

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 AESKULAPOM, HIGI-
JOM I PANACEJOM SE ZAKLINJEM I POZIVAM ZA
SVEDOKE SVE BOGOVE I BOGINJE, DA CU OVU
ZAKLETUV 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 Višnjić (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. Okskarbazepin u lečenju žarišnih epilepsija
razvojnog doba**

Oxcarbazepine in the Treatment of Children
and Adolescents with Focal Epilepsies

B. Cekić, N. Jović

11. Karvedilol u lečenju fibrilacije pretkomora

Carvedilol in the Treatment of Atrial fibrillation

*S. Milutinović, R. Karadžić, M. Pavlović,
M. Tomašević, S. Apostolović, M. Živković*

17. Transfuzija autologne krvi

Autologous Blood Transfusion

S. Mirjana, S. Dobrivoje, Ž. Ljiljana

20. Kvalitet života trudnice i carski rez

Pregnant Women's Life Quality
and Cesarean Section

D. Krstić, J. Krstić, S. Krstić

**29. Poremećaji centralnog nervnog sistema kod
akutno trovanih pacijenata Službe urgentne
medicine bolnice Leskovac**

Central Nervous System Disorders of Acute
Poisoned Patients of Emergency Medical
Service of General Hospital in Leskovac

Irena Ignjatović, M. Stojković

**36. Statistički pokazatelji suicidalnih pokušaja na
hospitalizovanom uzorku**

Statistics indicators of Suicidal Attempts
on the Hospitalized Sample

T. Jovanović

**41. Regulacija aktivnosti i ekspresije GLUT4
u insulinskoj rezistenciji**

Activity Regulation and GLUT4 expression
in Insulin Resistance

J. Velebit, E. Sudar, E. Isenović

ODABRANE TEME

SELECTED TOPICS

**46. Epidemiološka, klinička i radiološka studija
osteomijelitisa različite etiologije**

Epidemiological, Clinical and Radiological
Study of Osteomyelitis of Different Etiology

T. Jovanović, R. Grbić, M. Marković

ISTORIJA MEDICINE

THE HISTORY OF MEDICINE

**64. Odeljenje hronične nefrologije
sa centrom za dijalizu**

Chronic Nephrology Department
with the Dialysis Centre

V. Ristić, M. Prokopović

68. In memoriam

71. Uputstvo autorima

Instructions to authors

STRUČNI RADOVI

OKSKARBAZEPIN U LEČENJU
ŽARIŠNIH EPILEPSIJA RAZVOJNOG DOBA

Bora Cekić, Nebojša Jović

Klinika za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu, Beograd

SAŽETAK

Okskarbazepin (OHS) je novi antiepileptički lek (AEL) koji je namenjen za lečenje žarišnih, za lokalizaciju vezanih napada sa i bez sekundarne generalizacije, kod dece i odraslih. Primenjuje se u monoterapiji i dodatnom lečenju, komedikovano sa drugim AEL. Okskarbazepin i njegov aktivni metabolit, monohidroksi derivat (MHD), blokiraju voltažno-zavisne natrijumske kanale, stabilizuju hiperekscitovanu neuronsku membranu, inhibuju ponavljanu neuronska pražnjenja i umanjuju propagaciju sinaptičkih impulsa. Efikasnost OHS u kontroli žarišnih napada kod dece i adolescenata, procenjena je nizom prospektivnih i retrospektivnih kliničkih studija. U ovim ispitivanjima je primena OHS dovela do potpune kontrole napada u 27-60% dece. Redukcija žarišnih napada za >50% je zapažena u 40-64% lečene dece. Okskarbazepin ima povoljan bezbednosni profil. Najčešća neželjena dejstva su vrtoglavica, mučnina, povraćanje, pospanost, dvoslike i uglavnom su prolazna. U malom broju bolesnika (0,4%) se javlja hiponatrijemija (<125 mmol/l). Obustava OHS zbog neželjenih dejstava se navodi u 5-8% bolesnika. Primena OHS može indukovati ili pogoršati generalizovane napade (apsansne, miokloničke).

Analizovana je terapijska delotvornost OHS u 43 deteta i adolescenata (24 muških i 19 ženskih) od 4-25 godina (prosečno 12,3) u lečenju farmakorezistentnih, najčešće simptomatskih žarišnih napada.

Okskarbazepin je komedikovano sa valproatima (24), karbamazepinom (2), lamotriginom (5), topiramatom (3), a kod 9 pacijenata je primenjen u vidu monoterapije. Primenjena je početna doza od 5-10 mg/kg/dnevno. Maksimalna dnevna doza (ciljna doza) iznosila je 25-50 mg/kg/dan. Lek je u fazi titracije obustavljen kod 9 bolesnika zbog pogoršanja kontrole generalizovanih napada (4), neželjenih dejstava (2), loše kompliance (2) i toksialergijske kutane reakcije u jednog bolesnika. U 17(39,5%) bolesnika je uspostavljena stabilna, povoljna kontrola napada, pri čemu je kod 7 bolesnika (16,3%) ova kontrola bila potpuna. Lek je obustavljen zbog nedelotvornosti u 10 bolesnika sa kontrolom napada <50%. Prolazna pojava vrtoglavice, mučnine, povraćanja, sedacije, ataksije i dvoslika zapažena je kod 9 (20,9%) bolesnika. Asimptomatska hiponatrijemija je zapažena u jedne bolesnice.

Okskarbazepin je pokazao povoljan bezbednosni profil i delotvornost u dodatnoj i monoterapiji farmakorezistentnih žarišnih napada kod naših bolesnika u razvojnog doba.

Ključne reči: okskarbazepin, žarišna epilepsija, deca, adolescenti

SUMMARY

Oxcarbazepine (OXC) is a new antiepileptic drug (AED) valuable in monotherapy and add-on treatment of children and adolescents with focal and multifocal seizures and localization related epilepsy syndromes, with or without secondary generalization. Oxcarbazepine and its major active metabolite, the monohydroxy derivative-MHD, exert their anticonvulsant activity by blockade of voltage-sensitive sodium channels, resulting in stabilisation of neural membranes, inhibition of repetitive neuronal firing and reduction of synaptic impulse activity. The effectiveness of OXC for focal seizures of childhood was established by number of prospective and retrospective clinical trials. Seizure freedom with OXC was achieved in 27-60%, while >50% reduction in seizures was concluded in 40-64% of children. OXC is well-tolerated, with dizziness, nausea, vomiting, somnolence, diplopia and fatigue being the most frequent but transient side effects. Clinically relevant hyponatremia (<125 mmol/l) occurs in 0.4% of children. Use of OXC may be associated with generalized (absence and myoclonic) seizures aggravation. Discontinuation of the drug because of adverse experience was noted in 5-8% of patients.

A group of 43 children and adolescents (24 males and 19 females), aged from 4 to 25 years (mean 12.3) was studied for efficiency and safety profile of OXC treatment of pharmacoresistant, mainly symptomatic, focal seizures.

Oxcarbazepine was co-medicated with valproate (24), carbamazepine (2), lamotrigine (5) and topiramate (3). Nine patients received OXC in monotherapy. Initial OXC dose was 5-10 mg/kg/daily. Maximal target dose was 25-50 mg/kg. Drug was discontinued during titration in 9 patients because of aggravation of generalized seizures (4), adverse effects (2), non-compliance (2) and maculopapular allergic rash in one patient. Stable, favorable seizure control was achieved in 17 (39.5%) patients, while 7 patients (16.3%) achieved long-term seizure freedom. Drug was withdrawn because of therapeutic unresponsiveness in ten patients (reduction of seizure frequency <50%). Transient occurrence of dizziness, nausea, vomiting, somnolence, ataxia and diplopia was noted in 9 (20.9%) patients. Asymptomatic hyponatremia was noted in one girl.

Oxcarbazepin in add-on treatment and in monotherapy appear to be effective, safe and well tolerated in our patients, children and adolescents with pharmacoresistant focal seizures.

Key words: Oxcarbazepine, focal epilepsy, children, adolescents

Uvod

Okskarbazepin (OHS) je antiepileptički lek koji je strukturno sličan karbamazepinu. Prvenstveno je sačinjen u cilju prevazilaženja nekih od nedostataka karbamazepina (neželjena dejstva,

va, autoindukcija i interakcija sa drugim lekovima). Povoljna farmakološka svojstva i klinička efikasnost OHS u dece i odraslih su potvrđena u nizu studija.¹⁻³ Ovaj antiepileptički lek je u prvom redu indikovano u monoterapiji i dodatnom lečenju dece sa žarišnim napadima, sa i bez sekundarne generalizacije.

Klinička farmakološka svojstva

Mehanizam delovanja

Specifični mehanizmi delovanja okskarbazepina još uvek nisu poznati. Ovaj lek je sličan karbamazepinu, koji deluje putem blokade jonskih kanala. U studijama na animalnom modelu, OHS i njegov aktivni metabolit, monohidroksi derivat (MHD) 10-hidroksi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b, f/azepin-5-karboksamid, blokiraju voltažno-zavisne natrijumske kanale, stabilizuju hiperekscitovanu neuronsku membranu, inhibuju ponavljana neuronska pražnjenja i umanjuju propagaciju sinaptičkih impulsa.^{3,4} Uz to, povećani protok kalijuma i modulacija visokovoltaznih kalcijumskih kanala doprinose antiepileptičkom dejstvu OHS. Nisu zapažene značajne interakcije OHS sa receptorskim mestima neurotransmitera i neuromodulatora.^{5,6}

Takođe nije zapažen razvoj tolerancije (ublaženje antikonvulzivne aktivnosti) na animalnom modelu.

Farmakokinetika

Apsorpcija i distribucija

Okskarbazepin se brzo i skoro potpuno ($\geq 96\%$) absorbira u gastrointestinalnom traktu posle oralne primene.⁷ Hrana ne utiče na stopu i obim apsorpcije leka. U dece uzrasta 2,3-12,5 godina koja su primala pojedinačnu oralnu dozu OHS 5 - 15 mg/kg, maksimalne dozno-zavisne koncentracije (C_{max}) u plazmi od 0,46-0,6 nmol/L, bile su dosegnute posle približno jednog časa.⁸

Okskarbazepin se brzo konvertuje u MHD redukcijom keto grupe. Poluživot MHD je nekoliko puta duži (9 časova) od OHS (oko 2 časa). Oko 70% koncentracije leka potiče od MHD a samo 2% od nepromenjenog OHS. Maksimalna koncentracija MHD kod dece postiže se 3-4 časa posle uzimanja OHS i pozitivno koreliše sa dozom OHS. Uzrastno zavisne promene u farmakokinetici značajno ne utiču na stabilnost serumske koncentracije MHD. Stabilna serumna koncentracija MHD se postiže posle 2-3 dana primene OHS i pokazuje linearnu farmakokinetiku uz proporcionalnost za doze koje prevazilaze raspon od 300-2400 mg.

Oko 40% MHD se vezuje za serumske proteine (uglavnom za albumine). Volumen distribucije je oko 49 l. U terapijskom rasponu, koncentracije OHS ne utiču na nivo vezanosti leka za proteine.

Metabolizam i eliminacija

Okskarbazepin se brzo metaboliše do MHD putem citosolnih enzima u jetri.⁹ MHD se uglavnom metaboliše konjugacijom sa glukuronskom kiselinom, a značajno manje oksidacijom. Većina unete doze OHS se izlučuje preko bubrega ($>96\%$) u obliku metabolita, 4% fekalnim putem a manje od 1% u neizmenjenom stanju.⁷ MHD se urinom izlučuje u više od 80%, uglavnom u formi glukuronida ili nepromenjen. U zdravih odraslih osoba, polu-život (vreme) eliminacije OHS je 1,3-2,5 časa, ilustrujući brzu konverziju u MHD.¹⁰

Prosečni, prema telesnoj masi usklađen klirens OHS, kod dece od 2-4 godine je oko 80% veći u poređenju sa odraslima. Nivo MHD kod njih iznosi polovinu vrednosti koje se dobijaju kod odraslih pri proporcionalnoj dozi. Kod dece od 4 do 10 godina klirens leka je viši za 30-40% u poređenju sa odraslima. Nivo MHD u ovoj uzrastnoj grupi čini 3/4 vrednosti dobijene proporcionalnim doziranjem leka.

Interakcije lekova

Interakcije OHS sa drugim AEL

Konverzija OHS u MHD je posredovana ne-indukujućim enzimima i farmakokinetičke karakteristike OHS su u velikoj meri rezultat indukcije CYP sistema. Interakcije između AEL koji indukuju CYP izoenzime (valproati, fenitoin, karbamazepin) i OHS u dodatnoj terapiji, su minimalne, tako da su promene koncentracija ovih AEL u serumu obično beznačajne.¹¹⁻¹³ OHS inhibuje CYP2C19 i indukuje CYP3A4/CYP3A5.¹⁴ Za razliku od CYP3A4/CYP3A5, inhibicija CYP2C19 može imati klinička dejstva.

S druge strane, AEL koji su induktori citohrom P450 enzima mogu sniziti serumske koncentracije OHS i MHD. Interakcija OHS sa valproatima (VPA), koji inhibuju većinu CYP izoenzima, navedena je u jednoj studiji koja je uklju-

čila 22 bolesnika različite starosti.¹⁵ Okskarbazepin u dozi održavanja od 1200-3600 mg/dan (22,9-39,2 mg/kg/dan) komedikovao je sa valproatima u dozi od 1800 do 3500 mg/dan. Slobodna frakcija MHD je bila viša (64%) u poređenju sa primenom OHS u monoterapiji (52%) ili u kombinaciji sa drugim AEL (58%), uključujući fenobarbital, mesuksimid i sultiam.¹⁵ Smatra se da ova interakcija nije klinički značajna.^{11,13,16}

Lamotrigin (LTG) se metaboliše predominantno glukuronidacijom.¹⁷ Nivo UDP-glukuronil transferaze se povećava uz OHS, što dovodi do sniženja koncentracije lamotrigina. Kombinacija OHS sa VPA uz dodatni LTG međutim, povećala je koncentraciju LTG u serumu u poređenju sa LTG u monoterapiji.

Serumska koncentracija fenitoina se povećava kada se u dodatnoj terapiji primeni OHS u dozi većoj od 1200 mg, pa je redukcija dnevne doze FT pritom potrebna. Snažni induktori citohrom P450 enzima (KBZ, FT i Fb) snižavaju nivo MHD u plazmi za 29-40%.

Interakcije sa drugim lekovima

Okskarbazepin ne dovodi do autoindukcije hepatičkih enzima. OHS i MHD kao slabi induktori enzima CYP3A4 i CYP3A5 mogu smanjiti koncentracije oralnih kontraceptiva i dihidropiridonskih kalcijumskih antagonista.¹⁸ U poređenju, upotreba OHS 900 mg/dan sa oralnim kontraceptivima dovela je do smanjenja prosečne ukupne koncentracije etinilestradiola za 48% i levonorgestrela za 32-52%. Istovremena upotreba OHS i ovih kontraceptiva može smanjiti njihov efekat.¹⁴

Prikazan je slučaj povećanja nivoa MHD i OHS u serumu (za 72% i 27%) koje je nastalo po uvođenju eritromicina (oralno 40 mg/kg/dan).¹⁶ Kombinacija OHS sa inhibitorima MAO se ne preporučuje. Verapamil redukuje nivo MHD za oko 20%. Prikazana je pojava neurotoksičnih dejstava komedikacije litijuma i OHS. Nije zapažena interakcija sa varfarinom.

Terapijska delotvornost

Efikasnost okskarbazepina u kontroli napada je procenjena nizom prospektivnih ili retrospektivnih kliničkih studija. Okskarbazepin je indikovao za primenu u monoterapiji ili dodatnom lečenju žarišnih napada kod odraslih i kod dece od 4-16 godina. Primena OHS u monoterapiji je procenjivana u okviru nekomparativnih studija i u poređenju sa drugim AEL (najčešće sa karbamazepinom ili fenitoinom). Delotvornost OHS u dodatnom lečenju je ispitivana u placebo-kontrolisanim i nekomparativnim studijama. Pritom su malobrojne studije koje su analizirale terapijsku efikasnost OHS kod dece, najčešće sa farmakorezistentnim žarišnim napadima, a retko sa novodijagnostikovanom epilepsijom.

U novijim studijama je pokazana delotvornost OHS u lečenju i primarnih GTK napada.

Retke su studije u kojima je procenjena delotvornost OHS kod dece mlađe od 4 godine. Mohsem i sar. (2005)¹⁹ u retrospektivnoj analizi primene leka tokom 3-18 meseci u monoterapiji ili dodatnom lečenju (komedikacija sa Fb, VAA, KLZ) kod 20 dece sa simptomatskom žarišnom i generalizovanom epilepsijom, zaključili su da je u 70% ispitanika postignuta povoljna (>50% redukcije broja napada) a u polovini slučajeva je dobijena potpuna kontrola napada. Kod većine dece, OHS je propisan kao prvi lek izbora. Pritom je terapijski odgovor kod dece mlađe od 2 godine bio još bolji (potpuni prestanak napada kod 73%). Okskarbazepin nije delotvoran u suzbijanju apsansnih i miokloničkih napada i ne preporučuje se u njihovom lečenju. Slično KBZ, primena OHS može izazvati pogoršanje ovih tipova generalizovanih napada.²⁰

Monoterapija

Okskarbazepin u monoterapiji pokazao je efikasnost koja je slična onoj koja je postignuta primenom fenitoina i karbamazepina.

Približno 70% pacijenata sa žarišnim (fokusnim i multifokusnim) epilepsijama su primenom OHS postigli povoljnu dugotrajnu kontrolu napada (prosečno 2,9 godina).⁴ Beydoun i sar. (2000)²¹ su u multicentričnoj, dvostruko-slepoj, kliničkoj studiji 87 bolesnika starijih od 12 go-

dina sa farmakorezistentnom žarišnom epilepsijom pokazali da je OHS u monoterapiji veoma efikasan. Pritom je redukcija broja napada za >50% bila veća u grupi lečenoj dozom od 2400 mg/dan (42%) u odnosu na grupu koja je primala male doze od 300 mg/dan (7%). Potpuna kontrola napada je postignuta u 12% bolesnika lečenih višom dozom OHS. Ovi autori su 2003. objavili rezultate jednogodišnjeg praćenja 76 bolesnika, prethodno uključenih u navedenu randomizovanu studiju efikasnosti OHS u monoterapiji farmakorezistentne žarišne epilepsije. Prosečna redukcija učestalosti napada je iznosila 47% (smanjenje frekvencije napada za 75% u 25% ispitanika i potpuna kontrola napada kod 6,6%). Ova studija koja je uključila i decu i odrasle, preporučuje OHS u lečenju žarišnih napada rezistentnih na druge AEL. Kothare i sar. (2005)²² su retrospektivnom analizom delotvornosti OHS u monoterapiji žarišne epilepsije kod 60 dece i adolescenata (6 meseci do 17.8 godina) pokazali da je potpuna dugotrajna kontrola napada postignuta u 42% bolesnika (redukcija broja napada za >50% kod 85%).

Dodatna terapija

U studijama gde je OHS primenjen kao dodatna terapija, bar jedan od AEL je primenjen u komedikaciji sa OHS. U dve studije, add-on OHS je kod 81%²³ i 83%¹⁶ dece primenjen uz vigabatrin, valproate, neki od benzodiazepina, fenitoin ili acetazolamid. Ostali bolesnici su uzimali dva ili tri AEL pored OHS. Redukcija napada za >50% je opservirana kod 20-54% pacijenata sa žarišnim²³⁻²⁵ ili generalizovanim¹⁶ epilepsijama u tri nekomparativne studije, od kojih su dve bile retrospektivne.

U dve retrospektivne, nekomparativne studije delotvornosti OHS uključena su deca sa žarišnim i generalizovanim napadima. Primena OHS u prosečnoj dnevnoj dozi od 44,7mg/kg, Kom-Merker i sar. (2001)²⁵ dovela je u 20% ispitanika do redukcije učestalosti farmakorezistentnih napada za >50%. Ovaj efekat se zadržao tokom dugotrajnog (4.1 god) praćenja. Potpuna

kontrola napada je postignuta u 11%. Gaily i sar. (1997)²³ navode da je okskarbazepin u dnevnoj dozi od 50 mg/kg redukovao učestalost napada za >50% u 47% pacijenata, a u 7% postignuta je potpuna kontrola kriza. Polovina ovih bolesnika postigla je stabilnu jednogodišnju redukciju broja napada za više od 50% u odnosu na period pre uvođenja OHS.²³

U nekomparativnoj studiji, koju su sprovedi Mandelbaum i sar. (1998)²⁴, prosečno povećanje doze OHS sa 34,5 na 56 mg/kg/dan (dvokratno, tokom 28 dana) povećalo je procenat pacijenata sa redukcijom napada za >50%. Povećanje dnevne doze nije dovelo do povećanja broja ispitanika kod kojih je uspostavljena potpuna kontrola napada.

U dobro dizajniranoj, multicentričnoj, dvostruko slepoj, placebo-kontrolisanoj studiji, koju su sprovedi Glauser i sar. (2000)²⁶, OHS je primenjen u dodatnoj terapiji kod 267 bolesnika uzrasta 3-17 godina, sa žarišnim napadima sa ili bez sekundarne generalizacije. Lek je komedikovao uz karbamazepin, valproate, lamotrigin ili fenitoin. U prvoj fazi su postignute ciljane doze od 30 do 46 mg/kg/dan tokom 14 nedelja primene leka. Prosečan procenat smanjenja učestalosti žarišnih napada tokom prvih 28 dana terapije bio je približno 4 puta veći u grupi pacijenata na OHS u poređenju sa placebo grupom (35% vs 9%, $p=0,0001$). Tokom 14-mesečnog perioda održavanja (druga faza placebo-kontrolisane studije), tri puta više pacijenata je uspostavilo potpunu kontrolu napada u grupi sa OHS u odnosu na ispitanike koji su primali placebo (3,6% vs 0,8%). Broj pacijenata sa redukcijom napada za >50% je bio dva puta veći u grupi sa OHS od placebo grupe (41% vs 22%, $p=0,0005$). Autori su zaključili da je dodatna primena OHS u doznom rasponu od 6 do 51 mg/kg dnevno (prosečno 31 mg/kg/dan) bila veoma delotvorna u lečenju dece sa žarišnom epilepsijom. Pritom je OHS pokazao efikasnost u lečenju svih tipova žarišnih napada sa i bez sekundarne generalizacije.

Podnošljivost

Okskarbazepin ima povoljan bezbednosni profil. Njegova primena nije udružena sa mogućim opasnim neželjenim dejstvima (reakcija multiorganske preosetljivosti, aplastična anemija, agranulocitoza, hepatotoksičnost ili pankreatitis i dr.). Leukopenija i urtikarija su retke (0,1-1%). Nije neophodno laboratorijsko praćenje hepatičnih funkcija ili krvne slike.

Najčešće navođena neželjena dejstva su: vrtoglavica, pospanost, mučnina, povraćanje, dvoslike, osećaj zamora. Česti su uznemirenost, apatija, ataksija, razdražljivost, tremor, raš i gastrointestinalne tegobe. Ova neželjena dejstva su prolazne prirode.

Bezbednosni profil OHS u monoterapiji

Deca i adolescenti (uzrasta do 18 godina) dobro podnose OHS. Ovaj lek se bolje toleriše od fenitoina¹⁶ i karbamazepina²⁰ u monoterapiji. Broj pacijenata kod kojih je obustavljena terapija zbog neželjenih dejstava bio je značajno manji uz OHS u odnosu na fenitoin, tokom 48-nedeljnog perioda kliničkog praćenja (2,5% vs 18%, $p=0,002$).¹⁶ Kao najčešći neželjeni efekti zapaženi su pospanost, glavobolja, vrtoglavica i apatija.^{4,16} Iako se raš uz OHS javlja značajno ređe u poređenju sa KBZ, makulo-papulozna osipa i urtikarija su najčešći razlog obustave OHS u monoterapiji.

U studiji dugotrajnog (12 meseci) praćenja 76 bolesnika, dece i odraslih na monoterapiji OHS, lečenje je obustavljeno kod 13% zbog neželjenih dejstava.²⁷ Ozbiljni neželjeni efekti su se razvili kod 5 bolesnika (pogoršanje kontrole napada, psihoza, simptomatska hiponatrijemija). Najčešće zabeležena dejstva (vrtoglavica, glavobolja, zamorljivost, dvoslike, mučnina i raš) su uglavnom bili prolazne prirode.

U grupi bolesnika koji su pokazali preosetljivost na KBZ, alergijska reakcija na OHS kojim se supstituiše KBZ, beleži se u manje od trećine (25-30%) pacijenata, što najčešće zahteva obustavu OHS. Friis i sar. (1993) navode da se raš izazvan okskarbazepinom javio kod samo oko 5% pacijenata koji su prethodno razvili kutanu

alergijsku reakciju na primenu karbamazepina.²⁸ U svakom slučaju, neophodan je oprez pri uvođenju OHS kod bolesnika koji u ličnoj prošlosti navode reakciju preosetljivosti na KBZ.

Podnošljivost OHS u dodatnoj terapiji

Okskarbazepin se dobro podnosi i u dopunskoj terapiji. Najčešći neželjeni efekti koji su bili razlog obustave OHS primenjenog u dodatnom lečenju dece koja su uzimala OHS, su pospanost, povraćanje, ataksija, dvoslike, glavobolja, vrtoglavica, zamorljivost i nistagmus.^{25,26,29,30} Glauser i sar. (2000)²⁶ su takođe zaključili da je učestalost neželjenih efekata viša kod bolesnika koji su uzimali OHS uz dva AEL, od onih koji su uzimali OHS i jedan od AEL. Kod 14 pacijenata (10%) koji su uzimali OHS, prevremeno je obustavljena terapija, u odnosu na 3% pacijenata ($n=4$) iz placebo-grupe. Povraćanje, mučnina i raš su bili glavni uzroci za obustavljanje dodatne terapije OHS u ovoj studiji.

U retrospektivnoj analizi 46 dece i adolescenata koji su primali OHS u komedikaciji sa drugim AEL, Borusiak i sar. (1998)²⁹ su zapazili neželjena dejstva različitog tipa u više od polovine ispitanika. I u ovoj studiji mučnina i povraćanje (7%), ataksija (7%), vidni poremećaji (6%) i zamor (4%) najčešće su zabeleženi. Retrospektivna studija koju su sprovedi Kom-Merker i saradnici (2001)²⁵ u grupi od 142 deteta (uzrasta 1-10 godina) sa farmakorezistentnom epilepsijom, pokazala je dobru podnošljivost dodatog OHS. Ispitivana deca su uzimala OHS tokom 4 godine u komedikaciji sa drugim AEL (pretežno VPA). Alergijske reakcije su zapažene kod 6 pacijenata, a kognitivno narušenje je nastalo kod četvoro ispitanika.

Okskarbazepin u monoterapiji ili u ko-medikaciji sa drugim AEL, u dnevnoj dozi od 10-60 mg/kg dobro je tolerisan i u dece uzrasta do 4 godine. Pospanost, razdražljivost, nazalna kongestija i infekcije gornjih respiratornih puteva su navedeni kao najčešća neželjena dejstva (u >15%) u ovoj dobnoj populaciji. Navedena dejstva su bila prolazna i najčešće vezana za povećanje dnevne doze.¹⁹

Hiponatrijemija

Obzirom da okskarbazepin blokira visokovoltazne natrijumske kanale, hiponatrijemija (koncentracija natrijuma u plazmi <125 mmol/L) može biti udružena sa primenom OHS u terapiji, naročito kod odraslih bolesnika.¹ Na osnovu rezultata kliničkih studija, hiponatrijemija uzrokovana primenom OHS se javlja u 2.5-3% bolesnika.³¹ Ovo sniženje nivoa natrijuma u serumu, u većini slučajeva je asimptomatske prirode i uglavnom nastaje tokom prva tri meseca lečenja. Od 2026 pacijenata koji su uzimali OHS, hiponatrijemija se javila u 0,4% dece uzrasta od 6 do 17 godina, što je značajno ređe u poređenju sa starijim bolesnicima (18-64 godine) kod kojih je hiponatrijemija zapažena u 3,8% slučajeva.³² Holtman i sar. (2002)³³ su tokom primene OHS registrovali hiponatrijemiju kod 2.6% dece (simptomatski disbalans natrijemije je zapažen kod 1.3%). Koncentracija natrijuma se normalizuje spontano, ili posle obustave OHS.³⁴ Rizik za hiponatrijemiju tokom terapije okskarbazepinom može se povećati tokom infekcija kod male dece²³ i u slučajevima epilepsije sa učestalim epileptičkim pražnjenjima, za koje se pretpostavlja da mogu uticati na nivo antidiuretskog hormona. Potreban je oprez kod bolesnika koji imaju hiponatrijemiju pre uvođenja OHS (bolesti jetre, primena lekova koji smanjuju nivo natrijuma, dekompenzovane srčane mane, poremećaji srčanog ritma i dr.). Pažljivo nadgledanje nivoa natrijuma je potrebno i kod bolesnika koji se leče OHS a kod kojih se planira uvođenje lekova koji utiču na natrijemiju. Hiponatrijemija se može razviti i tokom primene karbamazepina i lamotrigina, takođe češće kod odraslih i kod bolesnika koji primaju diuretike. Dnevna doza OHS, AEL u ko-medikaciji, serumski nivoi MHD i pol dece nemaju prediktivnu vrednost u proceni rizika za razvoj OHS-indukovane hiponatrijemije. Preporučuje se merenje nivoa elektrolita pre uvođenja OHS i u slučaju pojave kliničkih simptoma hiponatrijemije.³³

Okskarbazepin ne utiče na laboratorijske parametre renalnih i hepatičkih funkcija i hemato-loške testovne rezultate.³¹

Kod 18 devojčica uzrasta 8-18 godina lečenih okskarbazepinom 14-33 mg/kg/dan, koncentracije insulin-sličnog faktora rasta 1(IGF-1) u plazmi su bile značajno više od onih u kontrolnoj grupi zdravih devojčica ($n = 18$; 52,9 vs 35,9 nmol/L; $p = 0,04$). Pritom, koncentracije IGF-1 i IGF-3 nisu bile značajno promenjene. Iako je razvoj nekih od karakteristika pubertetskog razvoja bio sporiji kod devojčica koje su počele sa terapijom okskarbazepina u prepubertetskom dobu, seksualna maturacija i rast kostiju kod devojčica koje su počele sa uzimanjem okskarbazepina u pubertetu nisu pokazali značajne razlike u poređenju sa kontrolnom grupom.³⁵ OHS može izazvati sniženje nivoa T4, bez uticaja na T3 ili TSH. Klinički značaj ovih rezultata je još uvek nejasno procenjen.

