačne okluzije mogu biti (prema van Dongen 1957. i Caresano 1966.): Epigastrični sistem, Lumbalni sistem, Mezenterični sistem, Ileo-femoralni sistem (slika 5).



Slika 5. Varijacije kolateralne cirkulacije u aortoilijačnoj regiji Epigastrični, mezenterični, lumbalni, Ileo-femoralni, a. profunda femoris

Epigastrični sistem čine arterija epigastrika superior (grana arterije mamariae interne), arterija epigastrika inferior (grana arterije iliace eksternae) i arterija femoralis komunis.

Lumbalni sistem čine arterije lumbales (grane aorte abdominalis), arterija cirkumfleksa ili-um profunda (grana arterije ilijake eksternae), i arterija ilio lumbalis kao grana hipogastrične arterije.

Mezenterični sistem ima dva puta. Prvi, gornje mezenterični koga čine arterija mezenterika superior, arterija mezenterika inferior putem arterije kolike medije i arterije kolike sinistre u području leve fleksure kolona (Riolanova anatomozna). Drugi čine arterija hemoroidalis supe-

rior od arterije mezenterike inferior i grana arterije iliace interne (arterija hemoroidalis media i arterija hemoroidalis inferior).

Ileofemoralni sistem čine grane arterije iliace interne (arterija glutea superior, arterija glutea inferior i arterija obturatorija) sa granama arterije profunde femoris (arterija cirkumfleksa femoris lateralis i arterija cirkumfleksa femoris medialis).

Spermatične arterije mogu funkcionisati kao kolateralni put između aorte i grana hipogastrične arterije. Kod unilateralnih okluzija arterije iliace communis često se razvija transversalni kolateralni put između leve i desne hipogastrične arterije. Okluzivni proces koji zahvata bifurkaciju aorte i početak donje mezenterične arterije isključuje dva značajna puta aferentne i eferentne kolateralne cirkulacije. Zbog toga je izraženija vaskularna insuficijencija na distalnim vaskularnim nivoima. Razvoj pojedinih puteva kolateralne cirkulacije u aortoilijačnom segmentu je zavistan od lokacije okluzije, stepena okluzivnog procesa i prohodnosti hipogastrične arterije.

Kolateralna cirkulacija u femoropoplitealnoj regiji

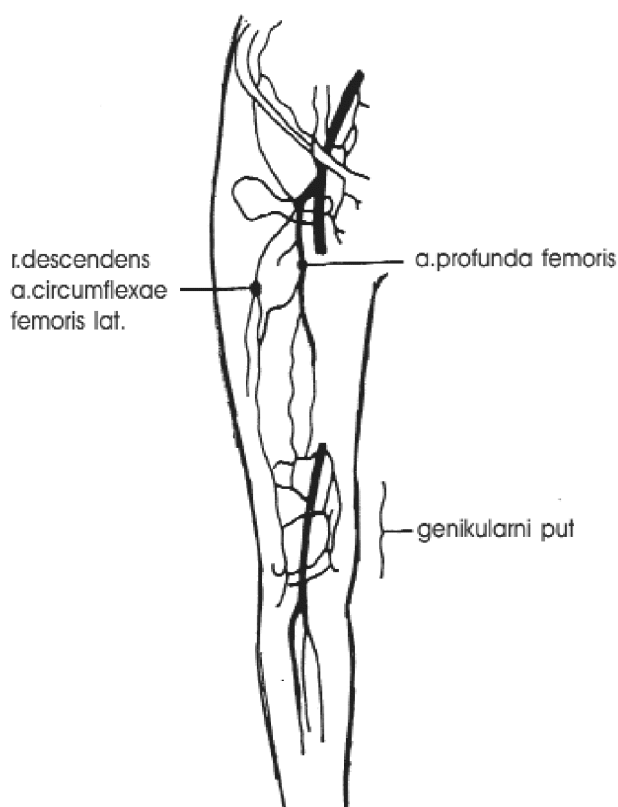
Povećana učestalost patoloških promena u femoropoplitealnoj regiji je uzrokovana morfološkim i hemodinamskim procesima, veoma značajnim u njihovom nastajanju. Tu spadaju fiziološki tesnaci u hiatus aductoriusu i gastrokne-mijalnom tunelu. Redo se javlja visoko grananje i abnormalni tok poplitealne arterije gde se posebno ističe entrapment sindrom. I na kraju je hemodinamski značajan turbulentni tok sa pojavom aneurizmi.

Patofiziološki je veoma značajno da je arterija profunda femoris sa njenim granama, primarna kolateralna zamena u kompenzaciji femoropoplitealne arterijske okluzije (profunda cirkulacija). U zavisnosti od stepena i težine razvoja okluzivnog procesa na jednom ili više mesta u femoropoplitealnoj regiji, formiraju se različiti tipovi kolateralne cirkulacije.

Haimovici i sar. (1961) kolateralne puteve u femoropoplitealnoj regiji dele u tri grupe:

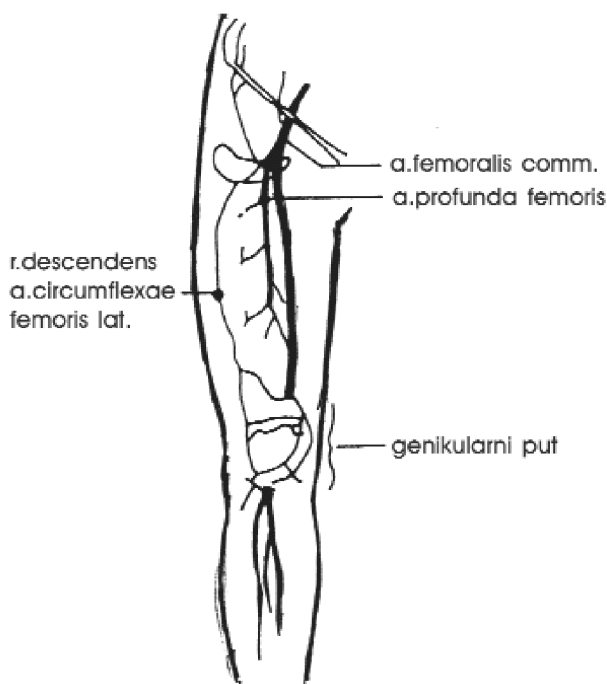
1. Profunda femoris – genikularni put,
2. Genikulo – tibijalni put, i
3. Profunda femoris – genikulo – tibijalni put.

Profunda femoris – genikularni put (slika 6) se razvija kod femoralnog tipa okluzije sa dovođnim granama od arterije profunde femoris i novoulazne eferentne grane, arterije genus superior medialis i lateralis od poplitealne arterije. Grane arterije profunde femoris su znatno slabije razvijene kod okluzije u aduktornom kanalu, a znatno jače kod okluzije proksimalog dela ili cele arterije femoralis superiitialis. Dominantna grana ovog kolateralnog puta je ramus descendens arterije cirkumflekse lateralis.



Slika 6. Kolateralni krvotok u femoropoplitealnoj regiji

Genikulo – tibijalni put (slika 7) razvija se kod poplitealnog tipa okluzije. Osnovne grane ovog kolateralnog puta su: arterija genus descendens, ramus descendens a. cirkumflekse femoris lateralis i III i IV perforatna grana od a. profunde femoris, dok su eferentne novoulazne grane rekurentne arterije od arterije tibialis anterior. Od ovih grana najjača dovodna grana je arterija genus descendens.