Rezultati standardnih psihometrijskih testova pokazuju da OHS minimalno utiče na kognitivno funkcionisanje odraslih s epilepsijom. Pojava psihomotorne sporosti, teškoće u koncentraciji i govoru su retke i doznno su zavisne. U toku je randomizovana studija koja treba da proceni uticaj lečenja OHS na kognitivno funkcionisanje u dece mlađe od 17 godina, sa novodijagnostikovanom epilepsijom. Saopšteno je da doza od 300 mg/dan nije bila udružena sa razvojem neurobihejvioralne toksičnosti.

Doziranje i primena

Okskarbazepin je odobren za upotrebu u dodatnoj terapiji žarišnih napada kod dece uzrasta ≥ 4 godina u SAD i Kanadi /14/ i u monoterapiji ili dodatnom lečenju žarišnih napada dece uzrasta ≥ 6 godina u Evropi.^{14,36}

Primena OHS se započinje klinički delotvornom dvokratnom dnevnom dozom. Preporučena početna doza OHS u dodatnoj i monoterapiji dece uzrasta 4-16 godina iznosi od 8-10 mg/kg/dan dvokratno (ne prelazeći 600 mg/dan). Doza OHS u monoterapiji se nedeljno može povećati za 10 mg/kg/dan do postizanja maksimalne dnevne doze od 45-50 mg/kg (ili po 5 mg/kg svaki treći dan, do postizanja preporučene ciljne do-

ze).³¹ Doza održavanja add-on OHS najčešće se postiže za dve nedelje i prosečno iznosi od 30 mg/kg/dan a u zavisnosti od terapijskog odgovora može se povećati do 46 mg/kg/dan.^{36,37} Preporučuje se shema doziranja zavisnog od telesne mase: a) 20-29kg- 900 mg OHS, b) 29.1-39 kg- 1200 mg OHS c) >39 kg-1800 mg/dan OHS. U kliničkim studijama je za postizanje ovih ciljnih doza primenjena prosečna dnevna doza od 31mg/kg (raspon 6-51mg/kg).

Konkomitantni AEL se može postupno obustaviti tokom 3-6 nedelja.

Konverzija na OHS u monoterapiji se preporučuje kod bolesnika koji imaju nepovoljnu kontrolu napada primenom standardnih AEL ili loše podnose druge lekove. Pokazano je da se kod bolesnika koji imaju nepovoljnu kontrolu napada uz karbamazepin, može odmah izvršiti konverzija terapije i prevođenje na OHS. Ova zamena može biti i postupna, iako nije pokazana prednost postepene zamene KBZ monoterapijom OHS. Učestalost napada i neželjenih dejstava se nije značajno razlikovala među grupama u odnosu na način supstitucije leka.³⁸ Iako prelaz na OHS monoterapiju može biti brz, kod dece se preporučuje postupna zamena prethodnog AEL i uvođenje OHS prema titracijskoj shemi.³¹

Mohsem i sar. (2005)¹⁹ su primenili prosečnu dozu OHS od 36.5 (15-70 mg/kg/dan) kod dece do 4 godine života. Pritom je kod dece mlađe od 2 godine ova doza bila nešto niža (prosečno 33 mg/kg).

Naša iskustva u primeni OHS kod dece

Primena OHS kod naših bolesnika sa farmakorezistentnim oblicima žarišnih epilepsija i epileptičkih sindroma u velikoj meri potvrđuju njegovu efikasnost u postizanju stabilne, dugotrajne kontrole žarišnih napada. U periodu od 2001. do 2005. godine, OHS je primenjen u grupi od 43 bolesnika (24 muških i 19 ženskih), dece i adolescenata od 4 do 25 godina (prosečno 12.3) sa farmako-rezistentnim, najčešće simptomatskim (31) žarišnim epilepsijama i epileptičkim sindromima sa prevagom žarišnih sekundarno-generalizovanih napada (Tabele 1 i 2). Retrospektivno je analizirana terapijska delotvorno-

st i podnošljivost OHS u ovoj grupi hospitalno i/ili ambulantno lečenih bolesnika u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu.

Tabela 1. Osnovne demografske i kliničke karakteristike ispitivane grupe

Period kliničkog praćenja	2001-2005
Ispitanici (broj)	43
Pol m : ž	24 : 19
Uzrast (god) x (raspon)	12,3 (4 – 25)
Trajanje bolesti (god) x (raspon)	3,9 (1,4- 8.6)
Etiologija simptomatska : kriptogena : idiopatska	31 : 10 : 2

Distribucija etiologije u grupi sa simptomatskom žarišnom epilepsijom je pokazala sledeće uzroke farmakorezistentnih napada:

Malformacije kortikalnog razvoja -11, fako-matoze - 5, perinatalne povrede - 7, stečene povrede mozga - 2, infekcije mozga -2, urođene greške metabolizma - 3, ponavljani febrilni napadi-1.

Tabela 2. Distribucija tipova napada i epileptičkih sindroma u ispitivanoj grupi

Tip napada/epileptičkog sindroma	Broj	%
Tip napada		
prosti žarišni	9	20,9
složeni žarišni	16	37,2
žarišni sa sek. generalizacijom	12	27,9
mešoviti	6	14,0
Tip epileptičkog sindroma		
epilepsija čeonog režnja	8	18,7
epilepsija temporalnog režnja	17	39,5
epileptička encefalopatija	13	30,2
drugo	5	11,6

Kod većine bolesnika OHS je komedikovano uz valproate (24), a ređe uz karbamazepin (2), lamotrigin (5) i topiramet (3). Kod 9 bolesnika sa parcijalnom epilepsijom OHS je primenjen u vidu monoterapije posle obustave prethodnog nedeletvornog (neefikasnog) antiepileptičkog leka (AEL).

Doziranje je bilo prilagođeno uzrastu i telesnoj masi. Primljena je inicijalna dnevna doza OHS u dodatnoj i monoterapiji dece uzrasta 4-

16 godina u iznosu od 5-10 mg/kg/dan dvokratno. Ciljna doza OHS u monoterapiji od 30-50 mg/kg/dan je postignuta za 3-5 nedelja. Okskarbazepin u dodatnoj terapiji je primenjen u prosečnoj dnevnoj dozi od 28mg/kg (raspon 10-45mg/kg). Kod četiri bolesnika, konverzija KBZ na OHS u monoterapiji je izvršena za jedan dan.

Terapijski odgovor

Procena terapijske delotvornosti leka posle završene titracije je pokazala postizanje potpune kontrole napada kod 7 (16,3 %) bolesnika i redukciju broja napada za >50 % u 17 (39,5 %) bolesnika. Bolesnici sa povoljnim terapijskim odgovorom su nastavili sa uzimanjem OHS u monoterapiji ili dodatnom lečenju. Grupa od 27 bolesnika je praćena tokom 6 do 42 meseca (prosečno 18.4) (Tabela 3, Grafik).

Kod 17 (29,6%) bolesnika je uspostavljena stabilna dugotrajna kontrola napada u vremenskom rasponu od 10 do 42 meseca (prosečno 18.7 meseci). Lek je zbog nedelotvornosti (kontrola napada <50%) obustavljen u 7 (16,3%) bolesnika. Kod 4 bolesnika sa višegodišnjom (1,5-4.7 godina) lošom kontrolom napada i farmakorezistencijom na sve raspoložive konvencionalne i nove AEL izbora je uvođenje OHS dovelo do potpune kontrole napada ili redukcije njihove učestalosti za > 75%. Uz OHS je kod njih po prvi put postignuta stabilna višemesečna kontrola žarišnih napada. U svim slučajevima je prethodnim ispitivanjima dijagnostikovana simptomatska fokusna epilepsija (fakomatoza -2, kortikalna disgenerezija-2). Kod jednog deteta sa Sturge- Weber-ovim sindromom zapažena je epizoda nekonvulzivnog kompleksnog žarišnog epileptičkog statusa indukovano naglim prestankom uzimanja OHS (nemogućnost nabavke). Po ponovnom uvođenju leka došlo je do uspostavljanja povoljne kontrole napada.

Analiza uticaja OHS na EEG zapise je pokazala da je klinički zapaženo poboljšanje kontrole napada (redukcija broja napada ili njihova potpuna kontrola) najčešće koreliralo sa suzbijanjem fokusa šiljak-talasa ili bilateralnih paroksizama šiljak-talasa. Odsustvo značajnih promena na EEG zapisu u odnosu na period pre uvođenja

OHS je uglavnom zabeleženo kod dece sa izostajanjem željenog terapijskog odgovora. Pogoršanje EEG nalaza je registrovano kod bolesnika sa primenom OHS u cilju lečenja pogrešno dijagnostikovanih žarišnih napada, pa je uvođenje leka indukovalo klinički zapaženu agravaciju neprepoznatih složenih apsansnih i miokloničkih napada (Tabela 4).

Tabela 3. Terapijski odgovor na primenu OHS

Kontrola napada	Broj	%
Potpuna (100%)	7	16,3
Redukcija broja napada za > 50%	17	39,5
Nedelotvornost (< 50%)	10	23,3
Prekid titracije zbog ND ili loše komplijanse	9	20,9
Ukupno	43	100,0

Tabela 4. Uticaj OHS na EEG zapise u ispitivanoj grupi bolesnika

EEG	Broj	%
Normalizovan	6	13,9
Poboljšan	14	32,6
Bez većih promena	18	41,9
Pogoršan	5	11,6
Ukupno	43	100,0

Neželjena dejstva

Obustava primene OHS

Lek je u fazi titracije (6-11 mg/kg/dan) obustavljen u 4 bolesnika zbog pogoršanja kontrole generalizovanih napada. U po dva bolesnika je došlo do indukcije atipičnih apsansnih i segmenatnih miokloničkih napada, koji su bili pogrešno prepoznati kao žarišni. U svim slučajevima je klinički zapaženo pogoršanje bilo praćeno pojavom EEG bilateralnih paroksizama šiljak-talasa. Nije došlo do razvoja epizode epileptičkog statusa. Po brzom obustavi OHS je došlo do redukcije broja generalizovanih napada, svođenja njihove učestalosti na period pre uvođenja OHS i ublaženja paroksizmalne EEG aktivnosti.

Loš izbor AEL može imati za posledicu nedelotvornu kontrolu napada, ali može dovesti i do izazivanja učestalijih napada. Primena neodgovarajućeg AEL može dovesti do pogoršanja,

naročito primarne generalizovane epilepsije, i pojave učestalih napada pa i epileptičkog statusa. Brojni su prikazi povećanja učestalosti apsansnih napada posle primene KBZ, tiagabina, vigabatrina i pogoršanja miokloničkih napada posle davanja navedenih lekova i lamotrigina (Jović, 2003-39).

Prolazna pojava vrtoglavice, mučnine, povraćanja, sedacije, ataksije i dvoslika zapažena je kod 20,9% bolesnika. Asimptomatska hiponatremija je registrovana kod jedne bolesnice, kod koje je OHS primenjen u dodatnoj terapiji i komedikaciji sa još dva AEL.

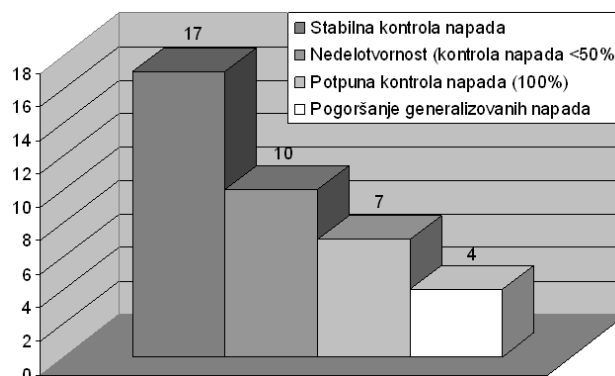
Primena OHS u adjuvantnoj terapiji (komedikacija sa valproatima) je obustavljena kod jednog bolesnika zbog razvoja ozbiljnog neželjenog dejstva (toksialergijska kutana reakcija), iako je zapažen povoljan inicijalni terapijski odgovor i postignuta je redukcija broja napada za >50% iako ciljna doza još nije bila postignuta. Do pojave urtikarijske ospe je došlo u fazi titracije OHS pri dnevnoj dozi od 12,5 mg/kg, u komedikaciji sa 30 mg/kg valproata. Po obustavi OHS je došlo do potpunog povlačenja ospe, bez sistemskih komplikacija, ali uz povećanje učestalosti napada do nivoa pre uvođenja OHS. Ovaj bolesnik, dečak sa farmakorezistentnom simptomatskom fokusnom epilepsijom, prethodno je u toku kliničkog praćenja razvio difuzni makulopapulozni egzantem na primenu lamotrigina (1 mg/kg) u toku titracije ovog leka. U dva bolesnika je lek obustavljen zbog razvoja vrtoglavice, povraćanja, dvoslika i ataksije. Navedena neželjena dejstva su se javila u drugoj nedelji lečenja uz dnevne doze OHS od 14 mg/kg i 18 mg/kg. Loša komplijansa je bila razlog obustave leka kod dva slučaja. Obustava okskarbazepina nije dovela do značajnijeg pogoršanja kontrole napada (Tabela 5).

Odsustvo značajnijih neželjenih dejstava OHS u naših bolesnika pokazuje povoljan bezbednosni profil OHS u uslovima spore titracije.

Kod četiri bolesnika konverzija KBZ na OHS u monoterapiji je izvršena za jedan dan, bez uticaja na kontrolu napada i bez neželjenih dejstava.

Tabela 5. Razlozi za obustavu OHS tokom titracije u ispitivanoj grupi

Parametar	Broj	%
Neželjena dejstva	3	7.0
Pogoršanje epilepsije	4	9.3
Loša komplijansa	2	4.6
Ukupno	9	20,9



Grafik 1. Kontrola napada kod naših bolesnika uz OHS u monoterapiji ili dodatnom lečenju

Mesto okskarbazepina u lečenju epilepsija detinjstva

Okskarbazepin je pokazao delotvornost u dodatnoj i monoterapiji, u lečenju prostih i složenih žarišnih napada, sa i bez sekundarne generalizacije, kod dece i adolescenata sa epilepsijom.

Povoljan bezbednosni profil, nizak potencijal za interakcije sa drugim lekovima i dobra podnošljivost čine okskarbazepin značajnim preparatom u lečenju žarišnih epilepsija detinjstva.

Literatura:

1. Welington K, Goa KL. Oxcarbazepine: an update of its efficacy in the management of epilepsy. *CNS drugs* 2001; 15 (2): 137-63
2. Grant SM, Faulds D. Oxcarbazepine: a review of its pharmacology and therapeutic potential in epilepsy: trigeminal neuralgia and affective disorders. *Drugs* 1992; 43: 873-88
3. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl. 5: S 37-46
4. Wamil AW, Schmutz M, Portet C, et al. Effects of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbamazepine on action potential firing and generalized seizures. *Eur J Pharmacol* 1994; 271: 301-8
5. Stefani A, Pisani A, De Murtas M, et al. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on the corticostriatal system II: modulation of high-voltage-activated calcium currents. *Epilepsia* 1995; 36 (10): 997-1002
6. Calabresi P, De Murtas M, Stefani A, et al. Action of GP 47779, the active metabolite of oxcarbazepine, on

- the corticostriatal system I: modulation of corticostriatal synaptic transmission. *Epilepsia* 1995; 36 (10): 990-6
7. Dam M, Ostergaard LH. Oxcarbazepine. In: Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, editors. *Antiepileptic drugs*. 5th ed. New York: Raven Press, 1995: 987-95
 8. Pariente-Khayat A, Tran A, Vauzelle-Kervuroedan F, et al. Pharmacokinetics of oxcarbazepine as add-on therapy in epileptic children (abstract). *Epilepsia* 1994; 35 Suppl. 8: 119
 9. Schachter SC. Oxcarbazepine : current status and clinical applications. *Expert Opin Invest Drug* 1999; 8 (7): 1103-12
 10. Dickinson RG, Hooper WD, Dunstan PR, et al. First dose and steady state pharmacokinetics of oxcarbazepine and its 10-hydroxy metabolite. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 69-74
 11. Tartara A, Galimberti CA, Manni R, et al. The pharmacokinetics of oxcarbazepine and its active metabolite 10-hydroxy-carbazepine in healthy subjects and in epileptic patients treated with phenobarbitone or valproic acid. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 36 (4): 366-8
 12. Emilien G, Maloteaux JM. Pharmacological management of epilepsy: mechanism of action, pharmacokinetic drug interactions and new drug discovery possibilities. *Int J Clin Pharmacol ther* 1998; 36: 181-94
 13. McKee PJW, Blacklaw J, Forrest G, et al. A double-blind, placebo-controlled interaction study between oxcarbazepine and carbamazepine, sodium valproate and phenytoin in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* 1994; 37: 27-32
 14. Novartis Pharmaceuticals Corporation. Oxcarbazepine prescribing information (Accessed 2003 Mar 20)
 15. May TW, Rambeck B, Sälke-Kellermann A. Fluctuations of 10-hydroxy-carbazepine during the day in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1996 Jun; 93 (6): 393-7
 16. Guerreiro SM, Vigonius U, Pohlmann H, et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenitoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997 Jun ; 27 (3): 205-13
 17. May TW, Rambeck B, Jurgens U. Influence of oxcarbazepine and methsuximide on lamotrigine concentrations in epileptic patients with and without valproic acid comedication: results of a retrospective study. *Ther Drug Monit* 1999; 21 (2): 175-81
 18. Zaccara G, Gangemi RF, Gatti G, et al. Influence of single and repeated doses of oxcarbazepine on the pharmacokinetic profile of felodipine. *Ther Drug Monit* 1993; 15: 39-42
 19. Mohsem B, Kothare SV, Mostofi N, et al. Oxcarbazepine Therapy in Children Younger Than 4 Years Old: A Clinical Experience from a Single Center. *Epilepsia* 2005; Suppl.
 20. Dizdärer G, Kangin M, Sutcuoglu S, et al. A comparison of carbamazepine and oxcarbazepine in partial epilepsies (abstract). *Epilepsia* 2000; 41 (Suppl.): 67-8
 21. Beydoun A, Sachdeo RC, Rosenfeld WE, et al. Oxcarbazepine monotherapy for partial-onset seizures. A multicenter, double-blind, clinical trial. *Neurology* 2000; 54:2245-51
 22. Kothare SV, Khurana DS, Mostofi N, et al. Oxcarbazepine Monotherapy for Partial Epilepsy in a Pediatric population. *Epilepsia* 2005;
 23. Gaily E, Granstrom M-L, Liukkonene E. Oxcarbazepine in the treatment of early childhood epilepsy. *J Child Neurol* 1997 Nov; 12 (8): 496-8
 24. Mandelbaum DE, Kugler SL, Wenger E, et al. The safety and efficacy of oxcarbazepine as adjunctive therapy in children: an open-label study (abstract). *Ann Neurol* 1998 Sep; 44: 580
 25. Korn-Merker E, Holtmann M, Krause M, et al. Oxcarbazepine; experiences in 142 children and adolescents with difficult-to-treat epilepsies (abstract). *Epilepsia* 2001; 42 Suppl. 7: 181
 26. Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000; 54 (12): 2237-44
 27. Beydoun A, Sachdeo RC, Kutluay E, et al. Sustained Efficacy and long-term Safety of Oxcarbazepine: One-year Open-label Extension of a Study in Refractory Partial Epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44(9): 1160-5
 28. Friis ML, Kristensen O, Boas J, et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta neurol Scand* 1993 Mar; 87(3): 224-7
 29. Borusiak P, Korn-Merker E, Holert N, et al. Oxcarbazepine in treatment of childhood epilepsy: a survey of 46 children and adolescents. *J Epilepsy* 1998 Nov 31; 11: 355-60
 30. Sachdeo R, Glauser T, Wheless J, et al. Oxcarbazepine adjunctive therapy in children is effective whether used with carbamazepine or other antiepileptic drugs (abstract). *Ann Neurol* 2002 Sep; 52 Suppl. 1: 119
 31. Schmidt D, Arroyo S, Baulac M, et al. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:167-170
 32. Woster P, Carrazana EJ. Oxcarbazepine and hyponatremia (letter). *Am J Ther* 2002 Mar 1; 59 (5): 467
 33. Holtmann M, Krause M, Opp J, et al. Oxcarbazepine-Induced Hyponatremia and the Regulation of Serum Sodium after Replacing Carbamazepine with Oxcarbazepine in Children. *Neuropediatrics* 2002; 33:298-300.
 34. Palmer BF, Gates JR, Lader M. Causes and Management of Hyponatremia. *Ann Pharmacother* 2003;37:1-9.
 35. Rättyä J, Vainionpää L, Knip M, et al. The effects of valproate, carbamazepine, and oxcarbazepine on growth and sexual maturation in girls with epilepsy. *Pediatrics* 1999 Mar; 103 (3) : 588-93
 36. British National Formulary. *Antiepileptics*. London : The Pharmaceutical Press, 2000 ; No. 40 : 222-39
 37. Novartis Pharmaceuticals. Novartis receives approvable letter for trileptal-oxcarbazepine as monotherapy in childhood epilepsy (media release). 2001.
 38. Albani F, Grassi B, Ferrara R, Turrini R, Baruzzi A. Immediate (overnight) switching from carbamazepine to oxcarbazepine monotherapy is equivalent to a progressive switch. *Seizure* 2004 ; 13 :254-63
 39. Jović JN. Neželjena dejstva novih antiepileptičkih lekova - pogoršanje epilepsije izazvano novim AEL. Zbornik radova, II. Simpozijum razvojne neurologije i psihijatrije, 2003: 173-84.

KARVEDILOL U LEČENJU FIBRILACIJE PRETKOMORA

Suzana Milutinović¹, Radovan Karadžić¹, Milan Pavlović¹,
Miloje Tomašević², Svetlana Apostolović², Milan Živković²

¹ Poliklinika Varnava, Niš

² Zdravstveni centar, Leskovac

SAŽETAK

Fibrilacija pretkomora je najčešća srčana aritmija. Karvedilol je neselektivni blokator adrenergičkog sistema koji je indikovani u fibrilaciji pretkomora. Cilj ovog istraživanja je bio da se ispituju kliničke karakteristike obolelih od fibrilacije pretkomora i primena beta blokatora karvedilola. Istraživanjem je obuhvaćena grupa od 52 bolesnika sa fibrilacijom pretkomora: 28 (53,9%) muškaraca i 24 (46,1%) žene. Kod svih bolesnika je urađen kardiološki i ehokardiografski pregled. Istraživanje je urađeno u poliklinici Varnava u Nišu. Najčešće bolesti udružene sa fibrilacijom pretkomora su bile: arterijska hipertenzija kod 43 (82,7%) bolesnika, koronarna bolest kod 10 (19,2%) bolesnika, srčana insuficijencija kod 10 (19,2%) bolesnika. Najčešće korišćeni antiaritmici su bili: beta blokatori kod 33 (63,4%) bolesnika, amiodaron kod 20 (38,4%) bolesnika, glikozidi digitalisa kod 18 (34,6%) bolesnika, propafenon kod 7 (13,4%) bolesnika, antagonisti kalcijuma kod 2 (3,8%) bolesnika. Beta blokator koji je najviše primenjen je bio karvedilol kod 20 bolesnika (38,4%). Peroralnu antikoagulantnu terapiju je primalo 27 (51,9%) bolesnika, antiagregacionu 21 (40,4%) bolesnik.

Ključne reči: fibrilacija pretkomora, beta blokatori, karvedilol

SUMMARY

Atrial fibrillation is the most common cardiac arrhythmia. Carvedilol is a non selective beta blocker which is indicated in atrial fibrillation. The aim of this study was to investigate the clinical characteristics of patients with atrial fibrillation and the use of carvedilol. Investigation included 52 patients with atrial fibrillation: 28 (53,9%) males and 24 (46,1%) females. All patients passed cardiologic and echocardiographic examination. Investigation was conducted in polyclinic Varnava in Nis. The most frequent concomitant diseases, in patients with atrial fibrillation, were: arterial hypertension in 43 (82,7%) patients, heart failure in 10 (19,2%) patients, coronary heart disease in 10 (19,2%) patients. The most frequent prescribed antiarrhythmic drugs were: beta blockers in 33 (63,4%) patients, amiodarone in 20 (38,4%) patients, digitalis glycosides in 18 (34,6%) patients, propafenone in 7 (13,4%) patients, calcium antagonists in 2 (3,8%) patients. Beta blocker, most frequently used, was carvedilol in 20 (38,4%) patients. In 27 (51,9%) patients with atrial fibrillation anticoagulant therapy was prescribed, antiplatelet therapy in 21 (40,4%) patients.

Key words: atrial fibrillation, beta blockers, carvedilol

Uvod

Fibrilacija pretkomora (FA) je najčešća srčana aritmija. FA je udružena sa povećanjem mortaliteta i povećanjem morbiditeta od tromboembolijskih komplikacija.¹⁻⁴ FA je često udružena sa srčanom insuficijencijom koja je takođe praćena povećanjem mortaliteta. Karvedilol je neselektivni blokator adrenergičkog sistema koji svoje dejstvo ostvaruje blokadom beta 1, beta 2 i alfa 1 receptora ali i svojim antioksidantnim i antiendotelnim dejstvom. Karvedilol je indikovani u FA.^{5,6}

Cilj rada

Cilj istraživanja je bio da se ispituju osnovne kliničke karakteristike bolesnika sa FA i upotreba karvedilola u lečenju FA.

Metod rada

Istraživanjem je obuhvaćena grupa od 52 bolesnika sa FA. Kod svih bolesnika je urađen klinički kardiološki pregled, EKG i ehokardiografski pregled. Ehokardiografski pregled je urađen na aparatu HP 2500 Sonos, prema preporukama Američkog udruženja za ehokardiografiju.⁷ Kod jednog broja bolesnika urađen je 24-časovni EKG, test fizičkog opterećenja, hormoni štitaste

Adresa autora: Mr sc med dr Suzana Milutinović, internista- kardiolog, Poliklinika Varnava, Ćirila i Metodija 25, 18000 Niš, tel: 016/520-360, 520-680, 520-705 e-mail: varnava@eunet.yu

žlezde. Ispitivanje je urađeno u poliklinici Var-nava u Nišu.

Rezultati

Istraživanjem je obuhvaćena grupa od 52 bolesnika: 28 (53,9%) muškaraca i 24 (46,1%) žene. Osnovne kliničke karakteristike ispitanika su prikazane na Tabeli 1.

Tabela 1. Kliničke karakteristike bolesnika sa fibrilacijom pretkomora

	Bolesnici sa fibrilacijom pretkomora
Godine	69,4 ± 10,6
Muški pol (%)	28 (53,9%)
Ženski pol (%)	24(46,1%)
sis KP (mmHg)	146,1 ± 22,2
dij KP (mmHg)	91,7 ± 12,5
SF (udara/min)	77,1 ± 14,0

dij KP- dijastolni krvni pritisak, SF- srčana frekvencija, sis KP- sistolni krvni pritisak

U grupi od 52 bolesnika sa FA najviše je bilo onih koji su imali arterijsku hipertenziju, čak 43 (82,7%). Srčanu insuficijenciju i koronarnu bolest (anginu pectoris i prethodni infarkt miokarda) je imalo po 10 ispitanika (19,2%), pleuroperikardijalne adhezije 10 ispitanika (19,2%), diabetes mellitus 6 ispitanika (11,5%). Mitralna regurgitacija (veća od 2+ ehokardiografski) je pronađena kod 20 ispitanika (38,5%), ali je pronađena i kod svih bolesnika sa srčanom insuficijencijom i dilatantnom kardiomiopatijom kao sekundarna promena. Mitralnu stenozu su imala 3 bolesnika (5,7%), aortnu manu (stenozu i insuficijenciju) je imao 1 bolesnik (1,9%) i ASD post operativno 1 bolesnik (1,9%). Hipertireozu, prolaps mitralne valvule i sinus sick sindrom je imalo po 2 bolesnika (3,8%) (Tabela 2).

Ehokardiografske karakteristike bolesnika sa FA pokazuju da su srednje vrednosti dijastolnog dijametra leve komore i ejeckione frakcije u granicama referentnih vrednosti, a srednje vrednosti debljine septuma, zadnjeg zida leve komore i veličina leve pretkomore povećane (Tabela 3).

Tabela 2. Bolesti udružene sa fibrilacijom pretkomora

	Bolesnici sa fibrilacijom pretkomora
AH(%)	43 (82,7%)
DM (%)	6(11,5%)
PP adhezije (%)	10(19,2%)
PMV (%)	2 (3,8%)
SI (%)	10(19,2%)
MI (%)	20 (38,4%)
MS (%)	3 (5,7%)
Hyperthyreosis (%)	2 (3,8%)
KB (AP+PIM)	10 (19,2%)
DC	5 (9,6%)
SSS	2 (3,8%)
AS+AI	1 (1,9%)
ASD p.o.	1 (1,9%)

AH- arterijska hipertenzija, AI- aortna insuficijencija, AP- angina pectoris, AS-aortna stenozu, ASD p.o.- defekt interatrijalnog septuma post operationem, DC- dilatantna kardiomiopatija, DM- diabetes mellitus, KB- koronarna bolest, MI- mitralna insuficijencija, MS- mitralna stenozu, PIM- prethodni infarkt miokarda, PP adhezije- pleuroperikardijalne adhezije, PMV- prolaps mitralne valvule, SI- srčana insuficijencija, SSS- sinus sick syndroma

Tabela 3. Ehokardiografske karakteristike bolesnika sa fibrilacijom pretkomora.

	Bolesnici sa fibrilacijom pretkomora
DD LK (mm)	53,9 ± 6,2
IVS (mm)	11,2 ± 1,7
ZZ LK (mm)	10,6 ± 1,2
LP (mm)	47,1 ± 7,0
EF (%)	58,2 ± 12,9

EF- ejeckiona frakcija, DD LK- dijastolni dijametar leve komore, IVS- interventrikularni septum, LP- leva pretkomora, ZZ LK- zadnji zid leve komore

U lečenju bolesnika sa FA najčešće primenjeni antiaritmici su bili beta blokatori, kod 33 bolesnika (63,4%), zatim amiodaron, kod 20 bolesnika (38,4%), glikozidi digitalisa, kod 18 bolesnika (34,6%), propafenon, kod 7 bolesnika (13,4%) i antagonisti kalcijuma, kod 2 bolesnika (3,8%). Najčešće primenjen beta blokator je bio karvedilol, kod 20 bolesnika (38,4%). Anti-koagulantna terapija je primenjena kod 27 bolesnika (51,9%), antiagregaciona terapija kod 21 bolesnika (40,4%).

Diskusija

FA je najčešća aritmija, u SAD-a od nje boluje oko 2,3 miliona bolesnika. FA je veliki zdravstveni problem jer je praćena povećanjem mortaliteta i povećanjem morbiditeta pre svega od tromboembolijskih komplikacija. Najznačajnija tromboembolijska komplikacija je embolijski moždani udar.¹⁻⁴

FA je često udružena sa drugim bolestima kao što su: arterijska hipertenzija, koronarna bolest, srčana insuficijencija, šećerna bolest. U našem istraživanju najčešći pratioci FA su bili: arterijska hipertenzija kod 43 (82,7%) bolesnika, koronarna bolest kod 10 (19,2%) bolesnika, srčana insuficijencija kod 10 (19,2%) bolesnika. Ovaj nalaz odgovara rezultatima studije Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation koja je obuhvatila 5333 ambulantnih ili hospitalnih bolesnika sa FA u 35 zemalja Evrope sa ciljem da se ispituju osnovne kliničke karakteristike bolesnika sa FA i usklađenost lečenja FA sa važećim preporukama, a čiji su rezultati prvi put objavljeni oktobra 2005. godine. Studija Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation je pokazala da je arterijska hipertenzija bila najčešća pridružena bolest kod bolesnika sa FA, a za njom slede srčana insuficijencija i koronarna bolest po učestalosti.² FA je bila češća kod muškaraca, što je viđeno i u Framingham-skoj studiji.⁸

Preporuke za lečenje fibrilacije pretkomora¹ savetuju: lečenje aritmije i prevenciju tromboembolijskih komplikacija.

Lečenje aritmije može da se sprovodi kao: kontrola ritma i kontrola frekvencije. Kontrola ritma predstavlja konverziju u sinusni ritam, bilo medikamentozno bilo elektrokonverzijom. Tipični lekovi za kontrolu ritma su antiaritmici IA, IC i III grupe. Kontrola srčane frekvencije se uglavnom sprovodi antiaritmici II, IV grupe ili kardiotoničnim glikozidima. Odluka o lečenju svakog pojedinačnog bolesnika je zavisna od kliničke slike: da li se radi o prvom napadu bolesti, ako je ponovljen koji je po redu, koliko je bilo trajanje aritmije u ranijim atacima, da li se radi o simptomatskom bolesniku, da li je u pitanju permanentan oblik bolesti, da li je u pitanju "lone AF", da li postoji neka druga pridruže-

na bolest, kao što je srčana insuficijencija, srčana mana, koronarna bolest.

Do sada je kontrola ritma smatrana terapijom izbora kod bolesnika sa FA. Rezultati nekih novih studija, kao što je AFFIRM, pokazali su da nema razlike u dugoročnom preživljavanju između bolesnika sa FA kod kojih je primenjena kontrola ritma u odnosu na bolesnike kod kojih je primenjena kontrola frekvencije uz antikoagulantnu terapiju. Takođe, nije bilo razlike ni u funkcionalnom statusu, pre svega u podnošenju opterećenja, kod te dve grupe bolesnika.^{9,10}

Ima podataka u novijoj literaturi da je kontrola srčane frekvencije uz antikoagulantnu terapiju praćena manjom stopom mortaliteta i morbiditeta od tromboembolijskih komplikacija kod žena.¹¹

Antiaritmični lekovi koji su najviše korišćeni u našem istraživanju su: beta blokatori kod 33 bolesnika (63,4%), amiodarom kod 20 bolesnika (38,4%), glikozidi digitalisa kod 18 bolesnika (34,6%), propafenon kod 7 bolesnika (13,4%), antagonisti kalcijuma kod 2 bolesnika (3,8%). Karvedilol je primenjen kod 20 bolesnika (38,4%). Izbor antiaritmika je vršen individualno, na osnovu kliničke slike kod svakog pojedinačnog pacijenta.

Beta blokatori su primenjeni kod bolesnika sa FA i sa prisutnom srčanom insuficijencijom, koronarnom bolešću, arterijskom hipertenzijom, hipertireozom. Među primenjenim beta blokatorima najčešće je upotrebljen karvedilol kod 20 bolesnika (38,4%) zbog dokazanog povoljnog dejstva u srčanoj insuficijenciji, arterijskoj hipertenziji, koronarnoj bolesti. Prema rezultatima COMET studije karvedilol smanjuje ukupni mortalitet i učestalost hospitalnog lečenja kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i FA u odnosu na bolesnike sa srčanom insuficijencijom i FA koji su lečeni metoprololom. Bolesnici koji su uključeni u COMET studiju su imali srčanu insuficijenciju i bili su na tretmanu diureticima, ACE inhibitorima i kardiotoničnim glikozidima pre davanja beta blokatora: karvedilola ili metoprolola. COMET studija je pokazala za 17% bolje preživljavanje kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom koji su lečeni karvedilolom u

odnosu na bolesnike koji su lečeni metoprolol tartaratom i na taj način ustoličila karvedilol kao lek izbora za lečenje srčane insuficijencije.^{12,13,14} Karvedilol koji je dodat kardiotoničnim glikozidima, prema rezultatima CAFE studije, daje značajno poboljšanje kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i FA. Prema rezultatima iste studije, 13% do 27% bolesnika sa FA je imalo hroničnu srčanu insuficijenciju.^{15,16} U našem istraživanju, među bolesnicima sa FA, njih 19,2% je imalo srčanu insuficijenciju. Karvedilol u kombinaciji sa digoksinom je superioran u odnosu na pojedinačnu primenu samo karvedilola ili digoksina kod bolesnika sa FA i srčanom insuficijencijom.⁵ Digoksin se koristi u lečenju srčane insuficijencije i FA skoro dva veka ali se pokazalo da nije dovoljan za kontrolu srčane frekvencije u opterećenju, kada je povećan tonus simpatičkog nervnog sistema. Takođe, digoksin ne popravljaju preživljavanje kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i sinusnim ritmom. Za beta blokatore je dokazano da popravljaju preživljavanje kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom i sistolnom disfunkcijom leve komore, takođe popravljaju i kontrolu srčane frekvencije u naporu. Karvedilol je efikasan u lečenju srčane insuficijencije i kod bolesnika sa FA i kod bolesnika koji su u sinusnom ritmu⁶, pa ga treba obavezno uključiti u terapiju, jer se na taj način može očekivati produženje života bolesnika i manja učestalost hospitalnog lečenja sa smanjenjem troškova lečenja.

Karvedilol je pokazao dobre efekte u lečenju FA i srčane insuficijencije kod osoba starijih od 70 godina, pa ga treba primenjivati i kod starijih osoba (17), što u praksi za sada nije slučaj jer lekari imaju rezervu u primeni beta blokatora kod starijih ljudi.

Karvedilol je u istraživanju na bolesnicima posle preležanog infarkta pokazao da je moćan antiaritmik lek u suprimiranju i pretkomorskih i komorskih aritmija. Kod bolesnika koji su preležali infarkt miokarda i imaju sniženu EF < 40%, karvedilol je pokazao smanjenje učestalosti FA u 59% bolesnika. Smatra se da karvedilol to dejstvo ostvaruje pre svega blokadom beta 1 i beta 2 receptora ali i svojim antioksidantnim de-

jstvom, blokadom alfa receptora i antiendotel-nim dejstvom.^{18,19} Karvedilol je efikasan u sprečavanju AF kod bolesnika koji su operisani i imaju aorto-koronarni by-pass ili arteficialne valvule i smatra se lekom izbora u terapiji takvih bolesnika post operativno.²⁰

Amiodaron je superioran u postizanju konverzije u sinusni ritam i kasnijem održavanju sinusnog ritma kod bolesnika sa FA²¹ i u našem istraživanju je korišćen kao lek izbora kod bolesnika kod kojih smo želeli kontrolu ritma. Propafenon je korišćen sa istom namenom kod nešto manjeg broja bolesnika.

Glikozidi digitalisa su primenjeni kod bolesnika sa srčanom insuficijencijom u kombinaciji sa beta blokatorima. Antagonisti kalcijuma su primenjeni kod bolesnika koji su imali pridruženu hroničnu opstruktivnu bolest pluća.

Antikoagulantna terapija je indikovana kod bolesnika kod kojih će biti sprovedena medikamentozna konverzija ili elektrokonverzija a AF traje više od 48 sati i kod bolesnika koji imaju povećani rizik za razvoj tromboembolijskih komplikacija a to su: stariji od 60 godina sa šećernom bolešću ili koronarnom bolešću, stariji od 75 godina, bolesnici sa srčanom insuficijencijom, mitralnom stenozom, veštačkom valvulom ili ranijom tromboembolizmom. Kod ostalih je indikovana antiagregaciona terapija.^{1,2}

U našem istraživanju peroralnu antikoagulantnu terapiju je primalo 27 bolesnika (51,9%), antiagregacionu terapiju 21 bolesnik (40,4%). Imali smo 4 bolesnika bez antikoagulantne ili antiagregacione terapije, ali su to bili bolesnici sa paroksizmalnom F A i kasnije stabilnim sinusnim ritmom.

U Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation peroralna antikoagulantna terapija je bila primenjena kod 67% bolesnika i to je, do sada, najbolji rezultat što se tiče primene antikoagulantne terapije u jednoj velikoj studiji.

Prema preporukama Evropskog i Američkog udruženja kardiologa, primena oralne antikoagulantne terapije u vidu antagonista vitamina K, čiji je predstavnik varfarin, je lek izbora u prevenciji tromboembolijskih komplikacija a pre svega embolijskog moždanog udara.^{1,22,23,24} Opti-

malni intenzitet antikoagulantne terapije se postiže kada je INR (international normalized ratio) između 2-3. Kada je INR manji od 2 postoji povećan rizik od tromboembolijskih komplikacija. Kada je INR veći od 3 postoji povećana učestalost hemoragijskih komplikacija.^{25,26,27} Antikoagulantnu terapiju treba primenjivati i kod starijih osoba sa održavanim INR u rasponu od 1,6 do 2,5. Ima podataka u literaturi da primena antikoagulantne terapije kod starijih osoba nije još uvek dovoljno rasprostranjena.²⁸

Zaključak

Arterijska hipertenzija je najčešći pratilac fibrilacije pretkomora i sreće se kod 43 (82,7%) bolesnika, a za njom slede koronarna bolest, kod 10 (19,2%) bolesnika i srčana insuficijencija kod 10 (19,2%) bolesnika.

U lečenju FA je primenjena strategija na osnovu kliničke slike svakog pojedinačnog bolesnika: kod nekih kontrola ritma, kod nekih kontrola frekvencije. Najčešće korišćeni antiaritmici su bili: beta blokatori kod 33 (63,4%) bolesnika, amiodaron kod 20 (38,5%) bolesnika, glikozidi digitalisa kod 18 (34,6%) bolesnika, propafenon kod 7 (13,4%) bolesnika, antagonisti kalcijuma kod 2 (3,8%) bolesnika.

Karvedilol je bio najviše primenjen beta blokator i to kod 20 bolesnika (38,5%).

Literatura:

1. Fuster V, Ryden L.E, Asinger R.W. et al. ACC/ AHA/ ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2001; 22: 1852-1923.
2. Nieuwlaat R, Capucci A, Camm J, Olsson, B, Andersen D, Davies D et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries. The Euro heart survey on atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 26:2422-2434.
3. Chugh S, Blackshear J, Shen W-K, Hammill S, Gersh B. Epidemiology and natural history of atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:3 71 -3 78.
4. Gersh J.B, Tsang S.M.T, Barnes E.M, Seward B.J. The changing epidemiology of non valvular atrial fibrillation: the role of novel risk factors. *Eur Heart J* 2005; 26 Suppl:C5-C11.
5. Kowey P. A review of carvedilol arrhythmia data in clinical trials. *J Cardiovasc Pharmacol Therapeut* 2005; 10 Suppl I: 559-568.
6. Gheorghiade M, Robbins J, Lukas M.A. Role of carvedilol in atrial fibrillation: insights from clinical trials. *Am J Cardiol* 2004; 93 Suppl: 53B-57B.
7. Feigenbaum H. Echocardiography. Philadelphia. Fifth edition. Lee & Fabiger. 1994:134-158.
8. Wolf P.A, Benjamin EJ, Belanger A.J. Secular trends in the prevalence of atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1996; 131:790-795.
9. Olshansky B, Resenfeld L.E, Warner A.L. et al. The atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study: approaches to control rate in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:1201-8.
10. Chang M.K, Shemansky L, Sherman D.G. et al for the AFFIRM investigators. Functional study in rate versus rhythm control strategies for atrial fibrillation results of the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) functional status sub-study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1891-9.
11. Rienstra M, Van Valdhuisen D. J, Hagend V.E. Gender related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation: data on the Rate Control Versus Electrical Cardioversion (RACE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1298-1306.
12. Swedberg K, Olsson L, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath, Komajda M et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26:1303-8.
13. Poole-Wilson Ph.A, Swedberg K, Cleland J.G, Lenarda A, Henrath P, Lubsen J et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:7-13.
14. Di Lenerda A, Remme W, Charlesworth A, Cleland B, Metra M. et al. for the COMET investigators. Exchange of beta-blockers in heart failure patients. Experiences from the poststudy phase of COMET. *Eur J Heart Failure* 2005; 7:640-649.
15. Khand A.U, Rankin A.C, Martin W, Taylor J, Gemmell I, Cleland J.G. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42:1944-51.
16. Meng F, Yoshikawa T, Baba A, Moritani K, Suzuki M, Sotoh T et al. Beta-blockers are effective in congestive heart failure patients with atrial fibrillation. *J Cardiac Failure* 2003; 9:398-402.
17. Cioffi G, De Feo S, Pulignano G, Del Sidanco D, Tarantini L, Stefanelli C et al. Does atrial fibrillation in very elderly patients with chronic systolic heart failure limit the use of carvedilol? *International J Cardiol* 2005 (in press).
18. McMurray J, Keber L, Robertson M, Dorgic H, Calucci W, Lopez-Sendon J. Antiarrhythmic effect of carvedilol after acute myocardial infarction-results of the CAPRICORN trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:525-30.
19. Pratt G. Three decades of clinical trials with beta-blocker. The contribution of the CAPRICORN trial and the effect of carvedilol on serious arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:531-2.
20. Merrit J.C, Neiebaner M, Tarkji K, Hammer D, Milles R. Comparison of effectiveness of carvedilol versus metoprolol or atenolol for atrial fibrillation appearing after coronary bypass grafting or cardiac valve opera-

- tion. *J Am Cardiol* 2003; 92:735-736.
21. Kanoupakis E.M, Manios E.G, Mavrakis H.E, Tzerakis P.G, Mouloudi H.K, Vardas P.E. Comparative effects of carvedilol and amiodarone on conversion and recurrence rates of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2004; 94:659-662.
22. Emmerich J, Le Heuzev J.Y, Bath W.M.P. Indication for antithrombotic therapy for atrial fibrillation: reconciling the guidelines with clinical practice. *Eur Heart J* 2005; 7 Suppl: C28-C33.
23. Bath W.M.P, Zhao Lian, Heptinstall S. Current status of stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 7 Suppl: C12-C18.
24. O'Donnell, Agnelli G, Weitz J. Emerging therapies for stroke prevention in atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 7 Suppl: C19-C27.
25. Voller H. In defence of current treatment options: where are we now? *Eur Heart J* 2005; 7 Suppl: E4-E9.
26. Murphy R. Maximizing current treatment options: exploring psychological barriers to change. *Eur Heart J* 2005; 7 Suppl: E10-E14.
27. Lin J.P. Reviewing the reality: why we need to change. *Eur Heart J* 2005; 7 Suppl: E15-E20.
28. Waldo A, Becker R, Tapson V, Colgan K, MA for the NABOR Steering Committee. Hospitalized patients with atrial fibrillation and a high risk of stroke are not being provided with adequate anticoagulation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:1729-1736.

TRANSFUZIJA AUTOLOGNE KRVI

Mirjana Stojanović, Dobrivoje Stojanović, Ljiljana Živković

Služba za transfuziju krvi, Zdravstveni centar Leskovac

SAŽETAK

Cilj rada je bio da prikaže iskustvo Službe u sprovođenju programa autolognih transfuzija i njihov značaj u smanjenju upotrebe alogene krvi u hiruškim procedurama.

Krv je od pacijenata uzimana standardnom procedurom (plastične dvostruke kese sa CPDA1 kao konzervansom), svi pacijenti (10 muškaraca i 27 žena) su ispunjavali opšte uslove za autolognu kolekciju (dobro opšte stanje, Hb>110g/l, Hct>0, 341/l). Uzeta krv je procesirana i odvojeni su eritrociti koji su čuvani na +4°C, a plazma zamrznuta na - 20°C. Pre operacije 27 pacijenata je dalo po jednu jedinicu krvi a 8 pacijenata je dalo po dve jedinice. Svi su dobro podneli operativni zahvat, 31 pacijent je primio samo svoju krv a 4 pacijenta je odbilo da primi krv. Zapažen je brzi oporavak sa manje postoperativnih komplikacija.

Ključne reči: autologna transfuzija (AT), preoperativna autologna kolekcija

SUMMARY

The aim of survey was to present experience blood transfusion service of Center in Leskovac in preoperative autologous transfusion practice and significance in decrease of alogenous blood use in the surgical procedures.

Blood units were collected into standard double blood plastic bag (CPDA1 as anticoagulant). All patients (10 male, 25 feemale) fulfilled conditions for autologous blood transfusion (good general conditions, Hb>110g/l, Hct>0, 34). Prior to surgery 27 patients donated one dose of autologous blood and 8 patients donated two doses. Four patients refused to be transfused and 31 were transfused with their own blood. All patients underwent surgical procedure with satisfactory issue and faster recovery, less postoperative complications were noted.

Key words: Autologous transfusion (AT), preoperative autologous collection

Uvod

Transfuzija alogene krvi i hemoprodukata bez obzira na razvoj novih medicinskih znanja i tehnologija, može sa sobom, i pored pozitivnih efekata, da nosi i određene rizike koji mogu da ugroze život bolesniku. To je podstaklo mnoge da razmišljaju o alternativni, alogenoj krvi. Jedna od njih je i autologna transfuzija kako krvi, tako i plazme i komponenata.

Princip autologne kolekcije krvi ne predstavlja ekskluzivnost medicine dvadeset prvog veka. Još daleke 1818. godine prikazana je mogućnost primene krvi iz operativnog polja operisanom pacijentu. Vremenom, kako su rasli rizici od primene alogene krvi, a i zbog nesrazmere između potreba i prikupljenih jedinica krvi, o ovakvom načinu se sve više razmišlja pa se i procenat ovako prikupljene krvi svake godi-

ne povećava. Ovakav način je uglavnom poželjan kod planiranih hiruških zahvata i u zavisnosti od vrste zahvata, procenjenog gubitka krvi prilikom izvođenja intervencije, životnog doba i opšteg zdravstvenog stanja mogu se planirati strategije prikupljanja krvi. Za sada su to sledeći načini:

- preoperativno prikupljanje krvi
- akutna normovolemijska hemodilucija
- intra i postoperativno spašavanje krvi

Osnovni princip autologne kolekcije je da su i davalac i primalac krvi ista osoba. Većina bolesnika, koji su sposobni da podnesu hiruški zahvat i anesteziju, mogu biti potencijalni davaoci autologne krvi. Ipak, i u ovoj oblasti postoje ograničenja koja se moraju poštovati kako se ne bi narušilo zdravlje pacijenta (uzrast, Hb>110g/l, Hct>0, 341/l, bez znakova bakterijemije, odsustvo malignih bolesti krvi, nestabilna angina pectoris).

Adresa autora: Dr Mirjana Stojanović, transfuziolog, Zdravstveni centar Leskovac, Služba za transfuziju krvi, Ul. D. Dimitrijevića 18/7 Niš

Služba za transfuziju krvi u Leskovcu je započela sa programom autologne kolekcije krvi 1997. i do 2005. godine obradjeno je na taj način 35 pacijenata i prikupljena je 41 jedinica krvi. Ovaj broj je mali u odnosu na broj primljenih alogenih transfuzija (u svetu je to 10% od alogenih) ali značajan za promociju ovog načina kolekcije krvi u upoznavanju kako lekara tako i pacijenata, sa pozitivnim efektima tako prikupljene krvi.

Materijal i metode

U toku autologne kolekcije krvi poštovani su opšti principi u radu. Uz dogovor sa operatorom, anesteziologom i uz davanje saglasnosti pacijenta o izvođenju postupka, pristupilo se eksfuziji krvi (radilo se na odeljenjima gde pacijenti leže i u samoj službi). Kontrolisani su hematološki parametri i posle uzimanja anamneze odlučivalo se o količini krvi, a na osnovu procenjenog utroška krvi u toku hiruškog zahvata i o broju jedinica koje će se uzeti od pacijenta.

Krv je uzimana standardno, u dvostruke plastične kese sa CPDA1 kao konzervansom u količini od 350ml i 450ml (u zavisnosti od godina i pola pacijenta). Uzeta krv je procesuirana i odvajani su eritrociti, koji su skladišteni u frižideru na +4°C i plazma, koja je zamrzavana na 20°C. Jedinice su nosile podatke o pacijentu, vremenu i datumu uzimanja krvi. Nadoknada tečnosti nije radjena, ali je zato svakom pacijentu uključivan neki od preparata gvoždja per os. Radjena je kontrola hematoloških parametara dva do tri dana pre operativnog zahvata i praćeno je opšte stanje pacijenta.

Rezultati

U periodu od 1997. do 2005. godine obradjeno je 35 pacijenata (10 muškaraca i 25 žena), prikupljena je 41 jedinica krvi, 27 pacijenata je dalo po jednu jedinicu krvi, a 8 pacijenata po dve jedinice. Starost pacijenata se kretala od 33 do 77 godina, a od njih je bilo 4 koji su već bili dobrovoljni davaoci krvi.

Hematološke vrednosti koje su praćene, kretale su se za Hb od 111-161g/l a za hematokrit od 0,35 do 0,46/l.

Najviše preoperativnih autolognih kolekcija uradjeno je na Ginekološkom odeljenju (24).

Svi pacijenti su primili samo svoju krv, a četiri pacijenta su odbila da prime i svoju krv (te su jedinice čuvane do isteka roka trajanja od 35 dana a zatim su uništene).

Razmak između uzetih jedinica krvi i operativnog zahvata bio je sedam dana kod uzimanja jedne jedinice, a kod pacijenata kod kojih su uzete dve jedinice, razmak između njih je bio sedam dana, a zadnja je uzeta 10 do 15 dana pre operativnog zahvata uz obaveznu kontrolu hematoloških parametara dva do tri dana pre operativnog zahvata. Na tabelama 1 i 2 dat je prikaz našeg rada u postupku autologne kolekcije krvi.

Tabela 1. Pregled urađenih preoperativnih autolognih kolekcija krvi u periodu od 1997. do 2004.

GODINA	BROJ PACIJENATA	GODINE STAROSTI	POL		BROJ EKSFUND.
			Muski	Zenski	
1997	1	64	1	-	1
1998	7	39 - 69	5	2	11
2000	2	43 - 46	-	2	2
2001	5	33 - 76	1	4	5
2002	5	35 - 43	-	5	6
2003	5	42 - 77	2	3	5
2004	10	35 - 52	1	9	10
UKUPNO	35	33 - 77	10	25	41

Tabela 2. Pregled urađenih preoperativnih autolognih kolekcija krvi po odeljenjima za period od 1997. do 2004.

ODELENJE	BROJ PACIJENATA	BROJ JED EKSFUND.	BROJ JED. TRANSFUND.	DAVAOCI KRV
UROLOGIJA	6	7	7	1
GINEKOLOGIJA	24	24	20	2
ORTOPEDIJA	5	10	10	1
UKUPNO	35	41	37	4

Zaključak

Opšte je prihvaćeno da je autologna transfuzija prva i prava alternativa transfuziji alogene krvi. Primena autotransfuzije smanjuje rizik od prenošenja zaraznih bolesti, imunizacije na tuđe antigene, imunosupresije, GVHD, smanjuje rizik od alergijskih i febrilnih reakcija, stimuliše koštanu srž za eritropoezu, omogućava brzi oporavak pacijenata, obezbeđuje da i pacijenti sa

retkim krvnim grupama i antitelima prime odgovarajuću terapiju.

Ni jedan od pacijenata koji su bili na programu autolognih transfuzija u našoj bolnici nije imao nikakvih komplikacija ni u toku eksfuzije krvi niti nakon operacije. Zapažen je znatno brži oporavak tih pacijenata.

Lekari kliničari su odgovorni da pored primene sigurnih hiruških procedura omoguće pacijentima brži i lakši oporavak. Primena autolognih transfuzija to i omogućava.

Literatura

1. Gligorović V, Balint B.: Klinička transfuziologija-Racionalne alternative za alogenu krv-Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998, str. 363.
2. Darrell J. Triulzi Blood transfusion therapy-Alternatives to Allogeneic Blood Transfusion, American Association of Blood Banks, Maryland, 1999, p. 60.
3. Balint B.: Transfuziologija-Autologna transfuzija i farmakološki pristup krvarenju, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 2004, str. 361.

KVALITET ŽIVOTA TRUDNICE I CARSKI REZ

Dragan Krstić¹, Jelena Krstić², Svetislav Krstić³

¹ Služba ginekologije sa perinatologijom, Opšta bolnica Leskovac

² Služba medicinske biohemije, Opšta bolnica Leskovac

³ Služba medicinske statistike, Zavod za zaštitu zdravlja Leskovac

SAŽETAK

Dokazati uticaj kvaliteta života trudnice na incidenciju carskog reza (sc) kao posledicu uticaja prenatalnog stresa na dužinu trajanja trudnoće.

Istraživani su incidencija carskog reza (sc), nalaz na prijemu u porodilište kod žena sa prethodnim sc i dužina trajanja gravidarne amenoreje pre, tokom i posle bombardovanja, kao perioda niskog kvaliteta života u kome su trudnice bile izložene stresu. Podaci su prikupljeni retrospektivno iz istorija bolesti akušerskog odeljenja opšte bolnice u Leskovcu. U ovoj bolnici nalazi se jedino porodilište za 250.000 stanovnika Jablaničkog okruga na jugu Srbije u kome se obavi oko 2300 porođaja godišnje. Studija uključuje 1448 porođaja u periodu 24. mart - 9. jun, godinu dana pre, tokom i godinu dana posle NATO bombardovanja Jugoslavije 1999-e godine. Podaci su statistički obrađeni χ^2 i Kolgomorov-Smirnovim testom i prikazani grafički korišćenjem programa Microsoft Excel.

Incidencija sc značajno pada, a vaginalnih porođaja posle prethodnog sc (VBAC) raste tokom bombardovanja u odnosu na isti period prethodne i naredne godine. Nalazi na prijemu u porodilište kod trudnica sa prethodnim sc i vreme porođaja u odnosu na očekivani datum ukazuju na raniji spontani početak porođaja (biološki kraće trajanje trudnoće) kao na uzrok ove pojave.

Mehanizmi prenatalnog stresa skraćuju biološko trajanje trudnoće što porođaj čini bržim, lakšim i bezbednijim sa manje indikacija za sc.

Ključne reči: trudnoća, carski rez, rat, stres

SUMMARY

Proving pregnant women's life quality influence on Cesarean section incidence (sc) as a consequence of prenatal stress influence on the pregnancy length.

Cesarean section incidence (sc), admission finding at the maternity ward with women with previous sc and gestate amenorrhea before, during and after bombarding as a period of low life quality in which pregnant women were exposed to stress, were researched. The data were collected retrospectively from obstetrics' histories of General Hospital in Leskovac. There is an only maternity ward in this hospital for 250 000 inhabitants of Jablanica County in the south of Serbia. There are about 2300 deliveries in the period from 24th March- 9th June a year before, during and a year after NATO bombarding of Yugoslavia in 1999. Data were statistically processed with χ^2 and Kolgomor-Smirnov's test and presented in graphic using Microsoft Excel programme.

Incidence significantly decreased and vaginal deliveries after previous sc (VBAC) increased during bombarding in relation to the same period of the previous and following year. Admission findings at the maternity ward of pregnant women with previous sc and the expected data delivery pointed out the earlier spontaneous delivery start (biologically shorter period of pregnancy) as a cause of this occurrence.

Prenatal stress mechanisms made biologically shorter period of pregnancy, which made delivery faster, easier, safer with less sc indications.