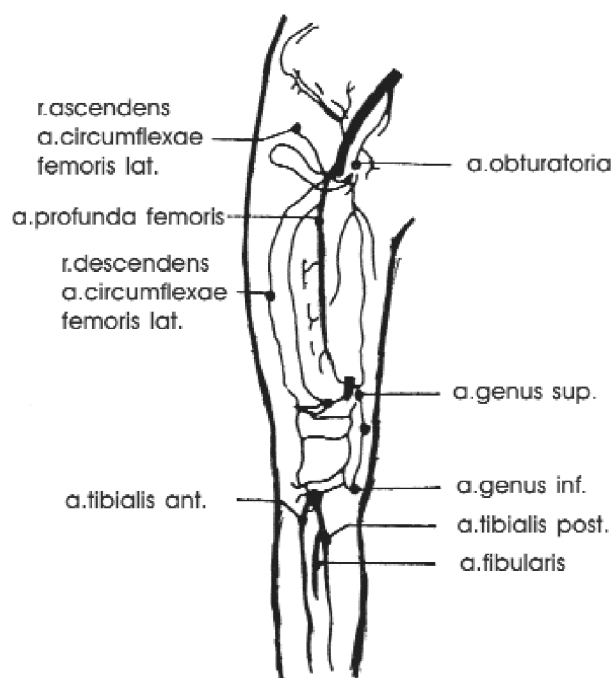


Slika 7. Kolateralni krvotok u femoropoplitealnoj regiji: Genikulo-tibijalni put

Profunda – genikulo – tibijalni put (slika 8) se razvija kod femoropoplitealnog tipa okluzije kojim se uspostavlja komunikacija između arterije femoralis komunis i tibijalnih arterija. Osnovne kolateralne grane kao dovodne su iz sistema arterije profunde femoris i eferentne novoulazne grane su rekurentne grane arterije tibialis anterior i muskularne grane od arterije tibialis posterior. U ovom tipu femoropoplitealne okluzije, pored ovih grana kolateralnog krvotoka, imaju grane koje sačinjavaju rete articulare genus.

Funkcionalna očuvanost kolateralnih grana kod okluzije u femoropoplitealnoj regiji objašnjava patofiziološke i fiziološke promene u pojedinim stadijumima arterijske insuficijencije. Tako, u drugom stadijumu, dužina klaudikacione distance odnosno stepen mišićnog rada zavisi od kapaciteta i funkcionalne sposobnosti kolateralne cirkulacije. Utvrđeno je povećanje morfološkog i funkcionalnog kapaciteta kolateralne cirkulacije za vreme mišićne aktivnosti. Ovde se ističe da je konstatovan povoljan efekat vežbi na povećanje i razvoj kapaciteta kolateralne cirkulacije, što i opravdava upotrebu vežbi u terapiji (Strandness 1969). U četvrtom stadijumu arterijske insuficijencije ove regije, kolateralni put je insuficijentan zbog neučestvovanja ramus des-

cendens a. circumflexae lateralis kod profundo – genikularnog tipa, zatim arterija genus descendens kod genikulo – tibijalnog puta. Zbog toga je u ovom stadijumu broj i promer dovodnih arterija srednje zone signifikantno manji od ostalih. Kvalitet osnovnih komponenti kolateralnog krvotoka signifikantno utiče na stepen razvoja arterijske insuficijencije (Šišić 1978.).



Slika 8. Kolateralni krvotok u femoropoplitealnoj regiji: Profundo-genikulo-tibijalni put

Klinički značaj kolateralnog krvotoka

Postojanje, razvoj ili formiranje kolateralnog krvotoka ima veliki klinički značaj u formiranju kliničke slike i stadijuma okluzivne arterijske bolesti i primeni odgovarajućeg lečenja: operativnog tretmana, medikamentne terapije (vazodilatatori) kao i primenu ostalih metoda, kao što je hiperbarična oksigenacija, fizikalna rehabilitacija i dr. Uspeh svih primenjenih metoda ja zavistan od mogućnosti i stepena razvoja kolateralne cirkulacije.

Primene operativnih tretmana ima za cilj da uspostave ili poboljšaju kolateralnu cirkulaciju kod okluzija krvnih sudova. Operativne metode koje se primenjuju mogu biti:

- direktni hirurški zahvati na glavnim arterijama,

- primena bypass procedura i trombendarterektomija (TEA),
- simpatektomija.

Metoda direktnog hirurškog zahvata na arterijama kod arterijske insuficijencije donjeg ekstremiteta je plastika arterije profunde femoris. Ona može biti u jednostavnom ili proširenom obliku uz postavljene indikacije za njihovu primenu. U zavisnosti od stadijuma bolesti, lokalnog kliničkog nalaza za njihovu primenu. U zavisnosti od stadijuma bolesti, lokalnog kliničkog nalaza angiografije, Dopplersonografije i dr, primena ove revaskularizacione procedure može biti samostalna ili u kombinaciji sa drugim primenjenim metodama. Primena TEA i bypass procedura takođe može biti samostalna ili ????? što je zavisno od napred navedenih faktora.

Primena simpatektomije kao operative procedure se zasniva na dejstvu na kolateralni krvotok u cilju poboljšanja cirkulacije na ekstremitetima. Njena primena je zavisna od vrste arterijske okluzivne bolesti, kliničkog stadijuma i primene ostalih revaskularizacionih procedura. Simpatektomijom nastaju hemodinamske promene zbog prekida delovanja vazokonstriktornih mehanizama na krvne sudove, te nastaje vazodilatacija, smanjenje perifernog otpora i porast krvnog protoka. Ona može imati i nepoželjne efekte kao što je formiranje „steal fenomena“ odnosno širi bazen krvnih sudova zdravog područja i dovodi do skretanja protoka krvi u tom području. Postoje različita mišljenja o vrednosti primene simpatektomije bazirana na različitim rezultatima, tako da je danas njena primena selektivna prema datim indikacijama, ili kao dopunska metoda primenjenih revaskularizacionih procedura.

U kliničkoj praksi navedeni faktori su pokazali svoju značajnost u razvoju kolateralne cirkulacije. Okluzija arterije femoralis superficialis je mnogo povoljnija za zahvaćeni ekstremitet od okluzije poplitealne arterije. Kod postepenog začepjenja glavne arterije razvijaju se kolaterale koje su funkcionalnije od onih što nastaju pri akutnom začepjenju. Pad pritiska deluje kao podsticaj razvoju i rastu kolateralna i određuje volumni protok krvi. Doba života, stepen razvoja

ateroskleroze, kao i postojanje drugih bolesti utiču na stvaranje i razvoj kolateralnog krvotoka.

Kada se hirurškim putem odstrani uzrok koji je doveo do stvaranja kolateralala nastaje njihova postepena involucija sa preuzimanjem ranijih funkcija. Ova anatomska involucija traje duže vremena.

Hemodinamski odnosi su sasvim drugačiji od operativnih zahvata kojima nije cilj odstranjenje ili premsćenje okludirane arterije, već poboljšanje protoka kroz kolaterale. Kod ovakvih palijativnih zahvata mora se voditi računa o hemodinamici zbog mogućnosti nastajanja nepoželjnog efekta, fenomena krađe krvi (steal phenomenon) iz ishemičnog tkiva u tkivo koje je relativno dobro opskrbljeno.