Key words: pregnancy; Cesarean section; war, stress

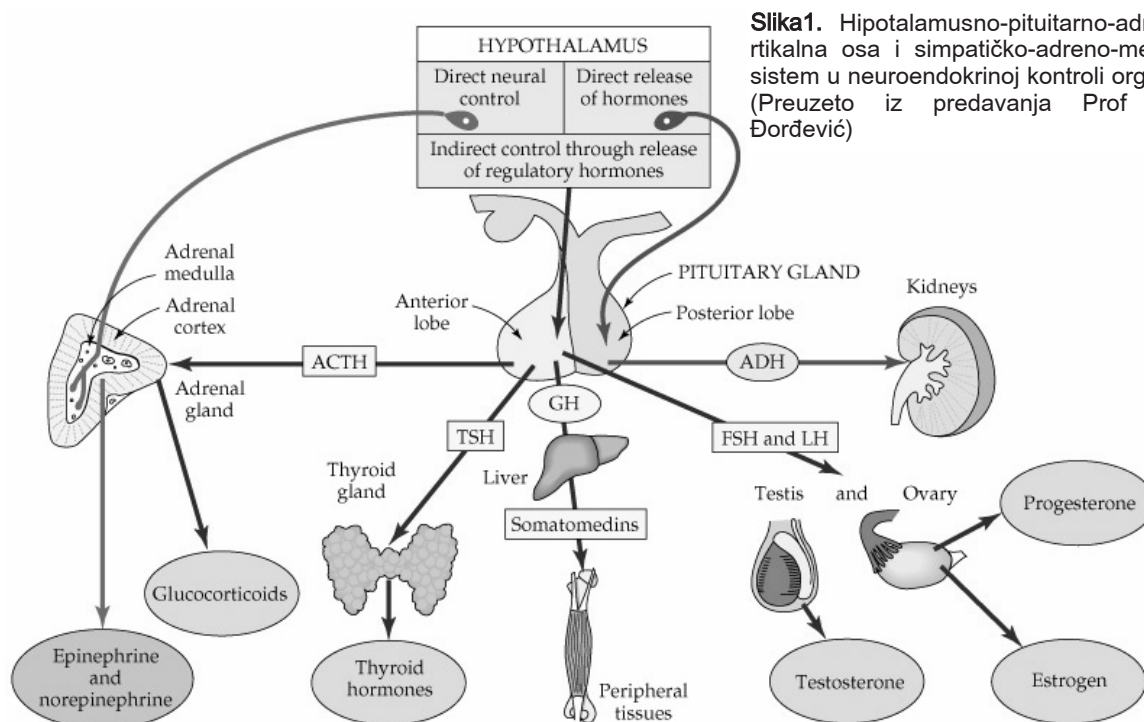
Uvod

Praksa izvođenja carskog reza (sc) isključivo zbog želje pacijenta, postigla je široku prihvaćenost u većini zemalja razvijenog sveta. Strah od vaginalnog porođaja i mišljenje da on nanosi takvu štetu organizmu da umanjuje kvalitet njegovog života, sve više daje pravo trudnicama na sc po želji.¹

Međutim, svedoci smo da sa boljim odnosom društva prema trudnici i uopšte kvalitetnijim životom žene, incidencija sc raste u svim sredinama gde se bolje živi i nezavisno od ovog stava.

U Jablaničkom okrugu, gde i dalje insistiramo na prirodnom porođaju (čak i protiv volje trudnice) incidencija sc se takođe značajno povećala u poslednje dve decenije i, nastavlja da raste. Posebno je interesantno što, uprkos strahu i

Adresa autora: **Dragan Krstić**, 65 Pop Mićina st, 16000 Leskovac, tel. 063-414-090 i 016/223-616



Slika 1. Hipotalamusno-pituitarno-adrenokortikalna osa i simpatičko-adreno-medularni sistem u neuroendokrinnoj kontroli organizma (Preuzeto iz predavanja Prof. Dr. V. Dorđević)

odbojnosti koje osećaju prema sc, sa naglim skokom standarda on po prvi put postaje statistički značajna pojava i kod Roma. Uvođenje trgovinske blokade i ekonomskih sankcija Ujedinjenih nacija prati viši standard sitnih švercera u zemlji. Kao „indikator niskog morala i izopačenosti socijalne sredine“ povećan je procenat prvorotki sa 13. i 14. g. kao simptom „u predikciji lošeg životnog ishoda“. Sudeći po tom procentu kvaliteta života među Romima još uvek je daleko ispod opšteg proseka, kao i incidencija sc.²

Prema tome, kvalitet života je kompleksan pojam koji je teško kvantifikovati jer, pored ekonomskog standarda zavisi i od teško merljivih subjektivnih faktora. Povezanost sa indikacijama za sc može biti dokazana samo upoređenjem njegove incidencije u istim uslovima perinatalne zaštite pre, tokom i posle događaja, koji su opšte prihvaćeno i šire gledano, tragični za celu populaciju.

Tromesečno bombardovanje SR Jugoslavije od 24. marta do 9. juna 1999. godine opisano je kao „rat protiv zdravlja jednog naroda“ i karakteriše ga masovno zastrašivanje civilnog stanovništva i zagađivanje životne okoline.³

Dakle, stres za sve u SR Jugoslaviji uključuje i trudnice. Njihov život tokom ovog rata bio je pod uticajem stresa, adekvatan životu sa nis-

kim kvalitetom iz bilo kog drugog razloga, dok je istovremeno zdravstvena zaštita funkcionisala. U to vreme zapaža se niža stopa sc u svim porodilištima u zemlji, praćena iznenađujuće dobrim perinatalnim ishodom. Obzirom da se radi o istoj populaciji i istoj perinatalnoj zaštiti, pružena je prilika da ovu pojavu korektno statistički dokažemo isključivo kao posledicu uticaja straha, neizvesnosti, socijalne i biološke ugroženosti trudnice pod stresom.

Kako je termin "stres" u širokoj upotrebi i podrazumeva mnogo pojmova, često se javljaju nerazumevanja njegovih uzroka i posledica. U stresu je povišena aktivnost hipotalamusno – pituitarno – adrenokortikalne (HPA) ose i simpatičko – adreno – medularnog (SAM) sistema. Saopštenja mnogih autora govore o njihovom uticaju na skoro sve hormone, s'tim što su manje istraženi i dokumentovani utisaji stresa na koncentraciju tiroksina i insulina (Slika 1). Precizno definisano stres je "zbir različitih stimulusa koji oštećuju ili mogu naneti štetu organizmu, a sposobni su da podstaknu izlučivanje adrenokortikotropnog hormona hipofize (ACTH)". Povišenu sekreciju ACTH mogu da provokiraju razne vrste stresora, koji ga dele na sistemski i neurogeni. Međutim, bez obzira na to da li je u pitanju fizička, biološka ili psihološka trauma u da-

ljem toku reakcija neuroendokrinog sistema je istovetna i karakteristična za određeni kvalitet života.⁴

Uticaj kvaliteta života na ishod trudnoće ispitivan je do sada kroz efekte tzv prenatalnog stresa u eksperimentima na životinjama, kod trudnica u ratu i kod onih koje trpe zbog siromaštva i rasne/etničke segregacije. Dokazano je da se neprijatne emocije od majke hormonima prenose na plod. Promene u nivou adrenalina, plazma epinefrina i hidrokortikosteroida koji prate hiperventilaciju, tahikardiju i mnoge druge efekte uznemirenosti, registrovani su u trudnoći i kod majke koja je izložena stresu i kod njenog ploda.⁵

Ovakav uticaj na plod povezan je sa povećanim oslobađanjem cortiko-rilizing hormona (CRH) u placenti. Ovo povećanje je nađeno kod trudnica pod stresom pre normalnog povećanja koje se dešava u terminu. Posebno u zadnjem trimestru, dakle, to je u izvesnoj meri i deo normalno povišenog bazalnog metabolizma trudnice. Međutim, kako trudnoća ne utiče značajno na vrednosti laboratorijskih analiza, samo po sebi to navodi na zaključak da su trudnice u principu manje osetljive na stres.⁶

Izlaganje organizma stresnim činiocima okoline mogu u izvesnim slučajevima imati pozitivan uticaj, ali isto tako mogu i smanjiti sposobnost organizma da održi homeostazu. Posle svake teže traume, psihičke i fizičke, ispoljava se sindrom koji se sastoji iz šoka, rezistencije i iscrpljenja, odnosno hipotermije, hipotonije, hipohloremije i hipoglikemije, a posle nekoliko dana povećava se i sekrecija 17-Ks i aldosterona. Slične promene laboratorijskih analiza kod trudnice ukazuju na metaboličke promene koje mogu da budu od značaja i za razvoj ploda. Viši nivo slobodnog CRH placentnog porekla u cirkulaciji ploda, koji je dokazan kod prenatalnog stresa, verovatno da ima isti takav uticaj i na njegov metabolizam.⁷

Nastale metaboličke promene, centralizacija krvotoka i oksidativni disbalans koje prate citokini i prostaglandini E2 i F2 α iz decidue akutno u stresu mogu da dovedu do pobačaja ili prevremenog porođaja. Hronično, prenatalni stres je

dokazano povezan sa manjom porođajnom težinom i sporijim tempom rasta posle rođenja.⁸

Postoji mnogo studija koje izučavaju laboratorijske analize u reakciji trudnih žena na stres. U eksperimentima su korišćeni testovi kreirani da izazovu bol ili neugodnost, sazajni i psihološki stres koji su procenjivani promenama u krvnom pritisku, srčanoj frekvenciji i-ili u nivou kortizola kao merom stresne reakcije. Iz rezultata ovih studija može se konačno izvući zaključak da su fiziološke reakcije na stres tokom trudnoće blaže. Njihova manjkavost su metodološka ograničenja koja postoje kada su u pitanju ispitivanja reakcije različitih grupa ljudi.⁹

Reakcija na stres se razlikuje među grupama i jedinkama, jer se obrazac reakcije individualno programira u intrauterinom razvoju. Određeni obrazac ponašanja programira se i prenosi transgeneracijski i negenomski različitom aktivnošću SAM sistema i HPA ose majke. Ova aktivnost je karakteristična za kvalitet života i kulturu ponašanja u određenom socijalnom okruženju.¹⁰

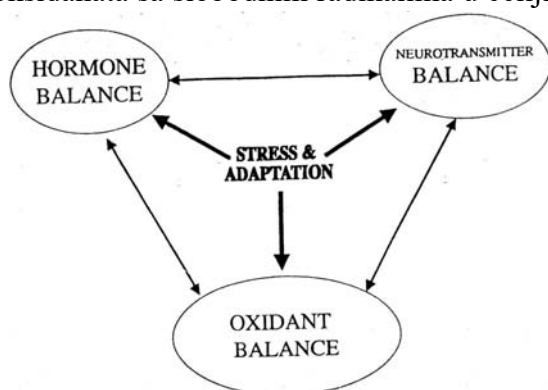
Dokazano je da se u intrauterinom razvoju pacova, koji su prenatalno izloženi stresu, modelira obrazac preteranog odgovora na stresne situacije u adultnom periodu. Preterana reakcija i na manji stres u krajnjem ishodu kod njih može da dovede do kliničke slike šoka, rezistencije i iscrpljenja. U grupi čiji intrauterini razvoj nije bio pod uticajem prenatalnog stresa, reakcija u odgovoru na isti nivo stresa je blaža i sa manjim posledicama.¹¹

Obzirom da je značajnija proizvodnja CRH od strane placentne ograničena na primate, buduća istraživanja moraju uzeti u obzir i specifičnosti mehanizama koji regulišu ovakav uticaj u odnosu na vrstu. Još uvek nema dovoljno dokaza o mehanizmima stresa koji ostvaruju uticaj na ontološki razvoj HPA ose kod ljudi. Međutim, sve više radova upravo u tom smislu ispituju interakcije fetalnih, materinskih i iz placentne dobijenih hormona.¹²

Placentna produkcija i oslobađanje CRH ima majčinu i fetalnu komponentu koji su pod kontrolom kortizola sa obe strane. Dokazano je da on, sa drugim hormonima i opijatima koji se

pojačano luče u stresu, prolazi placentnu barijeru. Ova mogućnost ima bar dve posledice po trudnicu: (1) uticaj na tajming porođaja (2) desenzitivaciju hipofizealnih kortikotropa i dalju "zaštitu" trudnih žena od rezultata stresa (tj. oslobađanja ACTH i beta E). Ima indicija da beta endorfin utiče i na fetusno učenje, a moguće i na razvoj nervnog sistema.¹³

Glavni cirkulišući glikokortikoidi: kortizol i hidrokortizon, sintetišu se direktno pod uticajem ACTH u zoni fascikulati kore nadbubrega. Oni su pleotroipni hormoni obdareni anti-inflamatornim i imunosupresivnim svojstvima kao i njihovim sintetski analozima. U slučaju predoziranja ovih lekova pojavljuju se razni neželjeni znaci i simptomi (kardiovaskularne bolesti, osteoporoza, miopatija, dijabetes melitus, depresija, imunosupresija). Njihovi uzroci su hiperprodukcija slobodnih radikala kiseonika (ROS), peroksintrita ONOO – i poremećaji biosinteze tetrahidrobiopterina (BH4) odnosno, izazivanje oksidativnog stresa ćelije. Isto se dešava i u višku glikokortikoida, kada se oni proizvode endogeno u stresu. Slobodni radikali u ćeliji iniciraju njenu dirigovanu smrt (apoptoza) ili oksidativnu modifikaciju proteina. Ovi mehanizmi na kraju vode ubrzanom starenju kod ljudi izloženih hroničnom stresu. Kovalentna modifikacija proteina, koja je izazvana ili indukovana reaktivnim intermedijatima slobodnih radikala, ili njihovim krajnjim produktima, dokazani je uzrok sindroma prevremenog starenja (Hutchinson–Guilford i Wernerov sindrom). Adaptacija na stres, (Slika 2) pored balansa neurotransmitera u mozgu i hormona u cirkulaciji, održava i balans antioksidanata sa slobodnim radikalima u ćeliji.¹⁴



Slika 2. Adaptivni mehanizmi u stresu
(Preuzeto iz predavanja Prof dr. V. Đorđević)

Koncept opšteg adaptacionog sindroma podrazumeva da organizam raspolaže genetski tačno određenom količinom adaptabilne energije, koja se progresivno smanjuje svakim izlaganjem stresu. Alostatska oštećenja organizma, koja se prirodno javljaju u procesu starenja kao posledica akumulacije stresa, posebno karakterišu ljude sa transgeneracijskim obrascem preterane reakcije na novonastale situacije.¹⁵

Slična oštećenja, kao posledica hroničnog prenatalnog stresa koji prevazilazi kapacitete adaptabilnosti, mogu se očekivati i na plodu. Uticaj hormona stresa na ubranu plućnu zrelost i istovremeno smanjenje mase sive kore mozga, na primeru prevremeno rođene dece pod kortikosteroidnom terapijom, sugerise negativni uticaj prenatalnog stresa na razvoj CNS-a.¹⁶

Što se tiče uticaja stresa na ostale funkcije ploda, postoji hipoteza čiji se smisao može preuzeti i u proceni uticaja na vrstu porođaja. Po ovoj teoriji, efekti prenatalnog stresa nisu nužno patološki (neadaptivno objašnjenje). Naprotiv, majke mogu prilagoditi sebe i svoje potomstvo za porođaj i život pod teškim okolnostima na jedan funkcionalan način (adaptivno objašnjenje).¹⁷

Cilj

Kliničkom studijom porođaja, incidencije se i dužine gravidarne amenoreje pre, tokom i posle bombardovanja, želimo da dokažemo sledeću radnu hipotezu: adaptacija na stres u zadnjem trimestru trudnoće skraćuje njenu biološku dužinu trajanja čime obezbeđuje lakši vaginalni porođaj, bezbedniji po plod i majku u takvim uslovima.

Izbor pacijenata i metodologija rada

Ovakav uticaj stresa dokažemo upoređivanjem incidencije se i VBAC u istim vremenskim periodima pre, tokom i godinu dana posle bombardovanja Jugoslavije 1999., analizom nalaza na prijemu u porodilište kod trudnica sa prethodnim se i vremenom porođaja u odnosu na očekivani datum.

Metodom retrospektivne studije upoređivani su podaci iz ukupno 1448 porođaja od 24. marta

do 9. juna 1998, 1999. i 2000. godine. Kod statističke procene incidence VBAC podaci su ispitani Kolgomorov–Smirnovim testom za male brojeve. Za procenu značajnosti razlika u incidenci se koristili smo χ^2 , test jer je ta pojava brojnija. Rezultati su prikazani grafički, korišćenjem programa Microsoft Excel.

Podaci su iz protokola Službe ginekologije i perinatologije, regionalne bolnice u Leskovcu. U ovoj bolnici se nalazi jedino porodište Jablaničkog okruga za 250.000 stanovnika juga Srbije, sa oko 2.300 porođaja godišnje.

Rezultati

Testiranjem značajnosti razlike u broju porođaja završenih sc u periodu od 24. marta do 9. juna 1998. i 1999, 1999. i 2000. (Tabela 1. i Grafikon 1.) i ukupno za sve tri godine, χ^2 testom je dokazana signifikantno značajna razlika.

Tabela 1. Vrsta porođaja u ispitivanim gupama pre, tokom i posle bombardovanja 1999. g.

Vremenski period	24. 3. - 9. 6. 1998		24. 3. - 9. 6. 1999		24. 3. - 9. 6. 2000	
SC	83	14.85 %	37	8.56 %	77	16.85 %
Ponovni sc	31	5.55 %	15	3.47 %	23	5.03 %
VBAC	2	0.36 %	8	1.85 %	1	0.22 %
Vakum (V)	17	3.04 %	28	6.48 %	13	2.84 %
Ostalo	426	76.30%	344	79.63%	343	75.05%
Ukupan broj	559	100,00 %	432	100,00 %	457	100,00 %

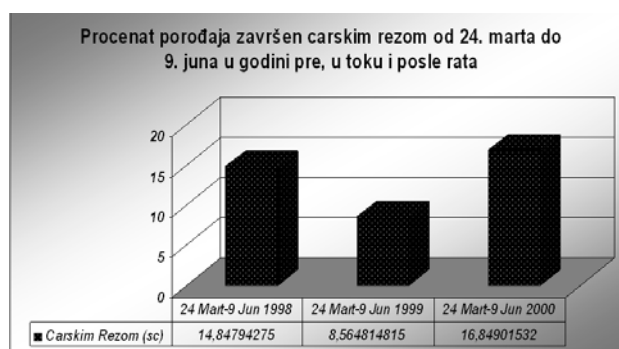
Ne postoji signifikantna razlika između 1998. i 2000. godine u ispitivanom periodu. Broj porođaja završenih sc statistički je značajno manji u toku bombardovanja.

$$(1998-a:1999-a):\chi^2 = 8.686 > \chi^2 (1 \text{ i } 0.001) = 6.635 ; p < 0.01$$

$$(1999-a:2000-a):\chi^2 = 13.056 > \chi^2 (1 \text{ i } 0.001) = 10.827; p < 0.001$$

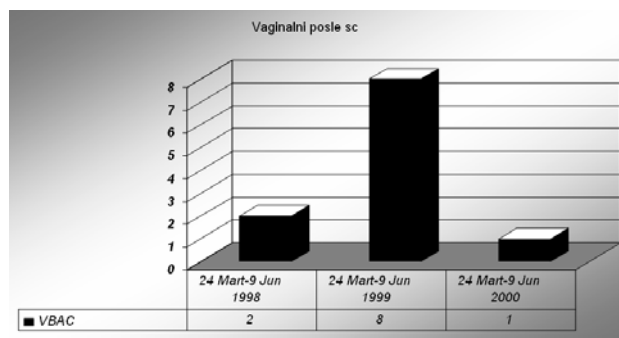
$$(1998-a:1999-a:2000-a):\chi^2 = 14.446 > \chi^2 (2 \text{ i } 0.001) = 13.815; p < 0.001$$

$$(1998-a : 2000-a) : \chi^2 = 0.749 < \chi^2 (1 \text{ i } 0.1) = 2.706 ; p > 0.1$$

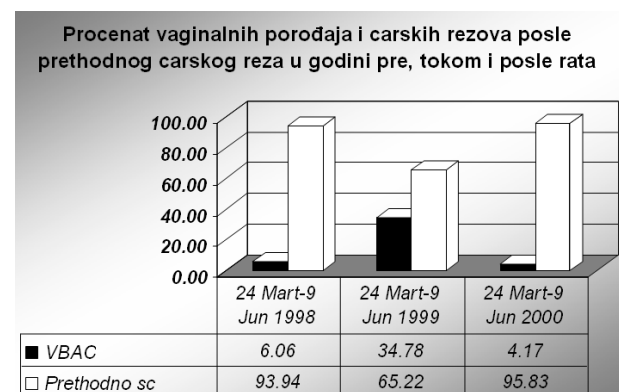


Slika 3. Carski rez pre, tokom i posle bombardovanja Jugoslavije 1999. godine.

Ispitivanjem značajnosti razlika u broju VBAC u ispitivanim periodima Kolgomorov–Smirnovim testom zaključuje se da iako postoji velika procentualna razlika, (Tabela 1. i Grafikon 2.) ona nije i statistički značajna iako je granična za $p = 0.05$. Kod zaokruživanja na cele brojeve u periodu bombardovanja test pokazuje povećanje na granici značajnosti u odnosu na isti period godinu dana kasnije. $D_{max} = 0.445 > D_{max} (9 \text{ i } 0.05) = 0.432$; $p < 0.05$. Prema tome jasna je indicija da bi na većem broju slučajeva ova pojava bila statistički značajna i u odnosu na isti period prethodne godine.



Slika 4. Incidenca VBAC pre, tokom i posle bombardovanja Jugoslavije 1999.



Slika 5. Porođaji posle prethodnog sc pre, tokom

i posle bombardovanja Jugoslavije.

Analiza porođaja tokom bombardovanja, kod trudnica koje su prethodno imale sc, (Grafikon 3.) pokazuje jasno da su oni završeni vaginalno, sa adekvatnim indikacijama na prijemu više od nedelju dana pre očekivanog datuma, (Tabela 2) dok je ponovni sc uglavnom urađen planirano, u zadnjoj nedelji gravidarne amenoreje, na datum i posle datuma porođaja sa Bishop scorom ispod sedam (Tabela 3.).

Tabela 2. Analiza vaginalnih porođaja posle prethodnog

Broj	Amenoreja	Grlić	Dilatacija	Porođaj	Appgar
1	-38	zbrisan	3 cm	5 ^h	10
2	-17	zbrisan	4.5 cm	3 ^h	9
3	-13	zbrisan	1.5 cm	5 ^h 15 ^{min}	10
4	-12	zbrisan	4.5 cm	7 ^h 30 ^{min}	9
5	-11	zbrisan	3 cm	4 ^h	10
6	-11	zbrisan	7.5 cm	1 ^h 45 ^{min}	10
7	-8	zbrisan	6 cm	4 ^h 45 ^{min}	10
8	-3	zbrisan	4.5 cm	5 ^h	9

carskog reza tokom bombardovanja

Tabela 3. Analiza iterativnih carskih rezova

Iterativa	Amenorea	Bishop	Boravak	Appgar
1	-8	<7	8 dana	10
2	-2	<7	4 dana	10
3	-5	<7	5 dana	10
4	-12	>7	7 dana	10
5	-14	>7	8 dana	10
6	-6	<7	7 dana	10
7	-8	<7	5 dana	8
8	-7	<7	4 dana	10
9	Na datum	<7	7 dana	10
10	Na datum	<7	5 dana	10
11	Na datum	<7	7 dana	10
12	+4	<7	7 dana	10
13	+2	<7	5 dana	5
14	+1	<7	5 dana	10
15	+5	<7	11 dana	10

24. mart - 9. jun 1999.g.

Ispitivanjem značajnosti razlika broja post-datumskih porođaja u periodima 24. mart – 9 jun između 1998. i 1999, 1999. i 2000. (Tabela 4.) i ukupno za sve tri godine, χ^2 testom je utvrđena statistički značajna razlika. Kod upoređivanja preratne 1998. i posleratne 2000. godine u istom periodu ne postoji statistički značajna razlika ovog obeležja. Postdatumski porođaji (Grafikon 4) su statistički značajno ređi u periodu bombardovanja.

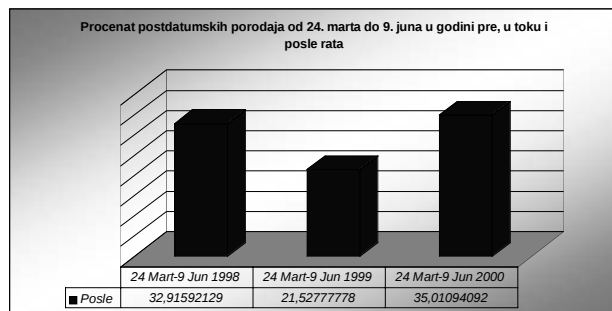
(1998–a:1999–a): $\chi^2 = 15.971 > \chi^2 (1 \text{ i } 0.001) = 10.827$; $p < 0.001$

(1999–a:2000–a): $\chi^2 = 19.905 > \chi^2 (1 \text{ i } 0.001) = 10.827$; $p < 0.001$

(1998–a:1999–a:2000–a) $\chi^2 = 18.489 > \chi^2 (2 \text{ i } 0.001) = 13.815$; $p < 0.001$

Tabela 4. Vreme porođaja u odnosu na očekivanu

Ukupan broj porođaja	24. 3. - 9. 6. 1998 N = 559	24. 3. - 9. 6. 1999 N = 432	24. 3. - 9. 6. 2000 N = 457
Pre datuma	308 55.10 %	273 63.19 %	252 55.14 %
Na datum	27 4.83 %	31 7.18 %	23 5.03 %
Posle datuma	184 32.92 %	93 21.53 %	160 35.01 %
Ne zna datum	40 7.16 %	35 8.10 %	22 4.81 %



dužinu gravidarne amenoreje.

Slika 6. Dužina trajanja trudnoće pre, tokom i posle bombardovanja 1999. godine.

Komentar rezultata

Kako je stres tokom tromesečnog bombardovanja uticao na porođaj vidimo iz podataka na Tabeli 1. Ukupan procenat arteficialnih porođaja je opao zbog upadljivo manjeg broja sc (Slika 3). Broj vakuma ekstrakcija u periodu bombardovanja povećan je u odnosu na isti period prethodne i naredne godine, paralelno sa povećanjem VBAC (kod ovih porođaja naš protokol nalaže primenu vakuma u cilju rasterećenja ma-

teričnog mišića u ekspulziji). VBAC je od zane-marljivog broja slučajeva time postao statistički značajan (Slika 4) dok se broj ponovnih sc u periodu bombardovanja smanjuje (Slika 5).

Povećan procenat VBAC razjašnjen je upo-rednom analizom tih porođaja i iterativnih car-skih rezova u periodu 24. mart – 9. jun 1999. godine (Tabela 2. i Tabela 3.). Osim u jednom slučaju svi su obavljani više od nedelju dana pre očekivanog datuma porođaja. Nalaz pri prijemu u porodilište potvrđuje medicinske indikacije u izboru načina završavanja porođaja. Ove trudni-ce su došle u porodilište sa izbrisanim grlićem i odmaklom dilatacijom. Da se nije nekritično in-sistiralo na vaginalnom porođaju potvrđuje i njegovo kratko trajanje, bez uterotonika i sa do-brim Appgar skorom na rođenju. Ponovni sc je urađen uglavnom selektivno u zadnjoj nedelji, na datum, ili posle očekivanog datuma porođaja sa Bishop skorom manjim od sedam. Dva puta kada to nije bio slučaj, radilo se o započetom porođaju sa sumnjom na disproporciju.

Očekivana dužina gravidarne amenoreje i prava dužina trajanja trudnoće pokazuju isti od-nos pre i posle bombardovanja i poklapaju se, kao i svuda u literaturi, samo u 5% slučajeva. Trudnoća se u ovim periodima razvijala pod je-dnakim uslovima i slučajni uticaji kao mogući uzrok razlike u odnosima ove dve varijable su se potrli. Tokom bombardovanja, međutim, proce-nat žena porođenih posle datuma značajno se smanjio (Tabela 4). Kako je koncepcija svih is-pitivanih trudnica bila u periodu bez bombardo-vanja novi odnos pre i postdatumskih trudnoća govori da je prava, biološka dužina njenog tra-janja kod trudnica izloženih bombardovanju smanjena uticajem stresa u zadnjem trimestru (Slika 6).

Diskusija

Obzirom na to koliko je trajalo bombardova-nje civila i kako je pri tome naglo počeo i zavr-šio stres visokog intenziteta u istoj populaciji, pod istim uslovima perinatalne zaštite imali smo priliku da verodostojno dokažemo njegov uticaj na incidenciju sc, poredivši je sa istim periodi-ma jednu godinu pre i posle.

Evidentan manji procenat sc i veći broj vaku-ma, kao i veći broj VBAC tokom bombardova-nja, mnogi su naivno tumačili kao rezultat zah-teva uprave da se štedi hirurški materijal. Javlja-la su se mišljenja da je ratno stanje u Jugosla-viji svelo sc na raniji "realan" procenat uticajem ratnog stanja na lekare da ozbiljnije razmotre indikacije.

Međutim, analiza data u komentaru rezultata potvrđuje našu hipotezu da je uzrok nešto raniji porođaj bez prematuriteta. Manja incidencija sc je statistički značajno povezana sa ranijim poče-tkom porođaja tokom bombardovanja. To je moguće jedino uticajem prenatalnog stresa na trudnicu i intrauterini razvoj ploda. Osim stresa trudnice, svi drugi uticaji ratnog stanja (uklju-čujući stres osoblja, stav uprave i uslove rada u bolnici) ne mogu biti uzrok ranijeg početka po-rođaja i dobrog perinatalnog ishoda.

Iako je uticaj prenatalnog stresa na intraute-rini razvoj danas priznat, i njegovi mehanizmi delimično poznati, za adaptaciju trudnoće na st-res u toku rata sa posledicama u porođaju, neo-natalnom i adultnom periodu nema mnogo do-kaza u literaturi. Na osnovu dosadašnjih znanja, uglavnom se očekuje više spontanijih pobačaja i prevremenih porođaja.¹⁸

Stres ima svoje odložene efekte koji bi mogli da se manifestuju i posle rata označene kao po-strautimatični stresni poremećaj (PTSD). U sklopu ovog sindroma, kod trudnica je pored pobačaja i ranih uginuća ploda, dokazana i manja telesna masa novorođenčeta sa kasnijim sporijim tempom rasta.¹⁹

Posle rata u zalivu iz Kuwaita ima izveštaja samo o povećanoj incidenciji spontanijih pobača-ja za koje se pretpostavlja da su u okviru simp-toma PTSD i/ili zagađenja životne sredine.²⁰

U Izraelu su ispitivali uticaj intrauterinog str-esa na incidencu šizofrenije kod dece čije su majke bile izložene bombardovanju i nisu doka-zali njeno povećanje.²¹

Takođe u Izraelu, nije dokazano povećanje prematuriteta kao posledica straha kod trudnica izloženih istom raketiranju njihovih gradova tokom zalivskog rata.²²

Posle terorističkog napada na Njujork, 11. septembra, Amerikanci nisu uspeli da dokažu uticaj stresa na dužinu trajanja trudnoće.²³

Međutim, preko nivoa kortizola u pljuvački dokazan je PTSD kod beba čije su majke bile izložene napadu na svetski trgovinski centar.²⁴

U nekim radovima iz bivših Republika SFRJ referiše se o promenama u perinatalnom ishodu i broju porođaja u pojedinim regijama, ali samo posle rata i verovatno kao rezultat raseljavanja stanovništva.²⁵

Dakle, u poslednjih desetak godina ratovanja kod nas i u svetu ima indicija da prenatalni stres utiče na intrauterini razvoj i sudbinu trudnoće ali, nema dokaza za očekivano povećanje incidencije prematurnih porođaja. U navedenim primerima to je možda posledica evakuacije trudnica iz ratne zone, kratkog trajanja sukoba ili nemogućnost istraživanja u toku ratnih dejstava. Međutim, povećana stopa prematuriteta nije verifikovana ni kod nas, gde je tri meseca bombardovana cela teritorija, bez mogućnosti raseljavanja u bezbedne zone i gde je zdravstvena zaštita stanovništva sve vreme maksimalno funkcionisala.

Dobar perinatalni ishod, koji je uvek, pre svega posledica niske stope prematuriteta, ukazuje da je dokazano kraće trajanje trudnoće tokom ovog bombardovanja povezano sa ubrzanom maturacijom ploda pod stresom.²⁶

Analiza porođaja posle prethodnog se potvrđuje da je vrsta porođaja usko vezana sa raskorakom između očekivanog i stvarnog trajanja trudnoće. Iako nikada nije priznat kao zvaničan stav „jednom se uvek se“ se potvrđuje u praksi uvek kada trudnoća dođe ili pređe očekivani datum porođaja. VBAC se praktično javlja samo kada porođaj iznenadi i trudnicu i nas ranijim početkom i u odmakloj fazi na prijemu u porođilište. Zato, njihova statistički značajna pojava tokom bombardovanja ide u prilog hipotezi da intrauterini razvoj može različito dugo da traje i da zavisi od kvaliteta života majke.

Logično je da ubrzani intrauterini razvoj fetusa pod stresom pored ranijeg porođaja, ima za posledicu manju telesnu masu na rođenju. Ona je već dokazana u mnogim studijama kod hroničnog prenatalnog stresa, iako kod njih nije po-

vezana sa kraćim trajanjem trudnoće. Prirodna posledica lakšeg novorođenčeta je lakši porođaj sa manje indikacija za se i od strane ploda i od strane majke, koji samim tim ne oštećuje kvalitet njenog života. Zato se niža incidencija se u ratu može posmatrati kao adaptacija trudnice na loše uslove u spoljnoj sredini (priprema za „bekstvo ili borbu“) koji zahtevaju brz oporavak posle porođaja.

Vaginalni porođaj je, dakle, lakši i sa manje rizika od povreda kod trudnica sa niskim kvalitetom života, kao posledica kraćeg trajanja fetalnog perioda života. Analogiju ovakvom uticaju stresa predstavljaju alostatska oštećenja odraslog organizma u procesu starenja. Trajanje trudnoće, porođaj, dužina života i datum smrti time postaju varijable, na sličan način zavisne od genetske predispozicije i izloženosti stresu.

Zaključak

Mehanizmi prenatalnog stresa značajno smanjuju incidenciju se ranijim početkom termenskog porođaja posle biološki kraćeg trajanja trudnoće. Povećana incidencija se je posledica veće telesne mase novorođenčeta zbog dužeg trajanja trudnoće u uslovima kvalitetnijeg života sa manje stresa.

Literatura

1. Grbović-Sekulić S. Caesarean section use. The Journal of Gynecol and Perinatal 2005; vol. 38 No 3-4 2005. Supplement No. 1.
2. Krstić D., Popović M., Milenković S. Ljubić B. The adolescens deliver and demographic implication. 13th Congrress UGOJ Belgrade 2001; Congress book, pp. 272-275.
3. Ashford MW, Gottstein U. The impact on civilians of the bombing of Kosovo and Serbia. Med Confl Surviv 2000;16(3):267-80.
4. Đurić D, Nešović M. Stress and function of neuroendocrine system. In: Đurić D. editor. Basics of neuroendocrine system. ZUNS, Belgrade, 1985. p. 502-11.
5. Lloyd deMause. Restaging prenatal and birth traumas in war and social violence. The Journal of Psychohistory 1995; 23(4), pp.344-392.
6. Krstić J. Biochemical parameters in pregnancy. Specialization work. Institute of medical biochemistry, Faculty of medicine, University of Nis, 2001.
7. Miladinović Segedi Lj, Milašinović Lj. Metabolism. In: Milašinović Lj, editor. Clinical physiology in pregnancy. IPSKK Kosmos, Beograd, 2005. p. 246-57.

8. Janet W. Rich-Edwards, Tarayn A. Grizzard. Psycho-social stress and neuroendocrine mechanisms in preterm delivery. *American Jurnal of Obstretics and Gynecology*. 2005; 192 (5)
9. de Weerth C, Buitelaar JK. Physiological stress reactivity in human pregnancy—a review. *Neurosci Bio-behav Rev*. 2005;29(2):295–312.
10. Champagne F, Meaney MJ. Like mother, like daughter: evidence for non-genomic transmission of parental behavior and stress responsivity. *Prog Brain Res*. 2001;133:287–302.
11. Neumann ID, Kromer SA, Bosch OJ. Effects of psycho-social stress during pregnancy on neuroendocrine and behavioural parameters in lactation depend on the genetically determined stress vulnerability. *Psycho-neuroendocrinology*. 2005.
12. Lockwood CJ, Radunovic N, Nastic D, Petkovic S, Aigner S, Berkowitz GS. Corticotropin-releasing hormone and related pituitary-adrenal axis hormones in fetal and maternal blood during the second half of pregnancy. *J Psychosom Res*. 2002;53(4):865–71.
13. Sandman CA, Wadhwa P, Glynn L, Chisz-Demet A, Porto M, Garite TJ. Corticotrophin-releasing hormone and fetal responses in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 1999;897:66–75.
14. Vidosava BÐ, Dušica DP. Biochemistry markers of oxidative stress in experimental and clinical medicine. Congress book. Institute of biochemistry, Faculty of medicine, University of Nis, 2006..
15. Seckl JR. Prenatal glucocorticoids and long-term programming. *Eur J Endocrinol*. 2004;151 Suppl 3:U49–62. Review.
16. Murphy BP, Inder TE, Huppi PS, Warfield S, Zientara GP, Kikinis R. Impaired cerebral cortical gray matter growth after treatment with dexamethasone for neonatal chronic lung disease. *Pediatrics*, 2001;107(2):217–21.
17. Kaiser S, Sachser N. The effects of prenatal social stress on behaviour: mechanisms and function. *Neurosci Biobehav Rev*. 2005;29(2):283–94.
18. Araneta MR, Kamens DR, Zau AC, Gastanaga VM, Schlangen KM, Hiliopoulos KM. Conception and pregnancy during the Persian Gulf War: the risk to women veterans. *Ann Epidemiol*. 2004;14(2):109–16.
19. Waddington A, Ampelas JF, Mauriac F, Bronchard M, Zeltner L, Mallat V. Post-traumatic stress disorder (PTSD): the syndrome with multiple faces *Encephale* 2003;29(1):20–7.
20. Rajab K.E., Mohammad A.M. and Mustafa F. Incidence of spontaneous abortion in Bahrain before and after the Gulf War of 1991. Volume 68, Issue2, 2000; pp. 139–144.
21. Selten JP, Cantor-Graae E, Nahon D, Levav I, Aleman A, Kahn RS. No relationship between risk of schizophrenia and prenatal exposure to stress during the Six-Day War or Yom Kippur War in Israel. *Schizophr Res*, 2003; 63(1–2):131–5.
22. Schenker E, Mor-Yosef S. Did anxiety during the Gulf War cause premature delivery? *Psychol Rep*, 1993; 72(2):600–2.
23. Rich-Edwards JW, Kleinman KP, Strong EF, Oken E, Gillman MW. Preterm delivery in Boston before and after September 11th, 2001. *Epidemiology*, 2005; 16(3): 323–7.
24. Yehuda R, Mulherin Engel S, Brand SR, Seckl J, Marcus SM, Berkowitz GS. Transgenerational effects of posttraumatic stress disorder in babies of mothers exposed to the World Trade Center attacks during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May 3; Available from
25. Begic K, Dizdarevic J, Boloban H, Hadic N, Maksic H. Perinatal mortality at the Gynecology-Obstetrical Clinic of the Clinical Center in Sarajevo in 2001 *Med Arh*, 2003; 57(4):231–2.
26. Krstić D, Krstić J, Krstić S, Mitić-Kocić D. Stress and the lenght of the pregnancy. *Acta medica medicinalis*, 2006.

POREMEĆAJI CENTRALNOG NERVNOG SISTEMA KOD AKUTNO TROVANIH PACIJENATA SLUŽBE URGENTNE MEDICINE BOLNICE LESKOVAC

Irena Ignjatović, Milan Stojković

Služba urgentne medicine, OJ Opšta bolnica Leskovac

SAŽETAK

Zbrinjavanje toksikoloških pacijenata započinje na mestu događaja, ili na prijemu u zdravstvenu ustanovu. Pacijenti ove problematike, sa područja Jablaničkog okruga medicinski se dovoze i zbrinjavaju u Službi urgentne medicine (SUM) Bolnice Leskovac u sklopu koje je formirana toksikološka ambulanta za lečenje akutno otrovanih. U zbrinjavanju ovih pacijenata učestvuje tim lekara specijalista urgentne medicine, internista, neuropsihijatar, anesteziolog, hirurg... SUM ima mogućnost (kadar, oprema, prostor) za njihov monitoring i lečenje do stabilizacije osnovnih vitalnih funkcija, nakon čega se pacijent ili otpušta kući sa preporukom za dalje lečenje, ili prevodi na dalje lečenje u odgovarajuće odeljenje bolnice, ili se urgentno transportuje u ustanovu višeg nivoa lečenja. U periodu od 2002. do 2005. godine u Službi urgentne medicine Bolnice Leskovac je urgentno medicinski lečeno 110.638 pacijenata, od čega je 1081 bio akutno otrovan. Najveći broj su trovanja lekovima, alkoholom, pesticidima i opijatima. Analizom podataka evidentan je porast broja otrovanih pacijenata sa 177 u 2002. godini, na 338 u 2005. godini. Broj pacijenata u toksičnoj komi u posmatranom periodu bio je 282. Na dalje lečenje u ustanovu višeg nivoa upućeno je 14 akutno trovanih. Kao posledica teškog trovanja, smrtni ishod nastupio je kod 17 pacijenata. Zabeležen je i porast broja predoziranih opijatima kod mlade populacije (porast broja narkomana na našem području). U SUM su zbrinuta 92 pacijenta zbog akutnog trovanja opijatima, "overdosis" sa komatoznim stanjem i akutnom respiratornom insuficijencijom bio je kod 54 bolesnika.

Ključne reci: akutna trovanja, poremećaj CNS, Služba urgentne medicine

SUMMARY

Taking care of poisoned patients starts immediately, or after admitting into the health institution. Patients with this problem, from the district of Jablanica county are being medically driven and taken care of at the Emergency Medical Service (EMS) of General Hospital in Leskovac. Toxicological first-aid station, for the acute poisoned patients treatment, has been formed within it. A team of specialists of emergency service, internists, neurosurgeons, anaesthesiologists, surgeons take part in taking care of these patients. EMS has got capacities (personnel, equipment, premises) for their monitoring and treatment till the stabilisation of basic vital functions. After this, the patients are either discharged with the recommendation for further treatment, directed to further treatment into the appropriate hospital department institution. 110 638 patients were urgently treated, 1081 were acute poisoned in the period from 2002. to 2005. at EMS. The greatest number was drug, alcohol, pesticide, narcotic poisoning. Poisoned patients' number increase from 177 in 2002. to 338 in 2005. was evident by data analysis. The number of patients in toxic coma was 282 in the observed period. 14 acute poisoned patients were directed to further treatment into the higher level institution. There was a fatal outcome with 17 patients as a consequence of serious poisoning. The overdosed number increase of young population has been noticed (drug addicts number increases in our district). 92 patients were taken care of for acute narcotics poisoning, "overdosis" with comatose condition and acute respiratory insufficiency was 54 at EMS.

Key words: acute poisoning; disorder CNS; Emergency Medical Service

Uvod

"sve je lek i otrov, samo ih doza razdvaja"

Kao posledica svakodnevnog okruženja i upotrebe hemijskih i prirodnih materija, sve je veći broj akutnih i hroničnih trovanja. Prema izveštajima mnogih nacionalnih centara za kontrolu trovanja, na akutna trovanja otpada oko 3% svih oboljevanja i na četvrtom su mestu po troškovima

zbrinjavanja. Podaci našeg Nacionalnog centra za kontrolu trovanja pokazuju da se kod nas godišnje prijavi oko 12000 pacijenata, (deca do 14 godina oko 20%), hospitalizuje se više od 5000 akutno otrovanih, sa prosečno pet dana lečenja, dok je ambulantno lečenih četverostruko više. Podaci nisu najverodostojniji, jer se svi slučajevi trovanja ne prijavljuju Centru za kontrolu trovanja, (veliki broj akutno trovanih se šifrira pod drugom vodećom psihijatrijskom šifrom).

Adresa autora: Dr. Irena Ignjatović, Služba urgentne medicine, OJ Opšta bolnica Leskovac

Prema svojim specifičnim karakteristikama, brzini u odvijanju patoloških procesa i potrebom za brzim lečenjem, sva akutna trovanja predstavljaju, bez obzira na trenutno ispoljenu simptomatologiju, urgentna stanja u medicini. Zbrinjavanje akutno otrovanih započinje na mestu događaja, nastavlja se u toku transporta sve do ustanove u kojoj postoji mogućnost opservacije i lečenja akutno trovanih.

Cilj rada

Cilj rada je prikaz učestalosti akutnih trovanja i načina urgentno-medicinskog, zbrinjavanja u SUM Bolnice Leskovac, kao i analiza poremećaja funkcije centralnog nervnog sistema toksikoloških pacijenata. Namera autora bila je i da ukaže na značaj i ulogu lekara specijaliste urgentne medicine u prihvatanju i urgentnom zbrinjavanju akutno otrovanih pacijenata.

Metod rada

Izvršeno je retrospektivno analiziranje podataka iz protokola rada Službe urgentne medicine bolnice Leskovac u periodu od marta 2002. do kraja 2005. godine. Korišćeni su podaci iz protokola: 1. prijemno-triažne ambulate SUM gde se vrši prijem i urgentno zbrinjavanje po protokolu za akutno otrovane pacijente i 2. stacionarnog dela službe – toksikološke jedinice, gde se vrši praćenje daljeg toka bolesti i stabilizacija osnovnih životnih funkcija, uz preduzimanje odgovarajuće dijagnostičke procedure u cilju utvrđivanja uzroka trovanja. U radu je primenjen metod kvantitativne analize broja otrovanih pacijenata sa ispoljenim poremećajem stanja svesti grafičkim i tabelarnim prikazom podataka.

Rezultati rada

Svi pacijenti kojima je neophodno urgentno-medicinsko lečenje sa područja Jablaničkog okruga zbrinjavaju se u Službi urgentne medicine (SUM) Bolnice Leskovac, u okviru koje je formirana toksikološka ambulanta za lečenje akutno trovanih.

Akutno trovanje je urgentno stanje i pregled takvog pacijent u Službi urgentne medicine Bo-

lnice Leskovac obavlja lekar specijalista urgentne medicine, primenom svih raspoloživih medicinskih veština, a u cilju postavljanja dijagnoze, utvrđivanja uzroka trovanja, aplikovanja odgovarajuće terapije i stabilizacije osnovnih vitalnih parametara. Stanje pacijenta i tok bolesti kontinuirano se prati u stacionarnom delu SUM, gde se konsultativnim pregledima neurologa, interniste, hirurga, anesteziologa, oftalmologa, pneumoftiziologa donose odluke o daljim merama lečenja i/ili upućivanju u ustanovu višeg nivoa.

Za potrebe urgentnog transporta ovih pacijenata koristi se vozilo tipa reanimobil, tako da se terapijske procedure nastavljaju i u toku transporta, sve do prijema u odgovarajuću ustanovu.

U periodu od 1. 3. 2002. do 31. 12. 2005. godine u SUM Bolnice Leskovac je pregledano i lečeno ukupno 110.638 pacijenata, od čega je dijagnostikovano 1.081 akutno trovanje. Najzastupljenija su akutna trovanja izazvana lekovima (386), alkoholom (309), pesticidima (92) i opijatima (78) (Tabela 1).

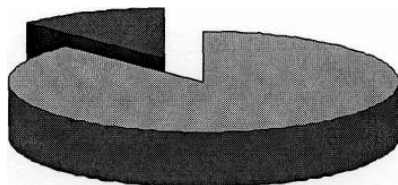
Tabela 1. Broj lečenih pacijenata u toksikološkoj ambulanti SUM-a od 1. 3. 2002. do 31. 12. 2005. god.

Godina	UZROCI TROVANJA							UKUPNO
	Lekovi	Alkohol	Lekovi + alkohol	Opijati	Pesticidi	Kiseline	Ostali	
2002.	62	67	16	4	16	5	7	177
2003.	98	62	28	6	24	8	7	233
2004.	110	94	34	22	26	18	29	333
2005.	116	86	24	46	26	24	16	338
Ukupno	386 35,7%	242 22,38%	102 9,43%	78 7,21%	92 8,51%	55 5,08%	59 5,45%	1081

Tabela 2. Lečenje pacijenata u toksikološkoj ambulanti SUM-a od 19. 3. 2002. do 31. 12. 2005. god.

Godina	Broj pregleda u SUM	Broj trovanih	Otpust posle terapije	Stacionarno leč. na odel.	Transport u ustanovu višeg nivoa	Smrtni ishod
2002.	24564	177	131	41	0	5
2003.	30248	233	174	50	5	4
2004.	32681	333	231	93	5	2
2005.	31029	338	158	170	4	6
Ukupno	118504	1081	694	354	14	17
		0,91%	64,19%	32,74%	1,29%	1,57%

Analizom podataka evidentan je porast broja otrovanih pacijenata sa 177 u 2002. godini na 338 u 2005. godini. Praćenjem polne zastupljenosti pacijenata, utvrđen je znatno veći broj akutno otrovanih osoba ženskog, nego muškog pola (Grafikon 1), prosečne životne dobi između 40 i 60 godina (Tabela 2).



Grafikon 1. Distribucija po polu (žene 92%, muškarci 8%)

Tabela 2. Životna dob akutno otrovanih pacijenata SUM (2002-2005)

20 - 30 godina	173
30 - 40 godina	234
40 - 50 godina	278
50 - 60 godina	310
60 - 70 godina	86
UKUPNO	1081

Poremećaj funkcije centralnog nervnog sistema zabeležen je kod većine akutno trovanih pacijenata SUM u lakšem ili težem stepenu. Od ukupnog broja pacijenata sa dijagnozom akutnog trovanja: somnolentnih je bilo 250, soporoznih 365 (na prijemu) a komatoznih 282 (Tabela 3).

Tabela 3. Nivoi poremećaja stanja svesti

Broj akutnih trovanja od 2002.-2005.	Bez poremećaja funkcije CNS-a	Poremećaj funkcije CNS-a		
		Somnolencija	Sopor	Koma
1081	184	250	365	282

Zabeležen je porast broja pacijenata u toksičnoj komi sa 58 u 2002. godini na 91 u 2005. godini (Tabela 4).

Tabela 4. Toksične kome

God.	Broj komatoznih	Akutno otrovanih	Toksične kome	Etiologija toksičnih koma					
				Korozivi	Opijati	Lekovi	Alkohol	Pesticidi	Ostalo
2002	250	117	58	2	8	28	7	10	3
2003	267	233	63	3	13	20	11	12	4
2004	294	333	70	4	16	22	10	14	4
2005	308	338	91	3	28	29	9	16	6
Ukupno	1119	1081	282 25.2%	12	65	99	37	52	17

Zabrinjavajući je porast "opijatna koma" (overdosis) što ukazuje na porast broja narkomana na našem području. U SUM je zbrinuto 78 pacijenata akutno otrovanih opijatima (Tabela 5). Opijatna koma sa akutnom respiratornom insuficijencijom zabeležena je kod 54 bolesnika.

Tabela 5. Broj trovanih opijatima

God.	Broj akutno trovanih	Broj trovanih opijatima	"Overdosis"
2002	117	4	5
2003	233	6	8
2004	333	22	19
2005	338	46	22
Ukupno	1081	78 7.21%	54 4.99%

Pacijentima sa poremećajem stanja svesti određuje se Glazgov koma skora na osnovu koga se stepenuje nivo poremećene svesti i određuje dubina kome (Tabela 6).

Tabela 6. Glazgov koma skala (GCS)

God.	Broj komatoznih	GCS 3 - 4	GCS 4 - 6	GCS 6 - 8
2002	117	58	72	120
2003	233	62	84	121
2004	333	74	92	128
2005	338	68	106	134

Na dalje lečenje u ustanovu višeg nivoa upućeno je 14 akutno otrovanih, a zbog posledica teškog trovanja smrtni ishod nastupio je kod 17 pacijenata.

Diskusija

Tokom naše četvorogodišnje analize urgentnog hospitalnog zbrinjavanja akutnih trovanja u Jablaničkom okrugu uočen je porast broja pacijenata sa akutnim trovanjem. Pacijenti našeg okruga medicinski se zbrinjavaju u SUM Opšte bolnice u Leskovcu, u okviru koje je formirana toksikološka ambulanta za lečenje akutnih trovanja. U njihovom zbrinjavanju učestvuje tim lekara: specijalista urgentne medicine, internista, anesteziolog, hirur, neuropsihijatar, i dr.

SUM ima mogućnosti (kadar, oprema, prostor) monitoringa i lečenja akutno otrovanih pacijenata do stabilizacije osnovnih životnih funkcija, nakon čega se pacijent: otpušta kući sa preporukom za dalje lečenje; prevodi na dalje lečenje u odgovarajuće odeljenje bolnice, ili transportuje u ustanovu višeg nivoa radi daljeg lečenja

Poremećaj funkcije centralnog nervnog sistema kod akutno trovanih

U akutnim trovanjima nastaju poremećaji funkcije CNS zbog izraženog centralnog dejstva unetih toksičnih supstanci, a i zbog senzitivnosti samog NS na različite doze toksičnih supstanci. Ovi poremećaji ispoljavaju se različitim neurološkom simptomatologijom zavisno od vrste, količine, farmakokinetičkih osobina, toksičnog svojstva i dužine dejstva unete supstance, uzrasta i komorbiditeta. Najčešće se toksični efekti manifestuju pojavom konvulzija, hiperaktivnošću, uznemirenošću, poremećajem do depresije disanja, hipoksijom, konfuznošću, somnolencijom, stuporom i komom.

Konvulzije

Mnogobrojni lekovi i hemijske materije provociraju konvulzije direktnim delovanjem na NS stimulišući periferne receptore (karotidni sinus) zbog nedostatka kiseonika, izazvane hipoglikemije i izazvane hiponatremije. Urgentno lečenje konvulzija, bez obzira na etiologiju, podrazumeva: prekid konvulzija primenom antikonvulziva ili specifičnog antidota, utvrditi dijagnozu i etiologiju konvulzivnog napada obezbediti prohodnost disajnog puta i održavati disanje uz praćenje vitalnih parametara, primeniti O₂, ili veštačku ventilaciju po potrebi. Kod ovakvih pacijenata ne izazivati povraćanje i ne raditi lavažu želuca dok traju konvulzivni napadi.

Lečenje konvulzija sprovodi se primenom: Diazepam 0,1–0,2 mg/kg iv do 1 mg/min, a može se primeniti i rektalno; Fenition® 2–5 mg/kg iv u roku 30 min, maksimalna doza do 1 gr (neefikasan kod konvulzija izazvanih teofilinom); Fenobarbiton–natrijum 1–1,5 mg/kg, iv polako u toku 20 minuta maksimalna doza je

5 mg/kg; Midazolam 0,1–0,2 mg/kg im ili 0,05–0,1 mg/kg iv; Lorazepam 0,05–0,1 mg/kg iv, može se primeniti i rektalno; Tiopental–natrijum 2,5% rastvor, maksimalna doza 0,5 ml/kg i Sukecnilholin neuromuskularni blokator i moćan antikonvulziv koji kupira sve vrste konvulzija, ali se može koristiti samo kod intubiranih pacijenata, uz stalni monitoring i veštačku ventilaciju.

Konvulzije izazvane akutnim trovanjem teofilinom udružene su sa metaboličkim poremećajima tipa hipokalemije, hiponatremije, hipoglikemije i acidoze, pa se pored antikonvulziva daju i beta blokatori radi lečenja pojačane beta-adrenergičke stimulacije. Kod trovanja izoniazidom konvulzije se kupiraju iv primenom specifičnog antidota Piridoksina (vitamin B6). Konvulzije koje se javljaju kod trovanja organofosfatnim insekticidima leče se primenom Pralidoksima ili Atropina. Strihnin primarno deluje na kičmenu moždinu i izaziva tonične spazme ekstenzora. Trovanja veratinom, cijanidima, nikotinom izazivaju konvulzije kombinacijom refleksa CNS i efekta anoksije.

Hiperaktivnost, delirijum, manija

Dejstvom toksičnih supstanci na određene strukture CNS dolazi do pojave različitih neuroloških simptoma. Tako kod trovanja amfetaminom, kofeinom i atropinom, usled dejstva na strukture mozga, dolazi do hiperaktivnosti, uznemirenosti i maničnog stanja. Lečenje podrazumeva primenu opštih mera detoksikacije uz zaštitu pacijenta da se ne povredi. Delirijum se javlja kod trovanja: salicilatima, antiholinergicima, antihistaminicima, antidepresivima, neurolepticima, opijatima, antibioticima, hipoglikemicima, raznim industrijskim hemikalijama, gljivama, u metaboličkim poremećajima, hipotermiji, apstinenciji od alkohola i sedativa.

Somnolencija, stupor, koma

Kod intoksiciranih pacijenata vrlo često se manifestuje poremećaj svesti različitog stepena: somnolencija, stupor i koma.

Somnolencija (pospanost) je poremećaj stanja svesti gde pacijent bez spoljne draži ne po-

kazuje zainteresovanost za okolinu, nekooperativan je pri pregledu, lako postaje uznemiren i motorno hiperaktivan. Stupor (sopor) je poremećaj stanja svesti kod bolesnika koji se može probuditi samo uz prisustvo jakih spoljnih draži, i tokom tih kratkih perioda aktivacije moguća je oskudna verbalna komunikacija. Koma je najdublji poremećaj svesti, bolesnik ne reaguje na spoljne draži koje inače izazivaju jak bol. Zenice ne reaguju na svetlost, refleksi gutanja su ugašeni, ne mogu se izvesti refleksi kašljanja i kornealni refleks. Obično postoji retencija, a ponekad inkontinencija, a i mišićni refleksi mogu biti ugašeni. Uzroci su polimorfni pa je zato potrebna brza dijagnostička procedura radi utvrđivanja etiologije komatoznog stanja.

Pregled bolesnika u komi

Odmah po prijemu postupiti po ABC protokolu, uraditi EKG, terapijske procedure a tek po stabilizaciji vitalnih funkcija slede dijagnostičke procedure. U diferencijalnoj dijagnozi značajna je heteroanamneza očevidaca o brzini i načinu nastanka kome, o prethodnim bolestima koje mogu biti uzrok kome (dijabetes, epilepsija, hipertenzija, Tu), o vrsti i količini uzete supstance. Na prijemu obaviti brzi orijentacioni pregled mogućih povreda na telu (glava—znaci traume, rinoreja, otoreja, otoragija, koža—bledilo kod šoknog stanja i hipoglikemije, rumenilo kod trovanja CO ili ICH, cijanoza kod hipoksije, žutica kod bolesti jetre, tragovi uboda igle duž vena kod narkomana i dr.). Obratiti pažnju i na miris koji okružuje bolesnika, na telesnu temperaturu i izgled pacijenta.

Neurološki pregled na prijemu je izuzetno značajan i usmeren je na utvrđivanje stepena poremećaja svesti, načina disanja, položaja glave i očiju, meningealnih znakova, veličine i reaktivnosti zenica, nalaz na očnom dnu, bulbo-motorike, motoričke funkcije. Različiti simptomi ukazuju na lateralizaciju poremećaja (anizokorija, fenomen pljućkanja lule, rasplintute butine, devijacija bulbusa, spoljašna rotacija stopala, znak Babinskog, razlike u mišićnom tonusu,

fenomen lutkinih očiju, decerebracioni ili dekoordinacioni pokreti i dr).

Kada se završi kompletan neurološki pregled određuje se Glazgov koma skor (Tabela 7). Ponavljanim skorovanjem stanja svesti u različitim vremenskim intervalima može se pratiti eventualni oporavak, dejstvo terapije, a ima i prognostički značaj.