Ove hemodinamske promene su veoma značajne u primeni ekstraanatomskih premošćenja kao alternativa direktnim arterijskim rekonstrukcijama u aortoilijačnoj okluzivnoj bolesti. Kod primenjenog aksilo-femoralnog bypass-a moguća je pojava krađe krvi ako postoji lezija (stenozna, okluzivna) na arteriji subklaviji proksimalno od mesta anastomoze. Takođe krađa krvi se može javiti i kod femoro-femoralnog bypass-a ako postoji lezija na donornoj arteriji. Ovi operativni zahvati imaju svoje hemodinamsko opravdanje jedino ako su donorne arterije bez ikakvih smetnji u protoku krvi (Sumner i Strandness 1972, Delin i Swedenberg 1977). Kod okluzivnih bolesti arterija u femoropoplitealnoj regiji značajna je revaskularizacija sa arterijom profunda femoris. Hemodinamske promene su veoma dobre kod uradenih angioplastičnih procedura. Bernhard i saradnici (1976) su dokazali elektromagnetnom flowmetrijom da je protok krvi kroz arteriju profunda femoris nakon angioplastike kod okluzije površne femoralne arterije, jednak protoku kroz arteriju ilijaku uz prohodne obe femoralne arterije. Protok je dvostruko veći od protoka kroz femoropoplitealni bypass.

Sa kliničkog aspekta veoma su važne patofiziološke promene nakon primene operativno – rekonstruktivnih i drugih procedura, u ishemičnom području. Nakon uspostavljanja protoka u magistralnim arterijama, smanjuje se pritisak i protok u kolateralama, nestaje gradijent pritiska.

Sa gubljenjem ishemije prestaje potreba za povećanom ulogom kolaterala što dovodi do njihove regresije (Vanttinen 1975). Takođe se ističe značaj kolateralne cirkulacije u slučaju okluzije rekonstruisanog dela. Okluzija rekonstrukcije je veoma često iznenadna te i nema vremena za razvoj kolateralnog krvotoka zbog njegove regresije ("atrofije"). Zbog ovoga, u određenim slučajevima pored dezobstrukcije, preporučuju se metode rekonstrukcije prirodnog kolateralnog krvotoka (profundoplastika, simpatektomija, i dr.).

Literatura

1. Strandness D. E. Collateral circulation in clinical surgery. Philadelphia, London: W. B. Saunders company; 1969.
2. Šišić F. Značaj kolateralne cirkulacije u proceni indikacije za rekonstruktivnu intervenciju u II stadijumu arterijske insuficijencije aterosklerotične etiologije femoropitealne okalizacije. Disertacioni rad. Sarajevo. 1978.
3. Mannick JA, Jackson BT. Hemodynamic of arterial surgery in atherosclerotic limbs. *Surgery* 1966; 59:713.
4. May AG, De Weese JA, Rob CG. Haemodynamics Effects of arterial Senosis. *Surgery* 1966; 53:513.
5. Kappert A. Lehrbuch und Atlas der Angiologie. Bern-Stuttgart-Toronto: Verlag Hans Huber; 1984
6. Martin P, Krevwick S, Stephanson C. On the surgery on the profunda femoris artery. *Brit J Surg.* 1977; 64:365.
7. Berardi RS, Siroospour D. Lumbar sympathectomy in the Treatment of Paripheral Vasular Occlusive Disease. *Am j Surg* 1975; 130:3.
8. Lustić V. i sar. Angiologija. Zagreb: Jumena:1979.
9. Guyton AC. Peripheral circulation. *Ann Rev Physiol* 1959; 21:239.
10. Davies AH, Magre TR, Baird RN, Horrocks M. Intraoperative messurement of vascular graftresistence as predictor of early outcome.
11. Kojić M, Filipović N. Kompjutersko modeliranje biomehaničkog odgovora krvnih sudova. *Liceum* 2001; p. 14-30.
12. Novaković B. Vaskularna Dopler ultrasonografija. Kragujevac: Prizma; 1999.
13. Brewster DC. Clinical and anatomical considerations for surgery in aortoiliac disease and results of surgical treatment. *Circulation* 1991; 83: I 42-52.
14. TransAtlantic Inter-Skociety Consensus (TASC). Management of Peripheral Arterial Disease (PAD). *J Vasc Surg* 2000; 1:31-2.
15. Von Dongen RJAM. Aortographic study of the collateral circulation in cases of occlusion of the aorta and of the pervic arteries. *kArch Chir Nederl* 1957; 9:203.
16. Caresano A. The collateral circulation ih chronic occlusion of the abdominal aorta and of iks terminal branches (anatomoradiological discussion). *J. Cardiovasc Surg* 1966; 7:297.
17. Vollmar J. Aortocclusive Disease. In: Volmar J, editors. *Reconstructive Surgery of the Arteries*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag; 1980. p. 227-259.
18. Haimovici H, Shariro J, Jacobson H. Serial femoral arteriography in occlusive disease. *Am J Roentgen* 1965; 94:145.
19. Cekić Đ. Komparativna studija pojedinih revascularizacionih i amputacionih metoda u lečenju hronične arterijske insuficijencije aortoilijačne i femoroplitealne regije u određenoj populaciji. (magistarski rad). Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2000.

IZ DRUGIH ČASOPISA

Originalni naučni rad

UDK 616-8-009

Medicus 2002 3 (2) 7-11

**NEUROLOŠKI PRISTUP KALLMANNOVOM SINDROMU-
KLINIČKA STUDIJA 31 SLUČAJA****Nebojša J. Jović¹, Milka Drezgić²**¹Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd;²Institut za endokrinologiju, metaboličke poremećaje i dijabetes, Klinički Centar Srbije, Beograd**SAŽETAK**

Kallmannov sindrom (KS) je poremećaj neuronske migracije. Karakteriše se anosmijom i ripogonadotropnim hipogonadizmom koji imaju zajedničko embriopatsko poreklo. Delecija KAL-genskog lokusa na Xp22.3 je odgovorna za X-vezani oblik KS. Kallmannov sindrom je posledica poremećenog razvoja rinencefalona i hipotalamunskih struktura u kojima se produkuju GnRH. Ispitana je grupa od 31 bolesnika sa KS, starosti od 16 do 37 (prosečno 23.2) godina oba pola (24 muškarca i 7 žena), srednjeg edukacijskog nivoa od 9,4 godina. Analizovani su neurološki poremećaji u ispitanika. Modifikovani Minheski test olfakcije je primenjen u proceni olfaktivnih modaliteta. Olfaktivne funkcije su bile poremećene u svih bolesnika. Bilateralna ili unilateralna anosmija je dijagnostikovana u 22 (71,0%), dok je bilateralna hiposmija otkrivena u ostalih 9 bolesnika sa KS. Ahromatopsija je zapažena u 6 (19,4%) a bilateralna sensorineuralna hipakuzija je otkrivena audiometrijom u 6,4% bolesnika. Zaključeno je da podgrupa od 14 (45,2%) bolesnika funkcioniše na nivou granične inteligencije ili lake umne zaostalosti (IQ_t=71,3, u rasponu od 62 do 76). Devetoro pacijenata su obuhvaćeni specijalnim školovanjem. Međutim, više od polovine ispitanika (54,5%), normalne inteligencije, sa prosečnim IQ_t=94,3, (u rasponu od 87 do 109) postigli su srednji edukacijski nivo od 12,7 godina. Kongenitalni nevoljni pokreti kao u „ogledalu“ su zapaženi u 11 od 24 (45,8%) desnorukih muškaraca sa KS. MR mozga je pokazala poremećaj razvoja rinencefalona u 11 od 14 bolesnika, koji se karakterisao nepostojanjem ili hipoplazijom olfaktivnih bulbosa, puteva i/ili olfaktivnih sulkusa. Procena olfaktivnih funkcija je potrebna u svih bolesnika sa hipogonadizmom, kraniofacijalnim dismorfizmom i kongenitalnim pokretima kao „u ogledalu“. Uspeh hormonskog lečenja je dobno zavisno, pa je rano postavljanje dijagnoze od posebne važnosti. Ključne reči: Kallmannov sindrom, anosmija, ahromatopsija, pokreti kao „u ogledalu“, poremećaj razvoja rinencefalona. Skraćenice: CT - kompjuterizovana tomografija, FSH - folikulo-stimulišući hormon, GnRH - gonadorelin, hCG - humani horionski gonadotropin, hMG - humani menopauzni gonadotropin, KS - Kallmannov sindrom, LH-luteinizujući hormon, MRI - magnetska resonancija, xKS- za X-vezan Kallmannov sindrom