Tabela 7. Glazgov koma skala (GCS) za odrasle i decu

	ODRASLI	DECA	Skor
Najbolje otveranje očiju (O)	otvara oči spontano	otvara oči spontano	4
	otvara oči na poziv	otvara oči na poziv	3
	otvara oči na bolnu draž	otvara oči na bolnu draž	2
	ne otvara oči	ne otvara oči	1
Najbolji verbalni odgovor (V)	orijentisan	guče i mrmља	5
	konfuzan	iritativno plače	4
	nerazumljiv govor	plače na bolnu draž	3
	neartikulisan govor	ječi na bolnu draž	2
	bez verbalnog odgovora	bez verbalnog odgovora	1
Najbolji motorni odgovor (M)	izvršava naloge	ima spontane pokrete	6
	celishodna odbrana	reaguje na dodir	5
	necelishodna odbrana	reaguje na bolnu draž	4
	abnormalna fleksija	abnormalna fleksija	3
	abnormalna ekstenzija	abnormalna ekstenzija	2
	ne reaguje na bolnu draž	ne reaguje na bolnu draž	1

Koma skor se dobija sabiranjem poena za okularni, verbalni i motorni odgovor. Maksimum poena koje pacijent može imati kada je u komi je 7, a minimum je 3. Svakom pacijentu koji je u komi moraju se pregledati i refleksi moždanog stabla, jer njihov gubitak ukazuje na težinu reverzibilnih i ireverzibilnih oštećenja određenih nivoa moždanog stabla i hitnost ako je indikovana neurohirurška intervencija.

Terapijske smernice kod akutnih trovanja sa poremećajem svesti

1. Brza procena stanja svesti,
2. Optimalna respiracija i cirkulacija po ABC protokolu,
3. Heteroanamneza,
4. Somatski status,
5. Neurološko ispitivanje,
6. Laboratorijsko ispitivanje, toksikološke analize
7. Specifično lečenje i antidoti.

Pri prvom susretu sa ovakvim pacijentom neophodan je brzi inicijalni pregled.

Potrebno je:

1. Proceniti stanje kardiorespiratorne funkcije:
 - prohodnost disajnih puteva (čišćenje, aspiracija), tip i dubina disanja, intubacija po potrebi i veštačka ventilacija
 - cirkulacija (TA, kvalitet pulsa, ritam, frekvencija, EKG monitoring, iv linija, centralna venska kanila...)
 - procena neurološkog stanja, neurološki pregled (stanje svesti, konvulzije, nistagmus, veličina i reaktivnost zenica, patološki refleksi, znaci lateralizacije), kontinuirani monitoring funkcije centralnog nervnog sistema.
2. Ustanoviti da li ima znakova infekcije, povreda ili metaboličkih poremećaja
3. Započeti medicinsko zbrinjavanje uz eventualnu primenu: mera KPCR; mera prevencije dalje apsorpcije; postupaka za utvrđivanje toksičnog agensa (laboratorijske i toksikološke analize), ordiniranje specifične antidotske terapije i nespecifične simptomatske terapije i medicinskih mera u cilju povećanja eliminacije toksične supstance iz organizma.

A. Prekid daljeg ulaska otrova u organizam

Vreme od ingestije ili izlaganja toksičnoj supstanci do početka urgentnog lečenja, veoma je značajno u zbrinjavanju suspektnog trovanja ili predoziranja. Kod inhalacionih trovanja, zatrovanog odmah izneti iz kontaminirane zone i po potrebi započeti mere reanimacije. Skinuti kontaminiranu odeću, kožu oprati vodom i sapunom, a sluzokožu očiju vodom u mlazu.

Kod peroralnih trovanja, ukoliko je pacijent svestan:

1. izazvati povraćanje, davanjem per os 300–400 ml mlake vode (kontraindikovano kod dece ispod 4–5 godina, retardiranih osoba, poremećaj svesti, koma, šokno stanje);
2. dati suspenziju aktivnog uglja; i
3. uzeti uzorak povraćanog sadržaja za toksikološke analize. Kod pacijenata sa poremećajem stanja svesti, lavaža želuca vrši se nazogastričnom sondom i aspiriranjem želučanog sadržaja i naknadnom upotrebom aktivnog uglja kao adsorbensa. Laksativna sredstva i klizma se mogu upotrebiti po potrebi.

Nakon što se odredi način izloženosti otrovu (inhalacija, ingestija, kontakt preko kože...) i primeni postupak za smanjivanje dalje apsorpcije, treba pokušati identifikaciju otrova (ambalaža sa sadržajem, fizičko stanje supstance, miris).

B. Smanjenje koncentracije toksične materije

Smanjenje koncentracije toksične materije, ili njenih toksičnih metabolita u krvi i tkivima primenom mera opšte detoksikacije koje se sastoje od:

1. Stimulisanja prirodne detoksikacije organizma forsiranjem diureze, hiperventilacijom i hiperbaričnom oksigenacijom;
2. Primene veštačke detoksikacije: peritonealna dijaliza, hernodijaliza, hemoperfuzija aktivnim ugljem, plazmafereza;
3. Antidotske terapije koja se može primeniti samo u relativno malom broju trovanja (npr. atropin u trovanju organofosfatima, nalokson u trovanju opijatima, etil alkohol u trovanju metanolom i antifrizom...).

C. Simptomatska terapija

Simptomatska terapija predstavlja osnovu u lečenju akutnih trovanja. Prate se simptomi i efekti toksične supstance i stanje bolesnika na osnovu kojih se ordinira adekvatna Simptomatska terapija koja omogućava efikasno lečenje. Najčešće se primenjuju lekovi iz grupe antikonvulziva, antiaritmika, kardiotonika, antibiotika.

Većina bolesti koje dovode do poremećaja stanja svesti dovode i do izraženog moždanog edema, pa je antiedematozna terapija sastavni deo terapije bolesnika u komi. Kod kome nepoznate etiologije dati hipertonu glukozu 20ml 50% Glucosae i.v., amp. Naloksone i.v. ako se sumnja na trovanje opijatima; amp. Anexata kod trovanja benzodiazepinima i amp. Tiamina.

Zaključak

Lečenje akutno otrovanih pacijenata zahteva urgentan medicinski tretman, brzu stabilizaciju vitalnih funkcija, primenu adekvatne terapije i brzu dijagnostiku. U zbrinjavanju i prihvatanju takvih pacijenata u SUM učestvuju lekari speci-

jalisti urgentne medicine, koji odmah pri prijemu preduzimaju sve urgentne mere lečenja po protokolu za pacijente sa poremećajem svesti. Za potrebe dijagnostikovanja uzroka trovanja postoji mogućnost hitnih laboratorijskih analiza, kao i Rtg i CT dijagnostike. Timskim radom i konsultacijama lekara ostalih specijalnosti: neurologa, radiologa, psihijata, hirurga, anesteziologa, internista i dr. prati se tok i stanje pacijenta i donose odluke o načinu daljeg lečenja. To znači da pacijent može biti stabilizovan i otpušten kući sa preporukom za dalje lečenje; preveđen na dalje lečenje u odgovarajuće odeljenje bolnice; ili urgentno transportovan u ustanovu višeg nivoa.

Formiranjem toksikološke ambulante u okviru SUM poboljšao je medicinski tretman i lečenje akutno otrovanih i značajno je smanjen broj pacijenata koji se upućuju na dalje lečenje u ustanovu višeg nivoa.

Literatura

1. Joksović D. Akutna trovanja lekovima. Rivel Co, Beograd, 1999.
2. Vučović D. Intenzivna terapija. Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998: 899–905
3. Dreisbach H. Robert. Trovanja, prevencija, dijagnoza i lečenje, 13 izdanje. Data status, Beograd, 2005: 25–101.
4. Dreisbach RH, Robertson WO. Handbook of Poisoning, 12 izdanje. Appleton Lange, Norwalk –Los Altos, 1987.
5. Jones AI, Volans G. Management of self poisoning. Br Med J 319,1414–21.
6. Veličković A. Urgentna stanja u neurologiji. Elit, Beograd. 1996, 165 – 84.
7. Vicellio P.–Handbook of medical toxicology, Little, brown and Company, Boston–Toronto–London, 1993.
8. Rippe JM. Manual of intensive care medicine, Second edition. Little, Brown and Company, Boston–Toronto, 1989.
9. Schuster HP, Pop T., Weileman LS. Intensive Care Medicine, Thieme, 1990.
10. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. Medical Toxicology. Elsevier, 1988.
11. Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA. Goldfrank's toxicologic emergencies, Prentice–Hall International Inc. 1990 12.
12. Mutschler E, Derendorf H. Drug actions. CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London–Tokyo 1995.
13. Dukes MNG. Side Effects of Drugs. Elsevier, Amsterdam–New York–London, 1992
14. Niesink RJM, De Vries J, Hollinger MA. Toxicology. Principles and applications. CRC Press, Boca Raton, New York, London–Tokyo, 1995.
15. Aronson JK. Side Effects of Drugs, Elsevier Science, 1999.
16. Daves DM. Textbook of Adverse Drug Reactions. Edward Arnold, 1999.
17. Allen L V. Handbook of Nonprescription Drugs, 12th end. American Pharmaceutical Association, 2000.

STATISTIČKI POKAZATELJI SUICIDALNIH POKUŠAJA NA HOSPITALIZOVANOM UZORKU

Tatjana Jovanović

Odeljenje za bolesti zavisnosti, granična stanja i neuroze, Zdravstveni centar Leskovac

SAŽETAK

U periodu od 2000. do 2005. godine na Odeljenju za bolesti zavisnosti, granična stanja i neuroze neuropsihijatrijske službe, nakon samoubilačkog pokušaja lečeno je 27 osoba. Predmet ovog istraživanja bio je utvrđivanje učestalosti suicidalnog pokušaja prema polnoj pripadnosti, starosnom dobu pacijenta, vodećoj psihijatrijskoj dijagnozi, demografskoj pripadnosti ispitanika, najprisutnijim načinima suicidalnih ataka, prosečnoj dužini lečenja i upoređivanje ih sa svetskim trendovima. Svrha istraživanja svakako je i otvaranje nekih tabu tema vezanih za sam suicid i pokušaj animiranja lekara psihijatrijske struke da pokrenu inicijativu za zauzimanje jedinstvenog stava i nacionalne strategije u zbrinjavanju ove vrsta pacijenata, čije mentalno stanje po suicidalnom pokušaju jeste jedno od najozbiljnijih i najtežih urgentnih stanja u psihijatriji.

Opservaciono-retrospektivnom studijom i analizom nekim statističkih obeležja, dobijen je gotovo istovetan suicidološki trend kao u svetu, uz takođe jasno prisutnu tendenciju da su suicidalni pokušaji u ekspanziji u godinama ekonomske nestabilnosti, a u toku samih kriznih perioda (rat, elementarne nepogode, katastrofe) u padu.

SUMMARY

Twenty- seven people were treated, after the suicidal attempt, on the ward for addiction diseases, limittant conditions andneurosis of the period from 2000. to 2005. The topic of this research was to establish the suicidal attempt frequency respondents' demographic residence, the most frequent suicidal attempt ways, average treatment length and compare them with the world trends. The aim of he research is certainly to open some taboo topics connected to the suicide itself and to try to animate some psychiatrists to start the initiative to take a uniform stand and national strategy in taking care of this kind of patients. Their mental condition is one of the most serious and the most difficult urgent conditions in phyhchiatry according to suicidal attempts.

Almost indential suicidal trend, as in the world, has been received with observing- retrospective study and some statistics characteristics analyses. There is a current tendency that suicidal attempts are increasing in the time of economic instability and in the time of crisis periods (war, natural disasters, catastrophies) they are decreasing.

Uvod

Suicidium je ubistvo samog sebe. Ovo je najprostija definicija koja datira još iz 18. veka ali se svakako ne može prihvatiti kao univerzalna, jer postoje mnogobrojne, kako individualne, tako i kulturološke, religiozne, demografske i sociološke razlike, kako među izvršiocima samoubilačkih radnji, tako i prema tipovima samoubilačkih ataka. Samoubistvo kao složen i mnogostruk čin, zapravo je namerno oduzimanje sopstvenog života, a sam Tentamen suicidi izvodi se sa namerom da se sebi oduzme život, ali se ne završava smrtnim ishodom ili zato što izazvana oštećenja nisu bila smrtonosna, ili zato što je

pacijentu blagovremeno ukazana medicinska pomoć. Motivi za samoubistvo su mnogostruki. Kreću se u širokom opsegu, od namerne i svesne želje da pacijent samom sebi oduzme život, što je najčešće slučaj, kada je suočen sa saznanjem da boluje od teške i neizlečive bolesti, do suicidalnog pokušaja kao instrumenta manipulacije okolinom, kada pacijent ostvaruje suicidalnim atakom neki cilj, privlačeći pažnju okoline. Veliki broj psihijatrijskih nozoloških entiteta sa svojom psihopatologijom ujedno nosi i visok suicidalni rizik, pa se može reći da su motivi zapravo u samoj prirodi bolesti. Sociološke aspekte suicida najbolje je objasnila Durkheimova studija, koja samoubistvo razmatra isključivo kao socioloski fenomen. Prema ovoj studiji postoje četiri grupe suicida, ali su mogući i vari-

Adresa autora: Dr Tatjana Jovanović, specijalista psihijatrije, Neuropsihijatrijska služba, Odeljenje za bolesti zavisnosti, granična stanja i neuroze, Zdravstveni centar Leskovac

jeteti koji predstavljaju kombinacije nekih od ova četiri modela.

Egoistično samoubistvo je rezultat preterane individualizacije osobe, ili nedovoljne integracije grupi kojoj bi trebala da pripada. Osnovni afektivni fenomen koji ga prati je apatija.

Altruističko samoubistvo je posledica nedovoljne individualizacije. Njega zahteva društvo kome individua pripada (harakiri, samospaljivanje budističkih sveštenika, savremeni terorizam kamikaznog tipa itd).

Anomničko samoubistvo je rezultat privremene ali nagle promene u društvenim normama, npr. savremeni trend govori da je to sve češće menadžerska bolest u zemljama koje su u ekonomskoj ekspanziji, prisutniji je kod napuštenosti od strane partnera, udovištva, prekida nekih jakih emotivnih veza...

Fatalističko samoubistvo je reakcija na hiperregulaciju jer su ograničenja za individuu odjednom postala prejaka (zatvor, robstvo...).

Menninger tvrdi da samoubilački čin u sebi obavezno sadrži tri elementa: želju osobe da se ubije, želju da bude ubijena, želju da umre. Sama struktura samoubilačkog čina uključuje: agresivnost, depresivnost, anksioznost.

Neke činjenice vezane za samoubistvo su sledeće:

- Muškarci češće, čak 4–5 puta realizuju suicid, ali žene suicid češće pokušavaju (da li to znači da su žene sklonije manipulaciji ?!)
- Najčešće suicid pokušavaju osobe koje boluju od afektivnih poremećaja
- U nerazvijenim zemljama sveta suicid je prisutniji kod seoske populacije, u ekonomski razvijenim zemljama sve prisutniji je trend „menadžerskog samoubistva“
- Suicid je najčešći u četvrtoj i petoj deceniji života
- Razvod braka, prevara od strane partnera, smrt bračnog druga ne samo da su na mnogim skalama stresori koji imaju visok skor, već su često i neposredni uzroci suicida
- Žene češće zloupotrebljavaju lekove u suicidalne svrhe, muškarci koriste brutalnije me-

tode – vatreno oružje, presecanje vena, davljenje, vešanje...

Cilj rada

Cilj rada bio je uporediti svetske statističke parametre sa parametrima našeg statističkog uzorka, definisati probleme u radu sa ovim pacijentima i prepoznati na vreme visok suicidalni rizik kod osobe koja ima neki mentalni problem u kontekstu njenog psiholoskog, sociološkog, užeg i šireg socijalnog miljea u kome egzistira kao individua koja je deo društvene celine sa specifikumom aktuelnog trenutka u kome se društvo danas nalazi.

Metodologija rada

Istraživanje je izvršeno na osnovu opservaciono-retrospektivne studije, na uzorku od 27 pacijenata koji su lečeni na Odeljenju za bolesti zavisnosti, granična stanja i neuroze u petogodišnjem intervalu, neposredno nakon pokušaja samoubistva, a svi rezultati koji su dobijeni kvantitativnom analizom nekih statističkih obeležja predstavljeni su tabelarnim i grafičkim prikazom.

Rezultati rada

Od 27 pacijenata koji su obuhvaćeni ovom petogodišnjom studijom, njih 12 su bile osobe ženskog, a 15 su muškog pola. Najveći broj samoubilaških pokušaja desio se tokom 2002. i 2004. godine, a najmanji neposredno po završetku ratnih dešavanja na ovim prostorima, tokom 2000. i 2001.

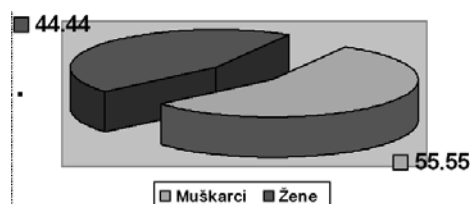
Tabela 1. Distribucija suicidalnih pokušaja po kalendarskim godinama i polnoj pripadnosti

Godina	Muški pol	Ženski pol	ZBIR
2000.	3	0	3
2001.	2	1	3
2002.	2	5	7
2003.	3	1	4
2004.	2	4	6
2005.	3	1	4
ZBIR	15	12	27

Interesantan je podatak da je u našem uzorku motivaciju za samoubilački pokušaj pokazalo nešto više muškaraca, njih 15 ili 55, 55% a zasu-

pljenost žena bila je nešto manja – 12 ili 44, 44%.

Grafikon 1. Distribucija suicidalnog pokušaja



u odnosu na polnu pripadnost

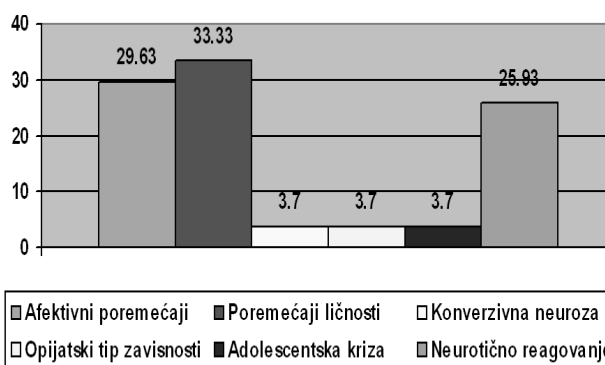
Medikamenti su u ovoj studiji bili najmasovnija sredstva koja su se koristila u samoubilačke svrhe i to najčešće anksiolitici, ali su oni često kombinovani i sa drugim psihofarmacima – antidepresivima, hipnoticima, psihostabilizatorima, neurolepticima... Sredstva za zaštitu bilja često su korišćena, pogotovu u proleće i leto, esencija u jesen, kada je u domaćinstvima i najprisutnija, kao i mišomor, dok su violentnije tehnike – presecanje vena, vešanje, uglavnom bile zastupljene kod osoba muškog pola i nisu imale sezonski karakter. Jedan od pacijenata, suočen sa saznanjem da je zavisnik opijatskog tipa sa malom nadom za izlečenje i uz činjenicu da je nosilac virusa hepatitisa C, pokušao je samoubistvo kombinacijom over dose i anksiolitika.

Tabela 2. Distribucija suicidalnih pokušaja u odnosu na način pokušaja i polnu pripadnost pacijenta
Svih 27 pacijenata koji su hospitalizovani na

Suicidalni akt	Broj realizacija	Muški pol	Ženski pol
Samo anksiolitici	9	3	6
Kombinacija više psihofarmaka	6	4	2
Esencija	2	0	2
Sredstva za zaštitu bilja	2	2	0
Mišomor	2	1	1
Gorivo	1	0	1
Opijati i tablete	1	1	0
Presecanje vena	2	2	0
Vešanje	2	2	0
ZBIR	27	15	12

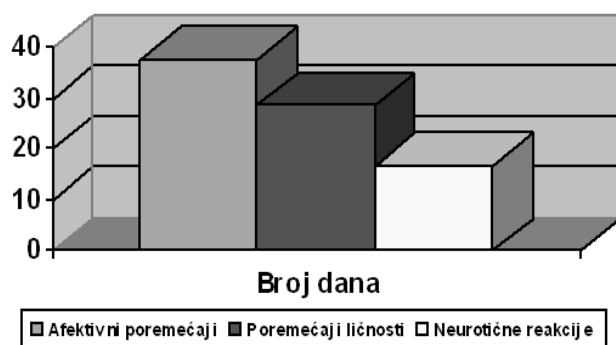
Odeljenju neposredno nakon suicidalnog pokušaja dijagnostikovani su kao osobe sa mentalnim poremećajima lakšeg ili težeg stepena. Većina njih imala je afektivne smetnje tj. pripadala je grupi osoba sa afektivnim poremećajem, čak njih 8 ili 29, 63%. Ova grupa obuhvatila je dva pacijenta sa teškom depresivnom epizodom koja nije imala psihotična obeležja, jednu osobu sa rekurentnim depresivnim poremećajem, jednu osobu sa postpsihotičnom depresijom i čak tri osobe koje su iza alkoholizma, prikazale sliku

maskirane depresije. Najveći procenat, ili 33, 33% bio je sa pacijentima koji su kao osnovnu psihijatrijsku bolest imali poremećaj ličnosti sa maladaptivnim smetnjama u širokom spektru ličnih i interpersonalnih situacija koje su snažno prebojavale sve fasete ličnosti pacijenata posebno emocionalnu, a suicidalni pokušaji su se dešavali po pravilu u depresivnim dekompenzacijama kada su se krhki i neadekvatni mehanizmi odbrane prosto slamali pred naletima svakodnevnice. Osoba sa neurotičnim reakcijama bilo je 7 ili 25, 93% i sve su u anamnezi imale konfliktnu situaciju vezanu za uže ili šire socijalno okruženje koju nisu uspevale da reše na konstruktivan i zreo način, već se pribegavalo manipulativnom rešenju, nekada i sa brojnim zavravstvenim sekvelama koje pacijent nije planirao. Po jedna osoba dijagnostikovana je kao Adolescentska kriza, Opijatski tip zavisnosti i Konverzivna neuroza.



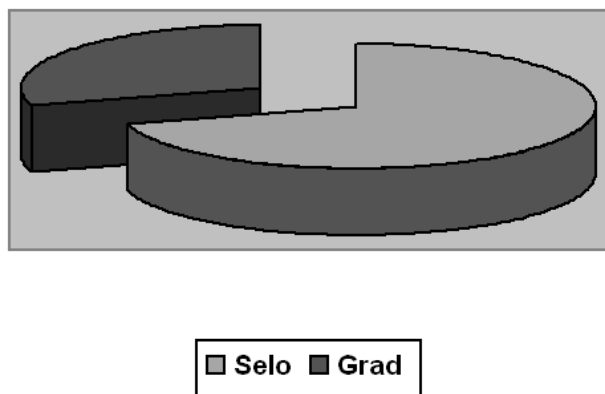
Grafikon 2. Zastupljenost suicidalnih pokušaja u odnosu na vodeću psihijatrijsku bolest

S obzirom da se afektivni poremećaji i sami po sebi duže leče u hospitalnim uslovima, samim tim što je suicidalni rizik najveći na početku, ali i na kraju bolesti, sasvim je prihvatljiva činjenica da su najduže bili hospitalizovani upravo pacijenti sa afektivnim poremećajima u proseku 37, 5 bolesničkih dana, potom osobe sa poremećajem ličnosti – 28, 7 dana i najkraće osobe sa neurotičnim situacionim reagovanjem – 16, 7 bolesničkih dana. Preostala tri pacijenta dijagnostikovana kao adolescentska kriza, narkomanija i konverzivna neuroza, po detoksikaciji, na lični zahtev i zahtev članova porodice, prekinuli se psihijatrijsko lečenje.



Grafikon 3. Prosečna dužina lečenja nakon suicidalnog pokušaja u odnosu na osnovni mentalni poremećaj

Što se tiče demografskih obeležja, češće su suicid pokušavale osobe koje žive na selu, njih 19 ili 70, 37 % a 8 ili 29, 63 %, živi u gradskoj sredini.



Grafikon 4. Demografska učestalost suicidalnih pokušaja.

Diskusija

Tokom petogodišnjeg iskustva u radu sa pacijentima koji su pokušali suicid, uočen je trend porasta broja suicidalogenih u godinama ekonomske nesigurnosti, za razliku od neposrednih posleratnih godina u kojima je broj suicidalnih pokušaja bio u padu. Za razliku od svetskih podataka, na ovom uzorku češće su samoubistvo pokušavale osobe muškog pola, srednje životne dobi, najčešće prikazivale maladaptibilne smetnje mentalnog sklopa po tipu psihopatske ličnosti ili bolovale od nekog afektivnog poremećaja. Manipulativnim pokušajima češće su pribegavale žene, koje su suicidalni pokušaj često izvodile pred „svedocima“ ili ga same prijavljivale okolini, a najčešća tehnika bilo je trovanje medikamentima. Ne treba zanemariti i činjenicu da su čak tri osobe obuhvaćene ovim uzorkom,

van perioda koji je opserviran imale čak po četiri prethodna suicidalna pokušaja. Da se uklapamo u statističke trendove govori i podatak, da kao nerazvijeno i ekonomski nestabilno društvo i dalje imamo mnogo veću prisutnost suicidalnih pokušaja u seoskim sredinama. Naš najmlađi pacijent imao je 19 godina, a najstariji 63, što govori u prilog takođe svetski priznatoj činjenici, da se i donja i gornja granica suicidalnosti takođe pomeraju, pa po starosnoj dobi gotovo da i ne možemo govoriti o tipičnom uzorku. Većina naših pacijenata po detoksikaciji, tretirana je od strane multidisciplinarnog tima – specijalista urgentne medicine, internista, orl specijalista, hirurga, gastrolog, kardiolog, a u jednom slučaju rađena je i urgentna dijaliza, usled akutnog puštanja bubrežne funkcije. Nažalost, jedan suicidalni pokušaj, koji je učinjen vešanjem, uspešno je realizovan i pored primenjenih reanimacionih tehnika. Deo tima svakako su bili i klinički psiholog, pedagog i socijalni radnik koji su u kontekstu pacijentove ličnosti, socijanog miljea iz kojega potiče, stepena obrazovanja, religioznih ubeđenja, tradicionalnih i kulturnih obeležja, pokušaja da demistifikuju samoubilački čin individue i pomognu mu da se vrati u život sa svom radošću koju on nosi, ali su naravno ovi pokušaji imali manji ili veći uspeh, što je zavisilo od mnogo faktora, počev od osnovne dijagnoze, do podrške porodice i prijatelja.

Suicidalnost i pokušaj suicida su u velikoj meri demistifikovani i mnogi tabui vezani za ovu problematiku su uglavnom prevaziđeni. Jedna od predrasuda svakako je bila i ta da sa suicidalnim pacijentima ne treba razgovarati o suicidu, dok su smernice savremene psihijatrije u tom smislu dijametralno suprotne. Problem zbrinjavanja suicidalnog pacijenta, posebno u prvih nekoliko sati po suicidalnom pokušaju, i dalje je tema mnogih polemika sa pitanjem ko treba da se pozabavi takvim pacijentom u tom trenutku. Stav većine psihijatarata je da, posebno stanja intoksikacije, zahtevaju pre svega detoksikacione tehnike i stabilizaciju vitalnih funkcija i stanja svesti da bi uopšte pacijent mogao biti psihijatrijski sagledan. Ono što jeste činjenica, to je da pacijent nakon suicida mora biti multidisciplinarno i timski sagledan, jer su često so-

matske sekvele vrlo teške, čak i kada se radi o manipulativnom suicidalnom pokušaju. Nedostatak nacionalne strategije i jasnih smernica u trijaži i lečenju ove vrste pacijenata svakako otežava njihovo lečenje, pogotovu u situacijama kada i svaki minut može biti dragocen. S obzirom na porast pacijenata obolelih od neizlečivih bolesti, malo je verovatno da pitanje eutanazije uskoro neće doći na dnevni red našeg zakonodavstva i samim tim otvoriti brojne polemike, pre svega etičke prirode.

Zaključak

Svi ispitivani statistički parametri uglavnom ne dolaze u koliziju sa svetskim statističkim suicidalnim kretanjima. Jedini podatak koji je odstupao je nešto veća motivacija muškaraca da pokušaju samoubistvo, u odnosu na žene. Specifičnost društvenog trenutka u kome je inicirano, kao i momenta društvene uloge žene, migracija iz sela u grad kao i globalno povećanje ni-

voa obrazovanosti stanovništva, posebno žena, sigurno su uticali na ovakav suicistički obrt. Popularnost medikamenata koji se upotrebljavaju najčešće u suicidalne svrhe, nameće i potrebu za rigoroznijom kontrolom prepisivanja i distribucije lekova, posebno u apotekama.

Literatura:

1. Davison G. C. i Neale J. M. (2001), *Abnormal psychology*, New York, John WILEY&sONS Inc.
2. Kaličanin P., Lečić-Tosevski D. (1994), *Knjiga o stresu*, Beograd, Medicinska knjiga
3. Kecmanović D. (1989), *Psihijatrija*, Medicinska knjiga Beograd/Zagreb i Svetlost Sarajevo.
4. Rosenhan D. L. i Seligmann M. E. P. (1995), *Abnormal psychology*, New York/ London, W. W. Norton&Co.
5. Schneidman E. (1976), *Syicidology, Contemporary developments*, New York, Grume&Stratton.
6. Tadić N. (1973), *Psihologija i psihopatologija pokušaja samoubistva kod dece i omladine*, Doktorska disertacija, Beograd, MF.
7. Tadić N. (1992), *Psihoanalitička psihoterapija dece i mladih* Beograd, Naučna knjiga.

REGULACIJA AKTIVNOSTI I EKSPRESIJE GLUT4 U INSULINSKOJ REZISTENCIJI

Jelena Velebit, Emina Sudar, Esma Isenović

Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, Institut za nuklearne nauke "Vinča"

SAŽETAK

Insulinska rezistencija (IR) je progresivni metabolički poremećaj koji se karakteriše redukcijom preuzimanja glukoze (GLU) kao odgovor na normalnu koncentraciju insulina (INS). U adipoznom tkivu, transport GLU se odigrava pomoću translokacije GLUT4 iz unutarćelijskog depoa na površinu ćelije. Pokazano je da je za ovaj proces neophodna fosfatidilinozitol-3-kinaza (PI3K). Smanjenje GLUT4 ekspresije, oštećenje INS receptora, IRS-1 i pp60/IRS-3 tirozinske fosforilacije su karakteristični za adipocite pri IR. Poslednjih godina, peroksizom proliferator-aktivacioni receptor γ (PPAR γ), koji je neophodan za proliferaciju i diferencijaciju adipocita i njegovi ligandi Tiazolidinedini (TZD) su privukli veliku pažnju zbog njihove INS osetljivosti i anti-inflamatornih svojstava. Klinički tretman TZD-om rezultira u poboljšanju INS signalnog puta i diferencijaciji adipocita, povećava priliv slobodnih masnih kiselina u adipozno tkivo i sprečava ekspresiju i delovanje citokina. U zaključku se može istaći da PPAR γ ima centralnu ulogu u održavanju funkcionisanja i diferencijacije adipoznog tkiva.