SUMMARY

Kallmann's syndrome is a neuronal migration defect for which the X-linked KAL-gene has been cloned. It is characterized by congenital anosmia and hypogonadotropic hypogonadism sharing a common embryologic pathophysiology. The clinical characteristics are secondary to defective development of the rhinencephalon and the production site of GnRH in the hypothalamus. A group of 31 patients with KS, aged from 16 to 37 years (mean 23.2) of both sexes (24 male, 7 female) with median educational level of 9.4 years, was investigated for neurological disorders. Olfactory performance was assessed by the modified Munich Olfaction test. Olfactory functioning was impaired in all patients. Bilateral or unilateral anosmia was detected in 22 (71.0%), till bilateral hyposmia was found in the remaining 9 KS patients. Achromatopsia was diagnosed in 6(19.4%) whereas, bilateral sensorineural hypacusia was revealed by audiometry in two (6,4%) patients. Borderline intelligence and mild mental retardation (IQ_t=71.3, range 62-76) were noted in 14 (45.2%) patients, including 9 who needed some special education. Normal intelligence was found however, in more than half (54,8%) of patients, with mean IQ_t=94,3, (range 87-109) and with mean educational level of 12.7 years. Congenital mirror movements were observed in 11 of 24 male (45.8%), right-handed patients. MRI of the brain showed the defective rhinencephalic development in 11 of 14 patients. It was expressed by the absence/hypoplasia of the olfactory bulbs/tracts and/or of the olfactory sulci. Olfactometry is recommended in all patients with hypogonadism, cranial-facial dysmorphic features and congenital mirror movements. An early diagnosis of KS is very important because the therapeutic success is age-dependent. Key words: Kallmann's syndrome, anosmia, achromatopsia, mirror movements, rhinencephalic malformations. Abbreviations: CT - computerized tomography, FSH - follicle stimulating hormone, GnRH - gonadotropin releasing hormone, hCG - Human chorionic gonadotropin, hMG - human menopausal gonadotropin, KS - Kallmann's syndrome, LH-luteinizing hormone, MRI - magnetic resonance imaging, xKS- X-linked Kallmann's syndrome

SMERNICE ZA PRAKTIČAN RAD LEKARA**TERAPIJA BRONHIJALNE ASTME
U OPŠTOJ PRAKSI****Dijagnoza astme**

B	Da bi se postavila definitivna dijagnoza astme potrebno je izmeriti maksimalnu brzinu protoka vazduha u ekspirijum (MBPVE – maksimalna brzina protoka vazduha u ekspirijumu); merenje je potrebno da bi se pokazala promenljivost, reverzibilnost ili odgovor na lečenje.
----------	---

* Dijagnoza astme se potvrđuje ako dođe do poboljšanja MBPVE bar oko 20% posle terapije ili ako se MBPVE pogorša bar za 20% posle napora.

B	Treba oprezno interpretirati rezultate merenja MBPVE i uzeti u obzir i druge kliničke nalaze.
C	MBPVE se određuje na osnovu samo jednog inspirijuma i ekspirijuma

Lečenje astme**Lečenje astmatičnog napada**

A	Inhalacija visoke doze β_2 agonista
A	Oralni steroidi
A	Kiseonik (ako je moguće)

* Pratiti odgovor na lečenje

A	Ako posle 30 minuta nastane malo poboljšanje ili nema poboljšanja primeniti nebulizator i hospitalizovati bolesnika bilo direktno, bilo preko službe hitne pomoći.
C	Pri otpustu ponovo proceniti stanje bolesnika i korigovati plan kućnog lečenja.

Lečenje posle napada

A	Kod bolesnika kojima je potrebno da uzimaju lek češće nego jednom dnevno trebalo bi sprovesti redovnu preventivnu terapiju.
A	Za primenu visokih doza steroida iz pumpe treba koristiti pejsere velike zapremine.

Edukacija bolesnika

C	Bolesnika postupno i adekvatno informisati kako bi razumeo prirodu bolesti.
A	Astmatičari treba da poseduju lični edukacioni materijal i plan kućnog lečenja koji izrađuje lekar.

**Organizacija lečenja astmatičara
u opštoj praksi**

C	Lekar opšte prakse treba da vodi registar bolesnika sa astmom.
C	Treba odrediti lekara koji će organizovati brigu o astmatičarima i biti nadređen sestrama koje sprovode negu.
C	Medicinske sestre treba da sprovode negu astmatičara samo u stepenu za koji su obučene.
C	Svi lekari opšte prakse su dužni da brzo ukažu pomoć bolesnicima u astmatičnom napadu.
C	Neophodna je periodična kontrola kvaliteta pomoći koja se pruža astmatičarima, kao i analiza ishoda lečenja.

**PRVA POMOĆ KOD NAPADA
BRONHIJALNE ASTME****Blag napad**

MBPVE > 75% predviđene ili najveće vrednosti

A	Inhalacija β_2 agoniste
B	Povećanje doze ili započinjanje inhalacije steroida
B	Razmotri oralnu primenu prednizolona
B	Proveriti da li bolesnik pravilno inhalira lek
C	Pratiti stanje bolesnika narednih 30 minuta
C	Ako nastane poboljšanje pusti bolesnika kući i posavetovati ga da se javi lekaru opšte prakse tokom naredna 72 h

Umereno težak napad

MBPVE 50-75% predviđene ili najveće vrednosti

A	β ₂ agonist preko spejsera i maske ili nebulizatora
A	Prednizon oralno
B	Povećanje doze ili započinjanje inhalacije steroidina
B	Proveriti da li bolesnik pravilno inhalira lek
C	Pratiti stanje bolesnika narednik 30 minuta
C	U slučaju pogoršanja ili ako nema poboljšanja uputiti ugroženog u bolnicu

Težak napad

MBPVE 33-50% predviđene ili najveće vrednosti

<ul style="list-style-type: none"> * Bolesnik ne može da izgovori rečenicu u jednom dahu (odrasli) * Bolesnik ne može da govori ili jede zbog gubitka daha (deca) * Puls >100 (odrasli) ili > 120 (deca) * Broj respiracija >25 min (odrasli) ili >40 min (deca) 	
A	Hitno kontaktirati (lekara opšte prakse, hitnu pomoć ili odvesti bolesnika u bolnicu)
* U međuvremenu 10 udaha bronhodilatatora tokom 10 minuta, prednizon per os ako ga bolesnik ima ili ako je lekar prisutan	
A	Primeniti β ₂ agonist pomoću nebulizatora
A	Primeniti visok protok kiseonika preko maske tako da njegova koncentracija u udahnutom vazduhu bude >60%
A	Dati prednizon oralno ili hidrokortizon i. v.
A	Ako je odgovor na lečenje slab, razmotriti primenu ipratropijum bromida pomoću nebulizatora
C	Razmotriti primenu aminofilina i.v.
C	Pratiti bolesnika i uputiti ga u bolnicu