Ključne reci: insulinska rezistencija (IR), fosfatidilinozitol-3 kinaza (PI3K), GLUT4, peroksizom proliferator-aktivacioni receptor γ (PPAR γ), tiazolidinedini

(TZD)

SUMMARY

Insulin resistance (IR) is progressive metabolic disorder characterized by reduced glucose (GLU) uptake in response to normal concentration of insulin (INS). In adipose tissue, GLU transport occurs through the translocation of GLUT4 from an intracellular pool to the cell surface. Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) has been shown to play an important role in this process. Decreased GLUT4 expression, impaired INS receptor, IRS-1 and pp60/IRS-3 tyrosine phosphorylation are characteristics of adipocytes from IR. In recent years, peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ), which is essential for adipocyte proliferation and differentiation and its ligands Thiazolidinediones (TZD) have achieved great attention due to their INS sensitizing and anti-inflammatory properties. Clinical treatment with TZDs result in improved INS signalling and adipocyte differentiation, increased adipose tissue influx of free fatty acids and inhibition of cytokine expression and action. As a result, PPAR γ plays a central role in maintaining a functional and differentiated adipose tissue.

Key words: IR-insulin resistance, PI3K- Phosphatidylinositol (PI)3-kinase, GLUT4, PPAR γ - Peroxisome proliferator-activated receptor- γ , TZD- Thiazolidi-

Uvod

Insulin (INS) pripada grupi hormona proteinske prirode, anaboličkog delovanja koji ima izuzetan značaj za pravilan razvoj i rast tkiva, kao i za održavanje glukozne (GLU) homeostaze u celom organizmu.¹ INS reguliše homeostazu GLU na više različitih načina, redukujući izlaz GLU iz jetre tako što sprečava glukoneogenezu i glikogenolizu i stimulišući preuzimanje GLU iz krvotoka u ćelije, prvenstveno u pop-

rečno-prugastim mišićima i adipoznom tkivu. U mišićnim i adipoznim ćelijama cirkulisanje GLU zavisi od translokacije glukoznog transportera 4 (GLUT4) na površinu ćelije, koja je stimulirana INS.² U ćelijama masnog tkiva INS ispoljava efekte na metabolizam masti, inhibirajući lipolizu i stimulišući lipogenezu i time smanjujući koncentraciju slobodnih masnih kiselina u plazmi. Takođe, INS svojim delovanjem stimuliše ulazak masnih kiselina u masno tkivo, kao i sintezu masnih kiselina od ugljenih hidrata.³ Insulinska rezistencija (IR) se dešava kada je normalna cirkulišuća koncentracija hormona nedovoljna da reguliše ove procese pravilno.⁴

Adresa autora: Jelena R. Velebit, Institut za nuklearne nauke "Vinča", Laboratorija za radiobiologiju i molekularnu genetiku, 11001 Beograd, P.O.Box 522, Srbija, tel/fax: 011-244-74-85, e-mail: velebitica@vin.bg.ac.yu

Insulinska rezistencija

Uvođenje radioimunološke metode za merenje hormona omogućilo je prepoznavanje izvesnih oboljenja u kojima se ispoljavao endokrini deficit, pri čemu je u isto vreme kod tih bolesnika utvrđeno postojanje povišenih nivoa cirkulirajućih hormona. Egzogeno dodavanje hormona u tim patološkim stanjima nije doводilo do očekivanog biološkog odgovora. Ta patološka stanja u kojima je utvrđeno postojanje povišenih koncentracija pojedinih endogenih hormona, njihov smanjen biološki efekat, kao i izostanak očekivanog biološkog odgovora pri njegovoj egzogenoj primeni, označeni su terminom hormonska rezistencija, hormonska neresponzivnost ili hormonska neosetljivost. IR postoji kad god normalna koncentracija INS proizvodi manji od normalnog biološkog odgovora. IR je moguće razmatrati praćenjem metaboličkog puta INS od njegove sinteze u β -ćelijama endokrinog pankreasa, preko transporta cirkulacijom do vezivanja za receptore u ciljnim tkivima i aktiviranjem postreceptorskih mehanizama, preko kojih se generiše INS odgovor. Prema tome, fenomen IR se može javiti na više nivoa: u samim β ćelijama može se stvoriti INS koji ne ostvaruje željenu biološku aktivnost u ciljnim tkivima. U cirkulaciji, INS može graditi kompleks sa antiinsulinskim antitelima što je poznato pod imenom imunološka insulinska rezistencija. Pri vezivanju INS za njegov receptor takođe može doći do pojave rezistencije usled pada broja receptora, ("down"-regulacija) ili usled sinteze abnormalnih receptora uslovljenih genetičkom mutacijom. Opisani su i slučajevi IR nastali usled pojave antireceptorskih antitela koja dovode do pojave blokade INS receptora. Sledeći mogući mehanizam za nastanak IR može se javiti na nivou tzv. postreceptorskog fenomena, gde može doći do poremećaja u radu enzima kojima se ostvaruje delovanje INS. Ti mehanizmi su posebno izučavani u patogenezi INS-nezavisnog dijabetesa. Kao poslednja mogućnost za nastajanje IR navodi se postojanje lokalnih ili cirkulirajućih faktora koji mogu da deluju na mestu vezivanja INS za njegov receptor, ili nishodno od receptora u tzv. postreceptorskom mehanizmu gde dovode do njihovog oštećenja. U ove fak-

tore se ubrajaju glukokortikoidi, GLU, slobodne masne kiseline, citokini poput TNF ("Tumor Necrosis factor") i već navedena antitela protiv INS receptora.⁵

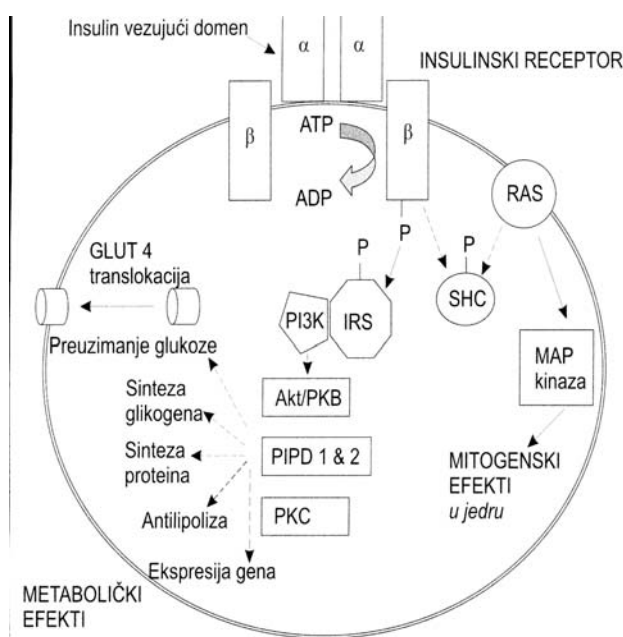
Signalni put insulinskog receptora

Signalni mehanizam uključuje različite biološke odgovore na INS, ali se posebno obraća pažnja na nekoliko puteva koji su ključni za regulaciju GLU i lipidni metabolizam. Aktivacija INS odgovora započinje povezivanjem i aktivacijom receptora na površini ćelijske membrane. INS se vezuje za ekstraćelijsku α -subjedinicu, transportuje signal kroz plazma membranu i aktivira intracelularni tirozin kinazni domen β -subjedinice. Receptor se tada podvrće seriji intramolekularnih transfosforilacionih reakcija u kojima jedna β -subjedinica fosforiliše susedne substrate sa specifičnim tirozinskim ostacima. Proteini koji se fosforilišu od strane INS receptora kao odgovor na vezivanje INS nazivaju se supstrati insulinskog receptora – IRS. Oni sadrže kratke oligopeptidne sekvence (PTB) koji prepoznaju fosforilisane tirozine u INS receptoru i vezuju se za njih. Najpoznatiji među njima je IRS-1 (185 kDa) koji ima oko 20 karakterističnih tirozinskih sekvenci i više od 30 serin/treonin sekvenci. Ovaj supstrat protein-protein interakcijama prenosi signal na sledeće supstrate. IRS-1 ostvaruje interakcije sa receptorom i preko svojih PH domena. To su takođe kratke oligopeptidne sekvence, značajne za lokalizaciju proteina. Danas su poznati IRS-1, IRS-2, IRS-3 i IRS-4 proteini, mada su napredovala istraživanja samo za IRS-2 i zna se da nema potpuno identičnu funkciju u prenosu hormonskog signala kao IRS-1. IRS-1 interaguje preko svojih fosforilisanih tirozin regiona sa većim brojem tzv. SH2-proteinima. Najbolje izučeni SH2-protein je fosfatidil-inozitol-3-kinaza (PI3K), čija regulatorna subjedinica predstavlja SH2-protein. Interakcijom regulatorne subjedinice PI3K sa IRS-1 aktivira se katalitička subjedinica PI3K koja fosforiliše fosfatidil-inozitolne molekule na položaju 3 i funkcioniše kao serin kinaza. Fosfatidil-inozitolni mesindžeri se dalje vezuju za neke od ćelijskih proteina, npr. protein

kinaza B (PKB/Akt) direktno aktivirajući njihovu funkciju. Posredstvom PKB/Akt, INS učestvuje u regulaciji sinteze glikogena, reguliše glikolizu, sintezu proteina, apoptozu i transport GLU.⁶

Signalni put INS na regulaciju GLUT4 u adipoznom tkivu GLU transporter GLUT4 kao odgovor na INS, javlja se u poprečno-prugastim mišićima i adipoznom tkivu i odgovoran je za većinu INS stimulisanog preuzimanja GLU. GLUT4 je jedan od 5 članova transmembranske familije proteina, koji olakšavaju prenos šećera kroz ćelijsku membranu. Za razliku od ostalih članova GLUT familije, GLUT4 je predominantno lokalizovan u unutrašnjosti ćelije i čak i u odsustvu INS lagano cirkuliše između unutrašnjosti i površine ćelije. Međutim, u odsustvu INS stimulusa, količina GLUT4 vezikula u unutrašnjosti ćelije je znatno veća od količine na površini ćelije. Suprotno tome, aktivacija INS receptora pokreće pojačan transport ka površini ćelije i povećanje količine GLUT4 na samoj površini membrane, u odnosu na količinu u ćeliji. Ovo povećanje broja transportera omogućava ulaz GLU u ciljne ćelije. Put GLUT4 vezikule iz unutrašnjosti ćelije ka površini uključuje niz sukcesivnih koraka, kao što su pupljenje vezikule, njen transport i skraćivanje i na kraju fuzija sa plazma membranom. Ovi dinamični procesi su regulisani intracelularnim signalima koji počinju aktivacijom INS receptora.⁷ U adipoznom tkivu INS stimuliše tirozinsku fosforilaciju nekoliko endogenih supstrata, kao što su IRS-1, IRS-2, Grb2, Shc i pp60. Izuzev Shc, pokazano je da ovi proteini interaguju preko svojih fosforilanih ostataka sa Src homologim SH2 domena u regulatornoj subjedinici PI3K.⁸ Tokom 2002. godine identifikovan je Akt supstrat AS 160 koji postaje fosforilisan kao odgovor na INS i neophodan je za INS-stimulisanu GLUT4 translokaciju (slika br. 1).⁷

Inaktivacija enzima koji se fosforilišu u signalnom putu može ozbiljno da ugrozi INS stimulisanu GLU transport, kao i GLUT4 translokaciju. Smanjena GLUT4 ekspresija je karakteristična za adipocite pri IR. Adipociti kod ljudi sa dijabetesom i IR imaju redukovanu translokaci-



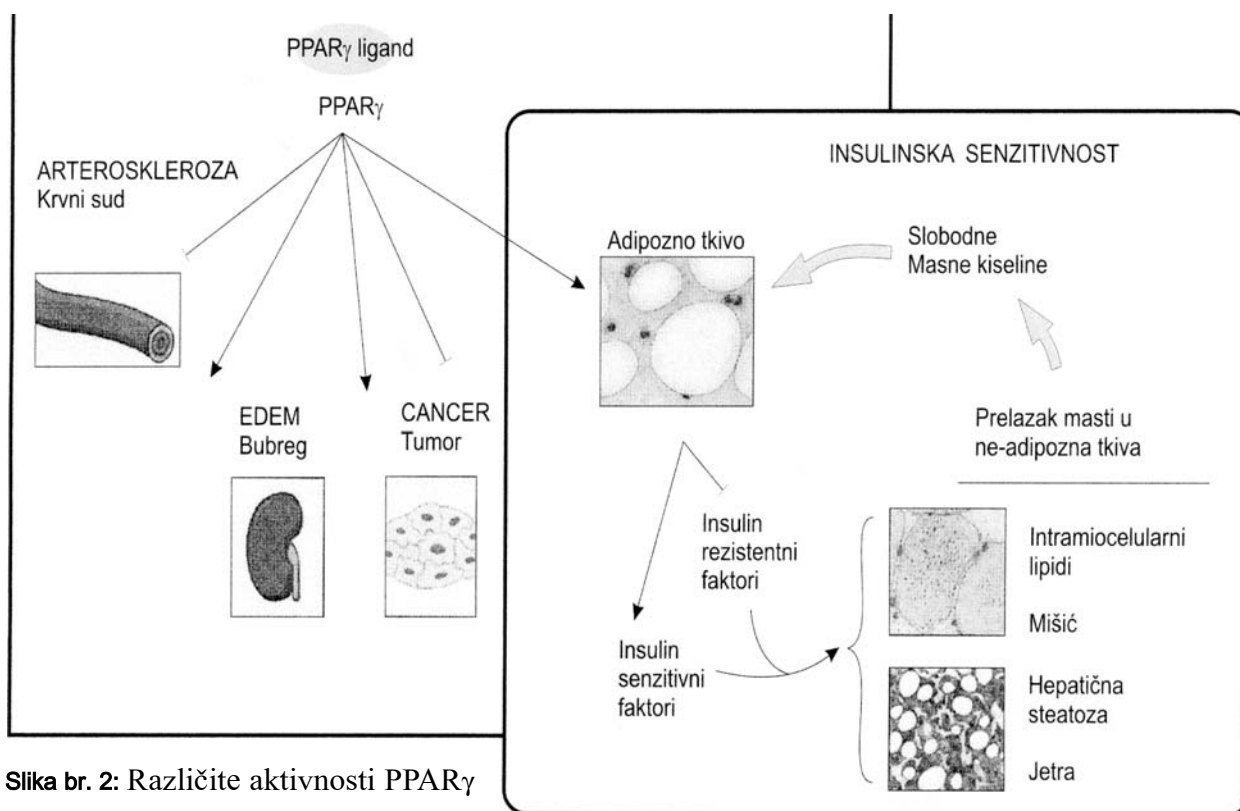
Slika br. 1: Signalni put izazvan aktivacijom insulinskog receptora

ju GLUT4 vezikula, oštećenje intracelularnog signalnog puta preko redukcije IRS-1 gena i proteinske ekspresije, kao i oštećenje INS stimulisanu PI3K kinaze i protein kinaze B/Akt. Međutim, niz događaja koji vode razvoju oštećenja INS signalnog puta i značajnom smanjenju ekspresije GLUT4 i time uzrokujući IR su još uvek nepoznati.⁹

Važnost adipoznog tkiva u izučavanju IR dobija na značenju kada je otkriveno da je adipozno tkivo aktivni endokrini organ koji luči nekoliko faktora koji mogu delovati na INS senzitivnost celog organizma. Adipozno tkivo zapravo luči brojne citokine. U njih spadaju: IL-6, TNF- α , PAI-1, angiotenzinogen i leptin koji se udružuju sa povećanjem IR i adiponektin koji se javlja prilikom smanjenja IR. TNF- α i IL-6 oštećuju INS signalni put, lipolizu i endotelijalnu funkciju. IL-6 produkcija može biti povećana aktivacijom simpatičkog nervnog sistema, npr. u uslovima stresa.¹⁰

Primena TZD u terapiji prilikom insulinske rezistencije

Tiazolidinedini (TZD) su klasa antidiabetogenih lekova koji ispoljavaju INS senzitivne efekte, smanjujući IR kako kod ljudi, tako i u animalnim modelima. TZD smanjuju cirkulišući

Slika br. 2: Različite aktivnosti PPAR γ

nivo GLU, masnih kiselina i triglicerida i povećavaju INS stimulisanje preuzimanje i iskorišćavanje GLU, utičući na ekspresiju GLUT4. U animalnim modelima sa IR, gde je ekspresija GLUT4 redukovana, tretman TZD-om vraća ekspresiju GLUT4 na normalan nivo. Pored toga, tretman TZD-om povećava ekspresiju adiponektina, izazivajući povećano diferenciranje adipoznog tkiva.¹¹

Nekoliko antidijabetogenih agenasa iz klase TZD (troglitazon, pioglitazon i rosiglitazon) su identifikovani kao ligandi PPAR γ nuklearnog receptora (peroxisome proliferator-activated receptor). Pored toga, postoje dokazi da je efekat TZD u povećanju INS osetljivosti upravo posredovano preko PPAR γ . PPAR γ pripada familiji nuklearnih receptora PPAR koji regulišu ekspresiju gena kao odgovor na vezivanje Uganda. PPAR receptori postoje u 3 izoforme: α , γ i β .¹² Nuklearni receptor PPAR γ neophodan je za formiranje adipoznog tkiva, odnosno igra važnu ulogu u regulaciji metabolizma lipida u zrelih adipocitima, na taj način što utiče na ekspresiju multipnih gena uključenih u ugljenohidratni i lipidni metabolizam. Takođe, PPAR γ predstavlja atraktivnu terapijsku metu u

lečenju, kao i u prevenciji i kontroli IR, dijabetesa tipa 2 i arterioskleroze.¹³ Pokazano je da PPAR γ ligandi povećavaju raspoređivanje GLU u perifernim tkivima preko povećanja ekspresije gena GLUT4. Nekoliko kliničkih studija ukazuje na vezu između mutacija različitih regiona PPAR γ sa IR, dijabetesom i hipertenzijom. Generalno je prihvaćeno da PPAR γ povećava GLU transport, aktivnost i ekspresiju GLUT4 u adipoznom tkivu (ilustracija br. 2).¹²

Zaključak

IR je progresivni metabolički poremećaj koji se karakteriše redukcijom preuzimanja GLU kao odgovor na normalnu koncentraciju INS i nastaje najverovatnije kao rezultat kombinacije poligenih oštećenja i spoljašnjih faktora. Bolesti kao što su INS-nezavisni tip dijabetes melitus i gojaznost se karakteristično javljaju pri IR. INS stimuliše GLU transport u adipoznim i mišićnim ćelijama preko GLU transportera GLUT4. GLUT4 je uvek odsutan sa površine ćelije kad nema uticaja INS, ali se brzo i masovno translocira na površinu plazma membrane, kao odgovor na INS stimulaciju procesom egzocitoze iz unutarćelijskih vezikula u kojima je deponovan.

Poremećaji mehanizma odgovornih za ovu translokaciju vode IR. INS signalni put uključuje aktivaciju PI3K, koja je odgovorna za metaboličku regulaciju ugljenih hidrata, lipida i iskorišćavanje proteina. Nekoliko studija opisuje slabljenje INS signala prilikom IR u adipoznom tkivu, gde posebno dolazi do redukcije INS stimulisanе tirozinske fosforilacije IRS-1. Ovo sigurno vodi redukciji ekspresije IRS-1 proteina. Takođe je redukovana aktivnost PI3K, što dovodi do smanjenja serinske fosforilacije nizvodnog signalnog puta i translokacije protein kinaze B (Akt/PkB). Pored toga, u IR je smanjeno i INS stimulisanо preuzimanje GLU usled oštećenja INS signala kao i značajna redukcija GLUT4 mRNK i proteinske ekspresije. Ovi putevi su nužna mesta za oštećenja koja vode IR i dijabetesu. U poslednje vreme pokazano je da tiazolidinidini (TZD), nova klasа INS-senzitivnih lekova, koji su agonisti za PPAR γ receptor, mogu da se uspešno primenjuju u terapijske svrhe kod ljudi obolelih od dijabetesa tipа 2, kao i u prevenciji i kontroli IR, dijabetesa tipа 2 i arteroskleroze. Međutim, pitanje da li pretretman PPAR γ agonistima ima uticaj na plazma membranu u INS-senzitivnim ćelijama, još uvek nije rešeno.

Literatura

1. Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. *J Clin Invest.* 2000 Jul;106(2): 165–9. Review.
2. Gluvić Z, Lazić E, Isenović RE. The role of insulin in a regulation of cell functions. *Chemical Review*, 2005, 5:111–113.
3. Slijepčević D, Vujović S, Nestorović Z. *Humana klinička endokrinologija*, Beograd:Obeležja, 2002
4. Chowdhury HH, Jevsek M, Kreft M, Mars T, Zorec R, Grubic Z. Insulin-induced exocytosis in single, in vitro innervated human muscle fibres: a new approach. *Pflugers Arch.* 2005 May;450(2):131–5. Epub 2005 Jan 13.
5. Micić D. Insulinska rezistencija, www.med.bg.ac.yu
6. Korićanac G. Osobine i sinteza insulinskih receptora pod delovanjem glukokortikoida kod pacova različite starosti (Doktorska disertacija). Beograd: Biološki fakultet Univerziteta u Beogradu, 2000
7. Watson RT, Saltiel AR, Pessin JE, Kanzaki M. *Endocrinology – Subcellular Compartmentalization of insulin signaling processes and GLUT4 trafficking events.* Landes Bioscience, 2003. www.eurekah.com
8. Kaburagi Y, Satoh S, Tamemoto H, et. al. Role of insulin receptor substrate-1 and pp60 in the regulation of insulin-induced glucose transport and GLUT4 translocation in primary adipocytes. *J Biol Chem.* 1997 Oct 10;272(41):25839–44
9. Hammarstedt A, Andersson CX, Rotter Sopasakis V, Smith U. The effect of PPARgamma ligands on the adipose tissue in insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2005 Jul;73(1):65–75. Review.
10. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev.* 2005 May;26(2): 19–39.
11. Jiang G, Dallas–Yang Q, Zhihua L, et. al. Potentiation of insulin signaling in tissues of Zucker obese rats after acute and long-term treatment with PPARgamma agonists. *Diabetes.* 2002 Aug;51(8):2412–9.
12. Xu ZK, Chen NG, Ma CY, Meng ZX, Sun YJ, Han X. Role of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in glucose-induced insulin secretion. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2006 Jan;38(1):1–7.
13. Kurtz TW. Treating the metabolic syndrome: telmisartan as a peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activator. *Acta Diabetol*, 2005;42:S9–S16
14. Lehrke M, Lazar MA. The Many Faces of PPAR γ . *Ćeli*, 2005;123:993–999, Review

ODABRANE TEME

EPIDEMIOLOŠKA, KLINIČKA I RADIOLOŠKA STUDIJA
OSTEOMIJELITISA RAZLIČITE ETIOLOGIJE

Tomislav Jovanović, Rade Grbić, Miljana Marković

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

SAŽETAK

U prospektivnoj studiji 517 bolesnika hospitalizovanih u razdoblju od 1990. do 1994. godine na Ortopedskoj i Infektivnoj klinici Kliničko-bolničkog centra u Prištini, autori analiziraju epidemiološke, kliničke i radiološke osobine različitih formi osteomijelitisa.

Epidemiološke karakteristike osteomijelitisa obuhvataju incidencu i lokalizaciju, pol obolelih, uzrast, zanimanje i sezonsku pojavu bolesti.

Prikazana je klinička slika nespecifičnih osteomijelitisa različitih formi, tuberkuloznog i brucelnog osteomijelitisa.

Radiološka dijagnostika osteomijelitisa obuhvata standardnu radiografiju, tomografiju, mijelografiju, fistulografiju, arteriografiju, scintigrafiju i kompjuterizovanu tomografiju. Detaljno su opisane radiološke promene osteomijelitisa različite etiologije i kliničke slike.

SUMMARY

Authors analyse epidemiological, clinical and radiological characteristics of different forms of osteomyelitis in the period from 1990. to 1994. on Orthopedic and infective Clinic of Clinical-hospital Centre in Pristina.

Epidemiological characteristics of osteomyelitis include incidence and localization, sex, age, occupation of the diseased and seasonal appearance of a disease.

Clinical picture of unspecific osteomyelitis of different forms, tubercular and brucellosis osteomyelitis is presented radiography, tomography, myelography, fistulography, arteriography, scintigraphy, and computerized tomography. Radiological changes of osteomyelitis of different etiology and clinical picture are presented in detail.

Uvod

Koristeći bogato iskustvo lekara Ortopedske klinike u Prištini u istraživanjima u oblasti koštano-zglobnih infekcija i bazirajući se na mnogobrojnim radovima iz ove oblasti, pokušali smo u našoj kliničkoj studiji da kroz korelacijski prikaz bolesnika sa nespecifičnim i specifičnim osteomijelitisom, uz primenu savremenih epidemioloških, kliničkih i radioloških metoda, obogatimo saznanja o ovim obolenjima.

Prospektivna studija različitih formi osteomijelitisa urađena je u periodu od 1990. do 1994. godine. Zbog ratnih događanja 1999. godine i promena mesta stacioniranja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Prištini, u mogućnosti smo da naše rezultate objavimo sa zakašnjenjem čime nije umanjena njihova vrednost.

Epidemiološke karakteristike osteomijelitisa

Incidencija i lokalizacija osteomijelitisa

U cilju utvrđivanja dijagnostičkih, terapijskih i prognostičkih korelacija između nespecifičnih i specifičnih osteomijelitisa, metodom prospektivne studije posmatrali smo 517 bolesnika sa svim formama hematogenih nespecifičnih i specifičnih osteomijelitisa, hospitalizovanih u razdoblju od 1990–1994. godine na Ortopedskoj i Infektivnoj klinici Kliničko-bolničkog centra u Prištini.

Od ukupnog broja obolelih u ovom periodu (tabela br.1), nespecifični osteomijelitis smo zabeležili kod 259 (50,10%), tuberkulozni kod 107 (20,69%) i brucelozni kod 151 bolesnika, što je činilo 29,21 %.

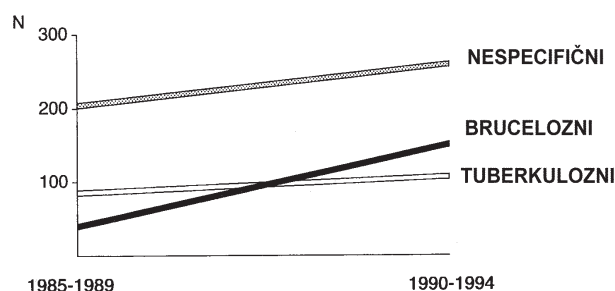
U cilju boljeg uvida u incidencu i trend ovih obolenja, ovaj petogodišnji period smo uporedili sa periodom od 1985–1989. godine za koji smo

rezultate dobili statističkom analizom podataka dobijenih uvidom u protokole i istorije bolesti hospitalizovanih bolesnika ove dve klinike.

Tabela br. 1 Distribucija obolelih prema vrsti osteomijelitisa (N - broj obolelih)

VRSTA OSTEOMIJELITISA	1990-1994	
	N	%
nespecifični	259	50,10
tuberkulozni	107	20,69
brucelozni	151	29,21
UKUPNO	517	100,00

Kao što se vidi iz grafikona br. 1 kod svih formi osteomijelitisa beležimo značajan porast broja obolelih. Koštano-zglobne infekcije izazvane "banalnim" izazivačima i dalje su zastupljene kod najvećeg broja obolelih, koji čine polovinu svih posmatranih bolesnika. Takođe je uočljivo i uvećanje procenta specifičnih osteomijelitisa, posebno izraženo kod onih sa bruceloznom etiologijom.

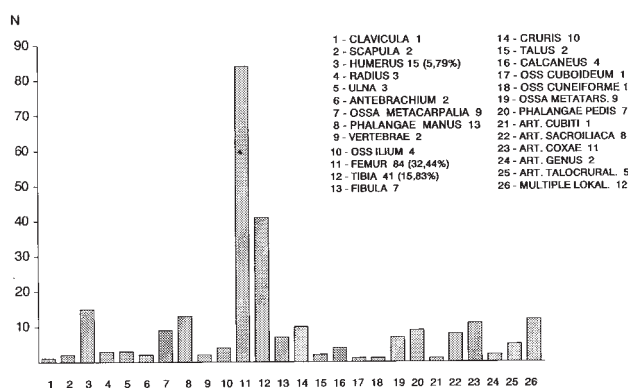


Grafikon br.1 Distribucija obolelih prema vrsti osteomijelitisa (N-broj obolelih)

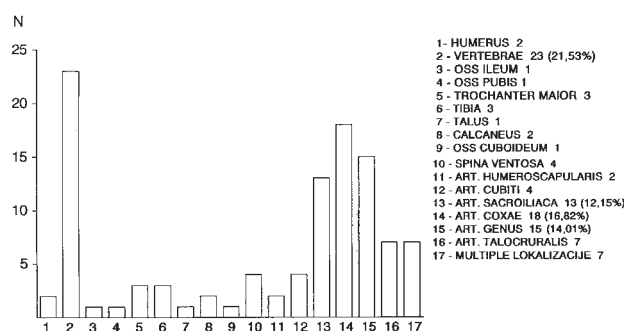
Iako teoretski svaka kost u telu može da podeljene razvoju osteomijelitičnog procesa, svaka forma koštanozglobne infekcije pokazuje povećani afinitet za pojedine delove lokomotornog sistema. Topografsku lokalizaciju obolenja kod naših bolesnika prikazali smo u grafikonima br. 2, 3 i 4:

Najčešća lokalizacija osteomijelitičnog žarišta u nespecifičnim infekcijama su duge kosti, tako da osteomijelitis butne kosti (32,44%), golenjače (15,83%) i nadlaktne kosti (5,79%) čine više od polovine svih bolesnika hospitalizovanih na našoj klinici. Sledeće kosti po učestalosti obolevanja su falange (8,49%), metakarpalne (3,47%) i metatarzalne (2,70%) kosti. Multiplu

lokalizaciju obolenja registrovali smo kod 12 obolelih, što je činilo 4,63%.