Napad koji ugrožava život

MBPVE <33% predviđene ili najveće vrednosti (ili je nemerljiv)

<p>Postoji neki od navedenih znakova:</p> <ul style="list-style-type: none"> * "nečujna pluća" * cijanoza * slabi pokreti grudnog koša * bradikardija * hipotenzija * iscrpljenost * kontuzija * koma 	
A	Hitno kontaktirati (lekara opšte prakse, hitnu pomoć ili odvesti bolesnika u bolnicu)
* U međuvremenu 10 udaha bronhodilatatora tokom 10 minuta, prednizon per os ako ga bolesnik ima ili ako je lekar prisutan	
A	Dati maksimalnu koncentraciju kiseonika preko maske sa rezervoarom
A	Primeniti β ₂ agonist i ipratropijum bromid pomoću nebulizatora
A	Hidrokortizon i.v.
B	Razmotriti parenteralnu primenu β ₂ agonist
* Intravenska infuzija aminofilina	
C	Razmotriti mogućnost intubacije
C	Uputiti bolesnika na odeljenje intenzivne nege

BOLNIČKO LEČENJE NAPADA BRONHIJALNE ASTME

Početna procena	
1. Klinički:	
* Frekvencija rada srca i disanja	
* Odrasli – sposobnost da govore	
* Deca – sposobnost da govore i plaču	
2. Maksimalna brzina protoka vazduha	
3. Rakzmena glasova:	
* Odrasli – izmeriti gasove u krvi	
* Deca – izmeriti saturaciju hemoglobina, sem ako je napad težak	

Janković S. i sar. Smernice za praktičan rad lekara koje izdaje Škotska međufakultetska mreža eksperata. Vršac: Hemofarm, 2002.

A	Početno lečenje
	* Dati kiseonik dok se ne postigne saturacija >95%
	* Visoka doza bronhodilatatora u kiseoniku koji se udiše
	* Visoka doza kortikosteroida u roku od jednog časa (obično je moguća oralna primena)

B	Pratiti odgovor na terapiju:
	* Klinički: frekvencija rada srca i disanja
	* Izmeriti saturaciju hemoglobina kiseonikom, a i parcijalne pritiske gasova u krvi ako se stanje pogoršava
	* Izmeriti maksimalnu brzinu protoka

B	Slab odgovor na terapiju:
	* Iscrpljenost, pospanost
	* Porast arterijskog Pa CO ₂
	* Ne može se održati Pa O ₂ >8kPa

Dobar odgovor na terapiju**Počni da planiraš otpust**

A	1. Obrazovanje bolesnika
	* Uzrok napada
	* Ponovo objasniti tehniku upotrebe pumpe
	* Dajte bolesniku plan samolečenja u pisanoj formi

C	2. Terapija na otpustu
	* Prilagodi terapiju bronhodilatatorom
	* Planirajte smanjenje ili prestanak oralne terapije kortikosteroidima
	* Ponovo razmotri lekove koje bolesnik koristi profilaktički i povećaj njihovu dozu ako treba

C	3. Poslati otpusnu listu lekaru opšte prakse koji je nadležan za bolesnika u roku od dva dana
	* Zakažite ponovni pregled u bolnici u toku sledeće 2–4 nedelje.

OZNAKE STEPENA DOKAZANOSTI STAVOVA:

- A** Najveći
B Veći
C Manji

TRETMAN NEIZRASLIH I LOŠE POSTAVLJENIH UMNJAKA

Vađenje neizraslih i loše opostavljenih umnjaka se ne preporučuje:

B	Kod osoba kod kojih postoji mogućnost da umnjaci ipak izrastu i postanu funkcionalni.
C	Kada zbog drugih bolesti vađenje umnjaka nosi rizik po opšte zdravlje ili kad rizik prevazilazi korist.
B	Kod osoba sa duboko postavljenim umnjacima koje nemaju nikakvu lokalnu ili sistemsku patologiju.
C	Kada je rizik od hirurških komplikacija isviše visok, ili postoji opasnost od frakture atrofične mandibule.
C	Ako se vrši otklanjanje jednog umnjaka pod lokalnom anestezijom ne treba preduzimati istovremeno vađenje asimptomatskih umnjaka sa druge strane.

Vađenje neizraslih i loše postavljenih umnjaka se preporučuje:

C	Kod osoba koje su imale ili imaju značajnu infekciju vezanu za neizrastao ili loše postavljen umnjak.
C	Kod osoba sa faktorima rizika čije zanimanje ili način života onemogućavaju redovno posećivanje stomatologa.
C	Kod osoba sa nekim oboljenjem kod kojih rizik koji nosi neizvađen umnjak prevazilazi moguće komplikacije pri njegovom otklanjanju (npr. pre radioterapije ili operacije na srcu).
C	Kod osoba koje žele da budu podvrgnute proceduri transplantacije zuba, ortognatskoj hirurgiji ili drugim značajnim lokalnim hirurškim intervencijama.
C	Kada treba primeniti opšti anestetik za otklanjanje bar jednog umnjaka treba istovremeno otkloniti ostale neizrasle ili loše postavljene umnjake pod uslovom da rizik od zaostajanja umnjaka i još jedne opšte anestezije prevazilazi rizik vezan za njihovo vađenje.

Apsolutne indikacije za vađenje:

C	Jedna ili više epizoda infekcije kao što je perikoronitis, celulitis, stvarane apcesa ili promene na pulpi odnosno periapikalno koje se ne mogu izlečiti.
B	Karijes na umnjaku koji se ne može uspešno izlečiti ili karijes na susednom kutnjaku koji se ne može lečiti bez prethodnog vađenja umnjaka.
B	Periodontalna bolest usled položaja umnjaka i njegove bliskosti sa susednim kutnjakom.
B	Stvaranje ciste ili nekih sličnih promena od umnjaka.
C	Slučajevi spoljašnje resorpcije umnjaka ili susednog kutnjaka izazvane umnjakom.

Relativne indikacije za vađenje:

C	Zbog autogene transplantacije umnjaka na mesto prvog kutnjaka.
C	Prelom donje vilice u oblasti umnjaka ili ako je zub uključen u resekciju tumora.
C	Neizrastao umnjak u atrofičnoj donjoj vilici.
C	Profilaktičko vađenje delimično izraslog umnjaka ili umnjaka koji će verovatno uskoro izbiti može biti opravdano kod nekih specifičnih medicinskih stanja.
C	Delimično izrastao ili neizrastao umnjak blizu alveolarne površine a pre konstrukcije proteze ili blizu planiranog implantata.

Klinička procena:

	Klinički proceniti stanje umnjaka i isključiti druge uzroke simptoma.
B	Rutinski rendgenski pregled neizraslih umnjaka se NE preporučuje.
	Rendgenski pregled je neophodan pre operacije, ali nije potreban prilikom početnog ispitivanja.

Klinički proceniti

- da li umnjak namerava da izbije
 - prisustvo lokalne infekcije
 - karijes ili resorpciju umnjaka ili susednog zuba
 - stanje periodontalnog tkiva
 - položaj i odnos umnjaka sa donjim dentalnim kanalom
 - okluziju
 - funkciju temporomandibularnog zgloba
 - regionalne limfne čvorove
- Svako udruženo oboljenje treba zabeležiti.

Radiološki proceniti

- položaj umnjaka i pristup istom
- veličinu i stanje krunice
- broj korenova i njihovu morfologiju
- nivo alveolarne kosti, uključujući dubinu i gustinu
- folikularnu širinu
- status periodontalnog tkiva i susednih zuba
- odnos gornjih umnjaka prema maksilarnom sinusu i donjih umnjaka prema donjem dentalnom kanalu.

B

* skretanje donjeg dentalnog kanala,
* zatamnjenje korena kada se ukršta kanal,
* ili prekid belih linija kanala
su udruženi sa značajnim povećanjem rizika od povrede nerva tokom vađenja umnjaka. Operaciju treba pažljivo izvoditi a odluku o tretmanu treba obazrivo doneti. Bolesnika treba detaljno obavestiti o riziku.

B**Lečenje:**

U toku operacije treba izvaditi ceo zub i dobro očistiti ranu. Svaki sumnjivi patološki materijal treba poslati na pregled.

B

Preoperativno ordinirati i kortikosteroide ako postoji rizik od značajnog otoka posle operacije.

B

Primeniti antibiotike ako postoje znaci sistemske infekcije (pireksija, regionalna limfadenopatija).

Primeniti antibiotike kod teških slučajeva sa akutnom infekcijom u momentu operacije, sa značajnim otklanjanjem kosti ili kod dugotrajnih operacija.

Ozbiljne komplikacije vađenja

Fraktura donje ili gornje vilice: zbrinuti frakturu za vrata operacije ili odmah poslati pacijenta maksilofacijalnom hirurgu.
Komunikacija između usne duplje i maksilarnog sinusa: zatvoriti komunikaciju za vreme operacije obično bukalnim klizajućim režnjem. Dati antibiotike i upozoriti bolesnika da ne izduvava nos.
Oplomljen instrument: otkloniti delove za vreme operacije. Ako se delovi ne mogu naći, obavestiti bolesnika i zabeležiti u istoriji bolesti.
Oštećenje nerva: kod potpunog presecanja lingvalnog ili donjeg alveolarnog nerva odmah pozvati iskusnog hirurga radi ušivanja istog. Kod delimičnog oštećenja nerva, uraditi pažljivo debridman i obezbediti kontakt krajeva.

Česte komplikacije*Krvarenje:*

Zaustaviti krvarenje za vreme operacije. Krvarenje iz mekog tkiva može zahtevati hemostatska sredstva, bipolarnu dijatermiju i/ili suturu.

Hematom:

Bolesnicima treba oblasniti da je stvaranje hematoma uobičajeno i da će se isti povući za 2 nedelje.

Pomeranje ostalih zuba:

Pre nego što se umnjak izvadi treba postaviti odgovarajuće instrumente kako bi se sprečilo pomeranje ostalih zuba. Vratiti svaki pomereni zub na njegovo mesto tokom operacije ako je moguće ili bolesnika odmah poslati u specijalizovani centar.

Dehiscencija rane:

Ako nema ni bola ni infekcije savetovati bolesnika da nastavi toaletu rane (npr. ispiranje usta slanom vodom, ispiranje špricom).

Oštećenje susednih zuba:

Obavestiti bolesnika za vreme operacije ili kada se probudi iz analgezije. Zabeležiti to u istoriji bolesti i zakazati popravku.
Bolesnik treba da dođe na kontrolni pregled:

- kada je ušivanje vršeno neresorptivnim materijalom
- ako se pojave komplikacije
- na zahtev bolesnika ili hirurga.

KONGRESI, SIMPOZIJUMI, OBAVEŠTENJA**XXXV POSLEDIPLOMSKI TEČAJ
AKTUELNI PROBLEMI U
PEDIJATRIJI 2003.**

Beograd, 24–28. februara i 3–7. marta 2003.

U organizaciji instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ organizovao je XXXV Poslediplomski tečaj aktuelni problemi u pedijatriji 2003. godine

Smernice globalne inicijative za dijagnozu i lečenje dečije astme

Teme:

1. Uzroci i posledice disanja na usta u detinjstvu
2. Hepatitis C
3. Periodični febrilni sindromi
4. Diferencijalna dijagnoza uvećanih limfnih čvorova
5. Keratokunktivitis – novine u terapiji
6. Torzioni poremešaji donjih ekstremiteta
7. Valgus i varus deformiteti kolena
8. Simpozijum: Ketogena dijeta, terapija rezistentne epilepsije
9. Indikacije za ketogenu dijetu
10. Značaj ketogene dijetu, potrebe i mogućnosti za osnivanje centra za praćenje dece na ketogenog dijetu
11. Principi sprovođenja i iskustva u primeni ketogene dijetu
12. Komplikacije ketogene dijetu
13. Nefrolitijaza kao komplikacija ketogene dijetu
14. Ginekomastija
15. Karakteristike prolaktinoma kod dece i adolescenata
16. Anomalije spoljašnjih genitalija
17. Kožne vaskularne anomalije savremena klasifikacija – dijagnostika i lečenje
18. Zbrinjavanje ujednih rana
19. Priprema, anamnezija i sedacija za dijagnostičke i feranijske prop...
20. Bakterijski meningitis kod novorođenčadi
21. Sindrom hiperviskoznosti krvi kod novorođenčadi
22. Sindrom hiperviskoznosti krvi kod novorođenčadi
23. Kongenitalne opstruktivne anomalije duodenuma
24. Novine u dijagnostičkom i terapijskom pristupu hipertrofnoj stenozu pilorusa
25. Nova saznanja o etionogenerzi i terapiji akutnog respiratornog distres sindroma
26. Višegodišnje iskustvo u dijagnostici
27. Cistične fibroze primenom metoda molekularne genetike
28. Kompleksne urođene srčane mane tipa jedne komore savremeni dijagnostički i terapijski pristup
29. Defekti atrioventrikularnog septuma indikacije za hirurško lečenje
30. Oftalmološki poremećaji u neurokutanim sindromima
31. Simpozijum: Lizozorske bolesti
32. Struktura, metaboličke funkcije lizozoma i genetske karakteristike lizozomskih bolesti
33. Gošeova bolest klinička slika diferencijalna dijagnoza i novine u lečenju
34. Lizozomska bolest s preterano neurološkim manifestacijama
35. Hiperlipoproteinemije, metabolizam, genetske karakteristike i klinička slika
36. Deficit antitripsina alfa 1
37. Periferni primitivni neuroektodermni tumori
38. Tumori srednje linije vrata
39. Tumori ovarijuma u detinjstvu i adolescenciji
40. Savremeni principi insulinske terapije kod dece sa šećernom bolešću
41. Antikoagulantna terapija
42. Afekcije bubrega u infektivnim bolestima.

**V KONGRES PERINATALNE
MEDICINE**

Budva, 15–18. maj 2003.

U organizaciji Jugoslovenskog udruženja za perinatalnu medicinu održan je V Kongres perinatalne medicine sa međunarodnim učešćem.

Teme:

1. Infekcije u trudnoći
2. Novi dijagnostički postupci u perinatalnoj medicini

Uvodna predavanja:

1. Molekularna dijagnostika u perinatalnoj medicini
2. Imaging tehnika u neonatologiji
3. Sonografska detekcija cerebralnih anomalija
4. Hipotermije u terapiji hipoksično ishemijske encefalopatije
5. Ultrazvučni skrining hromozomopatija u I trimestru
6. Sonografski markeri II trimestra u sekvencijalnom skriningu ploda
7. Perinatalni tretman laparoshiza
8. Bakterijske infekcije novorođenčadi
9. Infekcije urinarnog trakta novorođenčeta
10. Blizanački transfuzioni sindrom
11. C reaktivni protein – metoda dijagnoze neonatalnih infekcija
12. Neurosonografija i infekcije CNS-a
13. Sonoembriologija – uloga i dostignuća
14. Kliničke implikacije poremećaja implantacije
15. Virusološka dijagnostika – doprinos smanjenju perinatalnog rizika od infekcije
16. Citomegalo virus u trudnoći
17. Porodaj i infekcije
18. Hematološki parametri u proceni infekcija novorođenčadi
19. Metabolizam bakterija
20. Dijagnostika virusnih perinatalnih infekcija
21. Hepatitis i trudnoća
22. Neonatalolog u prevenciji ROP-a
23. Kasna neonatalna sepsa u jedinici za intenzivnu neonatalnu negu
24. Kongenitalna dijafragmatska hernia
25. Antifosfolipidni sindrom u trudnoći
26. Sistemske gljivične infekcije novorođenčeta
27. Intrapartalne varijacije fetalne srčane frekvencije
28. Tumori adneksa i trudnoća
29. Infekcija i prokalcitonin
30. Uzročnici sepse kod novorođenčadi

Predavači:

1. Aris Antcaklis – Atina, Grčka
2. Apostolos Athanasiades – Solun, Grčka

3. Sabratnam Arulkumaran – London, UK
4. Manuel Carrapato – Lisabon, Portugalija
5. Gian Carlo DiRenzo, Peruda, Italija
6. Charles J. Lockwood – Yale, USA
7. Edward Kuczynsky – Yale, USA
8. Jelena Martinović – Pariz, Francuska
9. Sinan Beksac – Ankara, Turska

Pridruženi seminari:

1. Anestezija u perinatalnoj medicini
2. Nega porodilje i novorođenčeta patronaža.

KONGRES DOMOVA ZDRAVLJA SRBIJE I CRNE GORE

Zlatibor, 18–23. maj 2003. godine

U organizaciji doma zdravlja Zemun održan je Kongres domova zdravlja Srbije i Crne Gore sa međunarodnim učešćem.

Teme:

- I. Razvojni pravci i prioriteti domova zdravlja u tranziciji*
- II. Standardi i programi primarne zdravstvene zaštite*
 1. Planiranje strukture zaposlenih u zdravstvenoj zaštiti na osnovu potreba korisnika
 2. Planiranje zdravstvenih usluga na osnovu analize nataliteta, morbiditeta i mortaliteta
 3. Sistem povezivanja rada razmene podataka o korisnicima zdravstvenih usluga
- III. Sistem trajnog stručnog usavršavanja u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*
 1. Istraživanja o postojećim sistemima stručnog usavršavanja u domovima zdravlja
- IV. Sistem primarne zdravstvene zaštite u svetu* – Izlaganja po pozivu i iskustva
- V. Ekologija i slobodne teme*

XIX SEMINAR NOVINE U NEONATOLOGIJI

Beograd, 23. maj 2003. godine

U organizaciji Instituta za neonatologiju održano je XIX Seminar novine u neonatologiji sa međunarodnim učešćem.

Predavanja:

1. Recent advances in the diagnosis and prevention of neonatal sepsis
2. Subklinička intrauterusna infekcija i njene konsekvence
3. Molekularni efekti antiinflamatornih lekova u neonatologiji
4. Strategies for the prevention of BPD
5. Učestalost bolničkih infekcija na neonatalnoj intenzivnoj nezi i osetljivost njihovih prouzročivača na antibiotike
6. Dezinfekcija u neonatologiji.

III KONGRES URGENTNE MEDICINE

Arandelovac, Bukovička banja, 17–21. septembar 2003. godine.

U organizaciji Srpskog lekarskog društva Sekcije urgentne medicine, održan je III Kongres urgentne medicine.

Teme:

1. Urgentna stanja u neurologiji
2. Oksigenoterapija u urgentnoj medicini
3. Gastrointestinalna krvarenja
4. Prehospitalno zbrinjavanje politraume para-medik – tehničar – lekar
5. Organizacija urgentne medicine.

XXIV STRUČNA KONFERENCIJA OPŠTE MEDICINE SRBIJE

Novi Sad, 5–9. oktobar 2003. godine

U organizaciji Sekcije opšte medicine Srpskog lekarskog društva i sekcije opšte medicine društva lekara Vojvodine održana je XXIV Stručna konferencija opšte medicine sa međunarodnim učešćem.

Teme:

1. Supresija i otklanjanje faktora rizika za HNO (SOS)
2. Bol u grudima
3. Degenerativno oboljenje kičme
4. Savetovanje kolegijuma rukovodilaca opšte medicine domova zdravlja Srbije

5. Slobodne teme.

XIV KONGRES UDRUŽENJA KARDIOLOGA SRBIJE I CRNE GORE

Beograd, 12–15. oktobar 2003.

U organizaciji Udruženja kardiologa Srbije i Crne Gore, a pod pokroviteljstvom Patrijarha Srpskog, održan je XIV Kongres udruženja kardiologa Srbije i Crne Gore.

Teme:

1. Bazične nauke u kardiologiji
2. Aritmije/pacemakeri
3. Epidemiologija, faktori rizika, prevencija
4. Neinvazivna dijagnostika
5. Invazivna i interventna kardiologija
6. Koronarna bolest
7. Akutni koronarni sidrom
8. Pedijatrijska kardiologija
9. Valvularne mane
10. Bolesti srčanog mišića/perikarda
11. Hipertenzija
12. Srčana insuficijencija
13. Kardiohirurgija/vaskularna hirurgija
14. Kompjuteri i nove tehnologije u kardiologiji

VI JUGOSLOVENSKI SIMPOZIJUM O PNEUMOKONIOZAMA I DRUGIM RESPIRATORNIM BOLESTIMA U VEZI SA RADOM

Beograd, 3–4. oktobar 2003. godine.

U organizaciji udruženja Medicine rada Srbije i Crne Gore i SLD održan je VI Jugoslovenski simpozijum o pneumokoniozama i drugim respiratornim bolestima u vezi sa radom sa međunarodnim učešćem.

Referati po pozivu:

1. Pedeset godina aktivnosti Instituta za medicinu rada i radiološku zaštitu na detekciji, prevenciji i eradikaciji pneumokoniza
2. Higijenska merenja i procena ekspozicije respiratornim štetnostima

3. Funkcija respiratornog sistema u profesionalnim respiratornim bolestima
4. Imunoalergijska profesionalna oboljenja respiratornog sistema
5. Zakonski aspekti profesionalnih respiratornih bolesti
6. Kriterijumi za verifikaciju profesionalnih respiratornih oboljenja
7. Ocenjivanje radne sposobnosti bolesnika sa profesionalnim respiratornim oboljenjima u svetlu novih zakonskih propisa
8. Silicosis and silicosis risk in Romania
9. Pneumokonioze u AP Vojvodina.
- A. Saopštenja po temama, prijavljeno je i izloženo 26 radova po datim temama.

IN MEMORIAM**Prof. dr PREDRAG NIKOLIĆ
(1949-2002)**

Doktor Predrag Nikolić, ili doktor Peca, kako smo ga svi znali i zvali, rođen je 18. novembra 1949. godine u poznatoj leskovačkoj porodici prosvetnih radnika. Osnovno i srednje obrazovanje stekao je u rodnom gradu kao jedan iz sjajne generacije leskovačkih gimnazijalaca. Studije medicine završio je u roku kao briljantan student i dobitnik je priznanja Udruženja studenata Beogradskog univerziteta.

Tokom rada u leskovačkoj bolnici specijalizirao je i doktorirao sa najvišim uspehom iz oblasti ortopedске hirurgije i traumatologije. Bila je to kruna jednog sistematskog i neumornog rada i samoodricanja, kao i temeljna potvrda stvaralačkog uma i tragalačkog duha, sposobnosti da se bogato teoretsko znanje primeni u praksi i pomogne ljudima.

Posle skoro dve decenije rada u našem gradu, dr Predrag prelazi u Niš gde stiće zvanje docenta, a ubrzo je izabran i za profesora na katedri Hirurgije sa ratnom hirurgijom Medicinskog fakulteta. Radeći neumorno kao hirurg-ortoped, vaspitač i učitelj, naučni radnik i stručnjak, autor je više od 80 visokocenjenih naučnih i stručnih radova i koautor tri univerzitetsa udžbenika u Beogradu i Nišu. Organizator je i neposredni učesnik brojnih naučnih, stručnih i drugih skupova i simpozijuma drugih skupova i simpozijuma iz oblasti medicinske nauke i prakse. Dobitnik je srebrnog znaka udruženja ortopeda i traumatologa Jugoslavije, plakete Cvenog krsta (predsednik predsedništva Opštinske oranizacije CK Leskovac u dva mandata), kao i većeg broja diploma, priznanja i odličja. Proglašen je za „najdražeg doktora“ u izboru beogradskog nedeljnika „Ilustrovaná politika“.

Kao izvanrednog profesora i neponovljivog predavača, Predraga pamte generacije stude-

nata medicine i stomatologije, a brojni lekari, specijalizanti različitih oblasti, magistranti i doktoranti, kojima je bio mentor, nosiće uspomenu na svog učitelja koji je kolegama nesebično prenosio svoje znanje i tajne hirurške veštine. Ostaće, stoga, upamćen kao rodonačelnik jedne izvrsne i sjajne ekipe ortopeda i traumatologa.

Njegova uža specijalnost i njegova velika radna i uskostručna ljubav bila je dečja ortopedija i traumatologija. U ovoj oblasti bio je jedan od nespornih i nenadmašnih autoriteta. Bio je omiljeni dugogodišnji načelnik ove službe Kliničkog centra Medicinskog fakulteta u Nišu. Za svoje male bolesnike, njihove roditelje i bližnje, Peca je uvek imao toplu ljudsku reč, reč pažnje i ohrabrenja, reč čoveka i čovečnosti. To je, uz nepogrešivi dijagnostički osećaj, virtuelnu tehniku pristupa i sjajan hirurški rad, ulivalo optimizam i davlo garanciju i veru i konačana uspeh, odličan ishod i oporavak pacijenata u toku i nakon lečenja.

Prof. dr Predrag Nikolić je preminuo 24. avgusta 2002. godine u svom rodnom gradu u 53. godini života. Neumitna i nezaobilazna smrt istršla je i uzela nadasve čestitog i časnog čoveka, uglednog i dostojanstvenog lekara, ličnost koju su krasile zaista najviše vrednosti i najplemenitije ljudske vrline.

Negovom smrću zaustavljen je život jedne nadasve izuzetne ličnosti i prekinut veoma bogat i sadržajan stvaralački duh nenadmašnog lekara.

Predrag Peca Nikolić biće upamćen kao čovek uzvišenog ponosa i morala, lekar hirurg i naučnik, ličnost dostojna najvišeg uvažavanja.

Dr Miroslav Veličković

ORGANIZACIJA I SASTAV SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA LESKOVAC

OKRUŽNA PODRUŽNICA SLD LESKOVAC

Predsednik: Saša Grgov

Potpredsednik: Dragoslav Aleksić

Sekretar: Ivana Mitić

PRESEDNIŠTVO PODRUŽNICE SLD LESKOVAC

Branka Bosnić	Irena Ignjatović	Jula Mitić
Ninoslav Girić	Nevena Jelić–Ilić	Stanko Mitrović
Slobodan Davinić	Bojana Jović	Milorad Pavlović
Marija Davidović	Dragan Ž. Jovanović	Miomir Prokopović
Marina Damnjanac	Valentina jovanović	Vesna Senić
Ljiljana Dimanić	Jasmina Jovanović	Milovanka Stanačkov
Marina Dimitrijević	Julijana Jović	Dragan Stanković
Petar Dimitrijević	Dragan Krstić	Mile Stanković
Rade Živković	Zoran Marković	Predrag Stanković
Novica Ivanković	Ljubiša Milovanović	Nebojša Stefanović
Nebojša Ivanović	Slaviša Milojković	Snežana Stojanović

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	Komisija za pitanja organizacije zaštite zdravlja Ivana Mitić, predsednik Divna Djorić Goran Živković Tatjana Jovanović Gordana Jović Zorana Kulić Dragan Marinković Sladjana Milenković Gordana Stoilković	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
Finansijska komisija Ljubiša Milovanović, predsednik Bojan Jovanović Slavica Miladinović Ljubica Krstić Vladimir Milosavljević Dragan Sapundžić Bojana Spasić	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 Miroslava Dimitrijević	Komisija za saradnju sa podružnicama Saša Cvetković, predsednik Gordana Dolić Sanja Stanković–Djordjević Nebojša Kراسić Radule Lepojević Biserka Mitić Vidosava Cakić–Popović Marijana Stojanović Milan Stojković Zoran Cakić Dušan Cvetković Snežana Tošović
Komisija za normativna prava Dragan Krstić, predsednik Dimitrije Jovanović Jula Mitić Dušan Mitrović Goran Tojaga Svetlana Cakić Dragana Cvetković Ljiljana Cocić		

UPUTSTVO AUTORIMA

Definicija časopisa

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

Priprema rada

Radovi moraju biti napisani prema uputstvu i pravilima "Ujednačenih zahteva za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima" ("Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals") izmenjeno četvrto izdanje od 1993. godine izdatih od Internacionalnog 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 poslani radovi moraju biti napisani po uputstvu, a radovi koji nisu po uputstvu vraćaju se autorima na usaglašavanje pre pristupanju recenziji. Uređivački odbor određuje recenzente iz redakcionog kolegijuma iz relevantne oblasti. O izboru radova za štampanje odlučuje glavni urednik, na osnovu predloga uređivačkog odbora. Glavni urednik zadržava pravo da uz prihvaćeni rad štampa po pozivu pribavljene 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, Uređivački odbor i Redakcioni kolegijum prihvataju, potvrđuju i odgovaraju za rezultate i zaključke prikazane u radu.

Za kucanje rada može se koristiti obična ili električna pisaća 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:

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

Rezime i ključne reci: 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 odeljenja 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, navesti prvih šest, 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-respondering leucocytes during rejection. *J Exp Med* 1982; 156:1087-100.

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

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

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

Poglavlje iz knjiga: Levo Y, Pick AI, Frohlichmen R. Predominance of tipe Bence Jones proteins in patients with both amyloidosis and plasma cell dyscrasias. In: Wegwilius O, Pasternak A, editors. Amyloidosis. New York: Academic Press; 1976.p. 291-7.

Magistarske i doktorske teze: Youself NM. School adjustment of children with congenital heart disease (dissertation). Pittsburg (PA): Un-

iv. 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) srpski arhiv za celokupno lekarstvo 2002;130(7-8):293.

Ilustracije: Ilustracije i slike moraju biti profesionalnog kvaliteta. Slati originalne ilustracije, grafikone u kontrastnoj crno-beloi 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 polovinu 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 njeno objavljivanje. 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. Skraćnice 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 unosi 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 rezimeji 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:

APOLLINEM MEDICUM ET AESCULAPIUM

Glavni i odgovorni urednik

Biblioteka Podružnice SLD

Ul. Svetozara Markovića br. 116

16000 Leskovac