Grafikon br. 2 Topografska lokalizacija nespecifičnog osteomijelitisa (N - broj obolelih)



Grafikon br. 3 Topografska lokalizacija tuberkuloznih osteomijelitisa (N - broj obolelih)

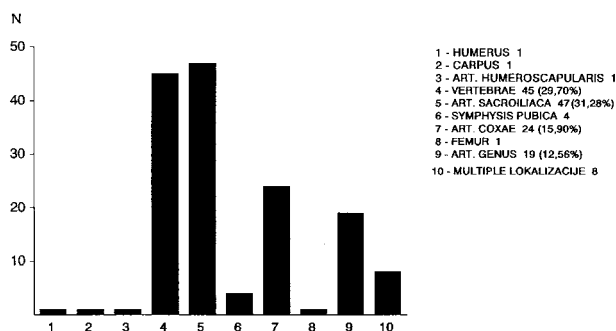
Za razliku od nespecifičnog osteomijelitisa, kod koga smo lokalizaciju obolenja na kičmenom stubu registrovali u svega dva slučaja (0,77%), kod tuberkulozne infekcije kostiju i zglobova ovaj segment skeleta je bio najčešće mesto (21,53%) inokulacije Kosh-ovog bacila. Pri tome smo zabeležili dominaciju zahvaćeniosti torakolumbalnog prelaza (Th12-L1) od čak 47,83% svih tuberkuloznih spondilitisa. Dalju lokalizaciju Pott-ove bolesti kod naših pacijenata registrovali smo na grudnoj kičmi u 6 (26,09%) slučajeva, slabinskoj 4 (17,39%) i vratnoj u 2 bolesnika (8,69%).

Posle kičme, najčešće zahvaćeni delovi skeleta u tuberkuloznom osteomijelitisu bili su veliki zglobovi nogu: zglob kuka sa 16,82% (18 bolesnika), zglob kolena sa 14,01% (15 bolesnika) i sakralni zglob sa 12,15% (13 bolesnika). Multiplu lokalizaciju procesa smo registrovali kod 7 obolelih (6,54%), pri čemu je kod troje postojala obostrana, simetrična zahvaće-

nost zglobova (kod dvoje obolelih sakroilijačni zglobovi i kod jednog kolena), a kod 4 multipla asimetrična lokalizacija.

Analizirajući lokalizaciju patološkog procesa kod pacijenata sa skeletnom lokalizacijom bruceloze, možemo reći da je brucelozni osteomijelitis bolest kičme i velikih zglobova. Sledeća značajna karakteristika ovog entiteta bila bi istovremena obostrana i simetrična artikularna involucija infektivnog procesa, koju smo i registrovali u najvećem broju slučajeva

Pri tome, na prvom mestu po učestalosti je sakroilijačni zglob, čiju smo zahvaćenost zabeležili kod čak 47 obolelih ili 31,28%. Na zglobovima kuka i kolena patološki supstrat smo zabeležili kod 24 (16,90%), odnosno 19 (12,56%) obolelih. Kod većine se radilo o zapaljenjskom procesu, u smislu koksitisa, odnosno gonitisa, a u preostalim slučajevima se radilo o konsektivnim deformitetima zglobova u smislu artroitičnih promena. Od 46 bolesnika (29,70%) sa registrovanim obolenjem kičmenog stuba brucelozne etiologije, kod 24 (22,43%) je postojao zapaljenjski proces u smislu spondilodiscitisa i to: 1 vratni (4,17%), 5 grudnih (20,83%), 4 grudno-slabinska (16,67%) i 14 slabinskih (58,33%).



Grafikon br. 4 Topografska lokalizacija bruceloznih osteomijelitisa (N - broj obolelih)

Kod preostala 22 obolela postojale su komplikacije u smislu spondiloze, diskopatije i prolapsa diskusa.

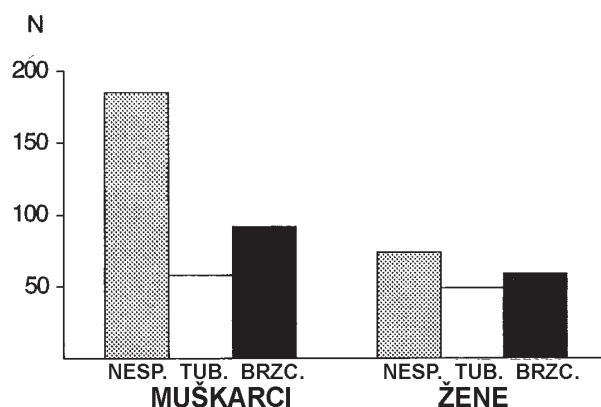
Pol obolelih

Kod svih formi osteomijelitisa registrovali smo dominaciju muškog pola među obolelima. Međutim, odmah treba istaći da je kod bolesni-

ka sa nespecifičnim osteomijelitisima ova razlika najizraženija i da je odnos gotovo 3:1 u korist muškog pola. Kod bruceloznih osteomijelitisa takođe postoji veća učestalost razboljevanja kod muškaraca i odnos zastupljenosti polova iznosi 1,6:1. U bruceloznom osteomijelitisu dominacija bolesnika muškog pola nije tako izražena. Naime, uz odnos polova od 1,2:1 u korist muškaraca, možemo gotovo reći da polna pripadnost ne igra značajnu ulogu u nastanku tuberkuloznih osteomijelitisa.

Tabela br. 2 Distribucija obolelih prema polu (N - broj obolelih)

VRSTA OSTEOMIJALITISA	muškarci		žene	
	N	%	N	%
nespecifični	185	71,43	74	28,57
tuberkulozni	58	54,21	49	45,79
brucelozni	92	60,93	59	39,07



Grafikon br. 5 Distribucija obolelih prema polu (N - broj obolelih)

Uzrast obolelih

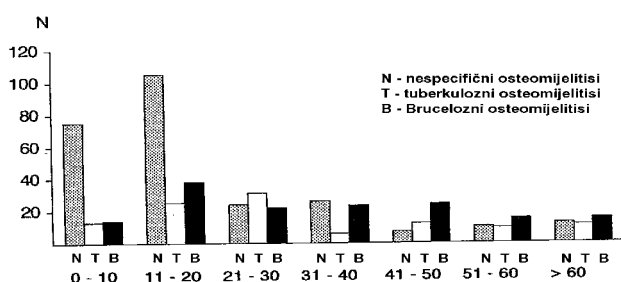
Analizom starosne strukture obolelih vidi se da su u globalu kod sve tri forme osteomijelitisa obolevanju uglavnom izložene mlade osobe. Ipak, u polnoj distribuciji postoje značajne razlike uslovljene etiologijom osteomijelitisa. Kod nespecifičnih osteomijelitisa, u našoj populaciji, najveći rizik od obolevanja je u drugoj deceniji života. U ovom uzrastu smo registrovali 105 obolelih, što je činilo čak 40,54%. Osobe dečjeg uzrasta do desete godine života su takođe oboljevale u visokom procentu (75 obolelih ili 28,96%). U sledećim starosnim kategorijama beležimo značajan pad broja obolelih, 24 u trećoj deceniji života (9,27%) i 26 u četvrtoj deceniji (10,04%). Zbirom bolesnika iz preostalih starosnih kategorija vidimo da je tek svaki

deseti hospitalizovani bolesnik stariji od 40 godina.

Tabela br. 3 Distribucija obolelih prema starosnoj strukturi (N - broj obolelih)

UZRAST OBOLELIH	Nespecifični osteomijelitis		Tuberkulozni osteomijelitis		Brucelozni osteomijelitis	
	N	%	N	%	N	%
< 10	75	28,96	13	12,15	14	9,27
11-20	105	40,54	25	23,35	38	25,18
21-30	24	9,27	31	28,98	22	14,57
31-40	26	10,04	6	5,61	23	15,23
41-50	7	2,70	12	11,22	24	15,89
51-60	10	3,86	9	8,41	15	9,93
> 60	12	4,63	11	10,28	15	9,93
UKUPNO	259	100,00	107	100,00	151	100,00

Među obolelima sa tuberkuloznim osteomijelitisom najveći broj je pripadao trećoj deceniji života (31 oboleli ili 26,98%), a zatim dečjem uzrastu i omladini između 11. i 20. godine (25 obolelih ili 23,35%). U daljoj distribuciji uz neznatna odstupanja, registrovali smo prilično ujednačenu zastupljenost dece do 10. godine života (12,15%), osoba u petoj (11,22%) i šestoj deceniji (8,41 %) i osoba starijih od 60 godina (10,28%).



Grafikon br. 6 Distribucija obolelih prema starosnoj strukturi (N-broj obolelih)

Uz dominaciju bolesnika u drugoj deceniji života (38 obolelih ili 25,26%) kod bruceloznog osteomijelitisa zabeležili smo nizak procenat obolelih u dečjem uzrastu (14 obolelih ili 9,27%), ali visok u radno sposobnoj populaciji (14,57% bolesnika u trećoj deceniji, 15,23% u četvrtoj i 15,23% u petoj). Bolesnici u petoj deceniji života, kao i stariji od 60 godina, bili su zastupljeni u jednakom procentu (9,93%).

Zanimanje obolelih

Za razliku od bruceloznog osteomijelitisa, odnosno same bruceloze, koja se uslovno može nazvati i "profesionalnim" obolenjem (86,75% hospitalizovanih bolesnika bavi se stočarstvom, a čak 83,44% potiče iz seoskih domaćinstava), kod nespecifičnog i tuberkuloznog osteomijelit-

isa samo zanimanje, odnosno životna mikroklima u manjoj meri utiču na nastanak bolesti. Pa ipak i kod ovih formi koštanozglobnih infekcija najveći broj bolesnika potiče iz seoske sredine (75,68% za nespecifične i 71,96% za tuberkulozne) a ukoliko se iz analize isključe deca ispod 7 godina života (22,39%), učenici (28,57%) i domaćice (13,13%), u profesionalnoj strukturi prevladavaju fizički radnici sa 14,67% i zemljoradnici sa 11,21 %.

Kao napomenu uz tabelu br.4 treba istaći da u njoj nije naznačeno da kategorije učenika, radnika i zemljoradnika, u okviru bruceloznog osteomijelitisa, ustvari u najvećem procentu obuhvataju osobe kojima je glavno ili sporedno zanimanje stočarstvo, odnosno čuvanje ili gajenje stoke. Pored toga, u grupu sporednih zanimanja svrstani su čobani, šumari i mesari koji su takođe u stalnom kontaktu sa životinjama ili njihovim mesom i izlučevinama.

Tabela br. 4 Distribucija obolelih prema zanimanju
Sezonost osteomijelitisa

ZANIMANJE OBOLELIH	Nespecifični		Tuberkulozni		Brucelozni	
	N	%	N	%	N	%
Deca < 7 godina	58	22,39	10	9,35	11	7,28
Učenici	74	28,57	21	19,63	35	23,18
Radnici	38	14,67	22	20,55	25	16,56
Zemljoradnici	29	11,21	17	15,89	20	13,25
Domaćice	34	13,13	21	19,63	33	21,85
Penzioneri	17	6,56	12	11,21	9	5,96
Ostala zanimanja	9	3,47	4	3,74	18	11,92

Analizom grafikona br. 7, u kome je prikazana distribucija hospitalizovanih bolesnika prema mesecima u godini, može se izvesti zaključak da sva tri oblika osteomijelitisa pokazuju sezonski karakter. Nespecifična i tuberkulozna forma, sa manjim oscilacijama, imaju četiri epidemiološka vrha obolevanja, pri čemu kod nespecifičnih najveći broj obolelih registrujemo u VII i IX mesecu. a kod tuberkuloznih u VII mesecu (topli letnji meseci).

Kod bruceloznog osteomijelitisa postoji samo jedan vrh povećane hospitalizacije ali sa nešto dužim trajanjem (maj, jun, jul, avgust i septembar). Ukoliko se pođe od činjenice da je najčešći kontakt ljudi sa životinjama zimi i u rano proleće (period jagnjenja i telenja), a da je prosečan period koji protekne od zaražavanja do hospitalizacije kod naših bolesnika 2,42 meseca, to je ovaj vrh razbolevanja u letnjim mesecima

logičan.

Grafikon br. 7 Distribucija hospitalizovanih bolesnika



Klinička slika osteomijelitisa

Da bi se stekao bolji uvid u korelativne odnose specifičnih i nespecifičnih osteomijelitisa, odnosno u sličnosti i razlike u njihovoj kliničkoj slici, u ovom delu našeg rada dajemo komparativni prikaz pojedinih kliničkih formi ovih obolenja.

Nespecifični osteomijelitis

Obilje simptoma i znakova koji prate nespecifične osteomijelitise, kao i značajne razlike u dužini trajanja bolesti, uslovili su veći broj podela ovog obolenja. Radi lakše klasifikacije i obrade kliničke slike i toka bolesti naših bolesnika, koristili smo podelu koja je prihvaćena na našoj klinici i prema kojoj su nespecifični osteomijelitisi podeljeni na akutne (do kraja 6. nedelje trajanja bolesti) subakutne (od kraja 6. do kraja 8. nedelje), hronične (posle 8. nedelje) i hronične egzacerbirajuće. U hroničnu formu osteomijelitisa uvrstili smo i Brodie-jev absces i Garre-ov sklerozirajući osteomijelitis.

Tabela br. 5 Distribucija obolelih prema kliničkoj formi nespecifičnih osteomijelitisa

FORMA OSTEOMIJELITISA	N	%
akutni	137	52,90
subakutni	38	14,67
hronični	48	18,53
hronični egzacerbirajući	36	13,90
Ukupno	259	100,00

Analizirajući distribuciju bolesnika sa nespecifičnim osteomijelitisom prema kliničkoj formi obolenja vidimo da polovina svih obolelih

(52,90%) dolazi na kliniku u akutnoj fazi bolesti. U drugoj polovini broja obolelih beležimo neznatnu dominaciju procentualne zastupljenosti hronične forme (18,53%) u odnosu na subakutni (16,67%) i egzacerbirajući hronični (13,90%) osteomijelitis.

U tabelama br. 6 i 7 dali smo distribuciju najčešće zastupljenih simptoma i kliničkih znakova poremećaja opšteg i lokalnog statusa prema kliničkoj formi osteomijelitisa kod naših bolesnika.

Tabela br. 6 Učestalost simptoma u kliničkim formama nespecifičnih osteomijelitisa (vrednosti izražene u %)

SIMPTOM	AKUTNI	SUBAKUTNI	HRONIČNI	EGZACERBIRAJUĆI
Malaksalost	+++++++ 86,1	++++ 56,7	++ 20,8	+++++++ 77,7
Drhtavica	+++++++ 75,1	+++ 34,2	+ 2,1	+++++++ 69,4
Zamor	++++ 51,1	+++ 47,3	++ 18,7	+++ 44,4
Uznemirenost	+++ 34,3	++ 18,4	+ 4,1	+++ 30,5
Gubitak apetita	+++++++ 69,3	+++++ 50,0	+ 12,5	+++++ 52,7
Povraćanje	+ 6,5	+ 5,2	o	+ 5,5
Glavobolja	++ 24,1	++ 15,7	+ 8,3	++ 22,2
Artralgija	++++ 52,5	+++ 31,5	+ 4,1	++++ 36,1
Lokalan bol	+++++++ 100	+++++++ 97,3	+++ 37,5	+++++++ 100

Tabela br. 7 Učestalost znakova u kliničkim formama nespecifičnih osteomijelitisa

ZNAK	AKUTNI	SUBAKUTNI	HRONIČNI	EGZACERBIRAJUĆI
Temperatura	+++++++ 98,3	++++ 55,2	+ 12,5	+++++++ 94
Ubrzan puls	+++++++ 86,1	+++ 42,1	+ 8,3	+++++++ 80,55
Znojenje	+++++++ 75,1	+++ 38,4	+ 6,2	+++++ 63,8
Beldilo	+++++++ 78,1	++++ 52,6	++ 25,0	+++++ 69,4
Lokalna flegmona	+++++++ 99,2	++++ 47,3	+ 10,4	+++++++ 91,6
Otok susednih zglobova	+++++ 63,5	++ 21,0	+ 8,3	++++ 52,7
Funkcioleza	+++++++ 100	+++++ 65,7	++++ 47,9	+++++++ 83,3
Fistula	+ 13,2	+++++ 57,8	+++++++ 85,4	+++++++ 94
Hipotrofija mišića	++ 16,1	+++++ 78,9	+++++++ 83,3	+++++++ 91

(vrednosti izražene u %)

Akutni nespecifični osteomijelitis

Akutni osteomijelitis je kod naših bolesnika najčešće zastupljena forma nespecifičnih koštanozglobnih infekcija (52,90%). Izuzimajući bolesnike koji su navodili prethodne upalne promene na koži ili zapaljenje krajnika, u velikom broju slučajeva nismo bili u stanju da detektujemo žarište diseminacije infektivnog agensa. U odnosu na početak bolesti, odnosno na pojavu prvih simptoma, najčešće je navođen period od jedne do dve nedelje pre hospitalizacije. Anamneza o prethodnoj traumi bila je pozitivna u dosta visokom procentu (65% obolelih).

Kao što vidimo u tabelama br. 6 i 7, velika većina bolesnika dolazila je na kliniku sa svim simptomima i znacima razvijene akutne forme bolesti. Visoku temperaturu (septičkog karaktera) i do 40°C našli smo kod 132 obolela (96,3%). Dominantni simptomi i znaci, koji su ukazivali na svu dramatičnost opšteg stanja ta-

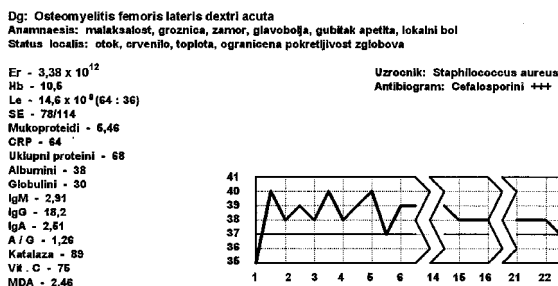
kođe su bili prisutni u visokom procentu i to: ubrzani puls kod 118 obolelih (86,1%), drhtavica kod 103 (75,1%), znojenje kod 103 (75,1%) i malksalost i bledilo kod 118 (96,3%), odnosno 107 (78,1%). Zamor i artralgijske u anamnezi je navodila polovina obolelih. Kao propratne simptome registrovali smo u visokom procentu i gubitak apetita, kod 95 bolesnika (69,3%), uz povremenu mučninu, a retko i povraćanje. Lokalnim nalazom dominirao je intenzivan bol, na početku u čitavom ekstremitetu, a zatim iznad zahvaćene kosti. Kao glavnu tegobu naveli su ga svi oboleli. Prisustvo flegmone mekih tkiva, odnosno lokalnog otoka, povišene temperature i crvenila kože, takođe je bio gotovo neizbežan klinički nalaz (136 obolelih, odnosno 99,2%). Fistule koje su se razvile pri kraju akutne faze bolesti uglavnom na mestu trepanacije kosti registrovali smo kod svega 18 obolelih (13,1%).

Ograničena i jako bolna pokretljivost, koju smo takođe registrovali kod svih obolelih, uslovljavala je prinudnu poziciju ekstremiteta. Ukoliko se radilo o lokalizaciji osteomijelitisa na donjem ekstremitetu, to je uglavnom bila pozicija spoljašnje rotacije, sa semifleksijom u zglobu kuka i kolena (zbog relaksacije zglobnih kapsula i muskulature). Hod je kod takvih bolesnika, zbog jako bolne osetljivosti, uglavnom bio praćen hramanjem, ili je bio potpuno nemoguć.

Otok susednih zglobova uglavnom smo registrovali u dečjem uzrastu (63,5% obolelih), pri čemu je u najvećem broju slučajeva bio prisutan reaktivni "simpatički" izliv, a ređe smo nalazili i prisustvo gnoja u zglobnoj šupljini, što je govorilo o prelasku zapaljenjskog procesa na zglob i razvoj septičnog artritisa. Uvećane regionalne limfne žlezde bile su takođe česta propratna pojava akutnog osteomijelitisa u dece.

U okviru laboratorijskih analiza najznačajnije je bilo prisustvo anemije blagog stepena, leukocitoze sa skretanjem leukocitarne formule u levo i jako visokih vrednosti SE, CRP-a i IgM. Takođe, zabeležili smo i skok vrednosti katalaze i MDA uz pad koncentracije vitamina S. Na standardnoj rentgengrafiji prve promene smo registrovali oko 14. dana i sastojale su se u prisustvu subperiostalne senke i odizanja periosta.

M.B. ♂, 11. god.



Prikaz br. 1 Akutni nespecifični osteomijelitis leve butne kosti (prikaz nekih kliničkih parametara)

Uz primenu kombinovane terapije i uz prosečnu dužinu hospitalizacije od 32 dana, sanaciju infekcije smo postigli kod 73 bolesnika (53,28%), kod 63 (45,98%) osteomijelitis je prešao u subakutnu formu, a kod jednog obolelog (0,74%) registrovali smo letalni ishod nakon razvoja stafilokokne sepsa sa endokarditisom.

Subakutni nespecifični osteomijelitis

Iako ja iz akutne forme osteomijelitisa kod naših pacijenata došlo do razvoja subakutne kod 63 obolela (45,98%), mi smo pri statističkoj obradi računali samo one pacijente kod kojih smo u naredne dve nedelje sanirali obolenje ne dozvolivši razvoj hronične forme. Ovakvih pacijenata bilo je 26, što je činilo 41,27% svih neizlečenih akutnih osteomijelitisa i svi su otpušteni sa klinike pod dijagnozom izlečenog subakutnog osteomijelitisa. Preostalih 37 neizlečenih pacijenata (58,73%) sa akutnom formom bolesti nismo uspeli da izlečimo ni u subakutnoj fazi, odnosno u toku 7. i 8. nedelje trajanja osteomijelitisa, tako da su se kod njih razvili klinički, laboratorijski i rentgenološki znaci koji su ukazivali na nastanak hroničnog osteomijelitisa.

Preostala 12 bolesnika, koje smo uvrstili u grupu subakutnih osteomijelitisa, hospitalizovani su na našoj klinici tek 7. odnosno 8. nedelje nakon početka bolesti. Ovo su uglavnom bili oboleli koji su neadekvatno i neblagovremeno lečeni van naše ustanove. Kod dvoje pacijenata radilo se o drugoj hospitalizaciji, zbog aktivacije infektivnog procesa, pošto su prethodno bili otpušteni pod dijagnozom izlečenog akutnog osteomijelitisa.



Slika br. 1 Subakutni nespecifični osteomijelitis tibije sa fistulom na koži

Klinička slika kod obolelih sa subakutnom formom osteomijelitisa odlikovala se manifestacijom i perzistiranjem simptoma i znakova koje smo registrovali u akutnom osteomijelitisu, s tom razlikom da su oni bili prisutni i ispoljeni u slabijem stepenu. Ono što je bilo novo u kliničkoj slici je pojava fistule u visokom procentu (registrovali smo je kod 22 obolelih ili (57,8%). Javljala se uglavnom na mestu trepanacije, kod operisanih bolesnika, ili na mestu spontanog proboja gnojne kolekcije, kod bolesnika koji nisu pravovremeno podvrgnuti hirurškom lečenju. Njen nastanak ukazivao je na stvaranje sekvestra u oboleloj kosti, što smo najčešće i potvrdili rentgenskim pretragama.

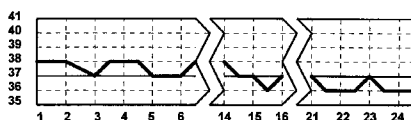
Laboratorijski parametri kod najvećeg broja obolelih (izuzev dvoje navedenih sa reaktivacijom procesa) pokazivali su, uz neznatne oscilacije, tendenciju ka normalizaciji. U imunološkim parametrima beležili smo postepeni pad IgM, na račun porasta IgG.

LJ. M. ♂, 16. god.

Dg: Osteomyelitis femoris lateris sinistri subacuta
Anamnesis: malaksalost, gubitak apetita, zamor, drhtavica, lokalni bol
Status localis: otok, crvenilo, ograničena pokretljivost, fistula

Er - 3,46
Hb - 11,1
Le - 9,6 (53 : 37)
SE - 56 / 78
Mukoproteidi - 2,58
CRP - 28
Ukupni proteini - 66
Albumini - 36
Globulini 30
A / G - 1,2
IgM - 2,78
IgG - 22,4
IgA - 2,45
Katalaza - 65
Vit. C - 64
MDA - 2,20

Uzročnik: Pseudomonas aeruginosa
Antibiogram: Amikacin +++



Prikaz br. 2 Subakutni osteomijelitis (prikaz nekih kliničkih parametara)

Osnovne karakteristike standardne rentgenografije bile su stvaranje periostalnih naslaga, smanjenje debljine korteksa, narušavanje njegove glatkoće i gubitak normalne trabekularne građe kosti.

Hronični nespecifični osteomijelitis

Hroničnu formu bolesti registrovali smo kod 48 obolelih, što je činilo 18,53 % svih hospitalizovanih bolesnika sa nespecifičnim osteomijelitisima.



Slika br. 2 Hronični osteomijelitis proksimalnog okrajka butne kosti

Od ovog broja, kod 39, ili 81,25% obolelih je došlo do razvoja hronične forme iz subakutne na našoj klinici, dok je preostalih 9, što je činilo svega 3,47% od ukupnog broja obolelih sa nespecifičnim osteomijelitisom, primljeno nakon višemesečnog ili višegodišnjeg trajanja bolesti.

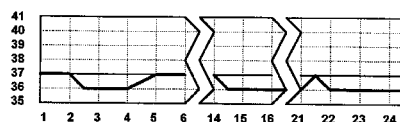
Kao što vidimo iz tabela br. 6 i 7, hronični osteomijelitis je forma koštanozglobne infekcije, koja se karakteriše smirenim tokom. Temperatura je kod ovih bolesnika uglavnom bila normalna, tako da smo lako povišenu, subfebrilnu temperaturu registrovali kod svega 6 obolelih (12,5%). Opšte stanje, praćeno poboljšanjem apetita, normalizacijom pulsa i odsustvom drhtavice i glavobolje U lokalnom statusu smo registrovali dominantno prisustvo fistule (41 oboleli ili 85,4%), iz koje je spontano, ili pri pritisku isticao gnoj i sitni sekvestri. Dno fistule je bio u komunikaciji sa nekrotičnom kosti ili sekvestrom, što smo u preoperativnoj pripremi utvrđivali fistulografijom. Odsustvo lokalnog bola i ostalih znakova akutne upale uslovalo je procentualni pad prisustva funkcionalne nemoći u ekstremitetima, iako je hipotrofija muskulature, izazvana inaktivitetom bila prisutna u visokom procentu (83,3%).

S. D. ♂, 49. god.

Dg: Osteomyelitis tibiae lateris dextri chronica
Anamnesis: zamor, lokalni bol
Status localis: fistula, funkcioleza

Er - 3,72
Hb - 12,1
Le - 7,1 (57 : 43)
SE - 21 / 28
Mukoproteidi - 1,80
CRP - 10,6
Ukupni proteini - 63
Albumini - 28
Globulini - 35
A / G - 0,80
IgM - 2,01
IgG - 30,6
Katalaza - 39
Vr. C - 57
MDA - 0,89

Uzročnik: *Staphylococcus aureus*
Antibiogram: Lineomycin +++



Prikaz br. 3 Hronični nespecifični osteomijelitis
(prikaz nekih kliničkih parametara)

Hematološki i imunološki parametri, krvna "slika", SE, CRP i IgM u visokom procentu obolelih nalazili su se u rasponu normalnih vrednosti. Nizak nivo albumina, uz znatan poremećaj A/G odnosa i visoke vrednosti IgG, ukazivale su na postojanje latentnog infekcijskog žarišta u organizmu.

Na standardnim radiogramima registrovali smo povećanje obima čitave kosti uz zadebljali i sklerotični korteks i suženi ili potpuno odsutni medularni kanal. Pored narušene normalne arhitekture koštanog tkiva, u visokom procentu smo registrovali i prisustvo sekvestara.

Prisustvo komplikacija osteomijelitisa u smislu kontraktura i deformiteta zglobova i skraćivanja ekstremiteta, kao i hramanja i estetskih promena na koži, zavisilo je od lokalizacije i opsežnosti samog žarišta, od dužine tretiranja bolesti, kao i od stanja odbrambenih sposobnosti organizma.

Hronični egzacerbirajući nespecifični osteomijelitis

Egzacerbaciju hroničnog osteomijelitisa registrovali smo kod 36 bolesnika, što je činilo 13,90% od ukupno analiziranih nespecifičnih oblika bolesti.

Analizom prethodne tabele vidimo da se kod najvećeg broja obolelih (41,67%) radi o prvoj ozbiljnijoj egzacerbaciji već postojeće hronične koštane infekcije, koja ih je naterala da se jave na našu kliniku. Kod ostalih pacijenata zabeležili smo višestruku hospitalizaciju, pri čemu je 11 (30,55%) lečeno dva puta, 6 (16,67%) tri puta, a 4 (11,11%) obolela je više od tri puta

podvrgnuto bolničkom lečenju.

Tabela br. 8 Distribucija obolelih od egzacerbirajućeg osteomijelitisa prema broju prethodnih hospitalizacija (N - broj obolelih)

Slika br. 3 Hronični egzacerbirajući osteomijelitis

BROJ HOSPITALIZACIJA	N	%
Jedna	15	41,67
Dve	11	30,55
Tri	6	16,67
Više od tri	4	11,11
Ukupno	36	100,00



Osnovni razlog zbog koga se najveći broj obolelih javljao na našu kliniku bila je aktivacija već postojeće fistule (94,4%). Pored isticanja gnoja i sitnih sekvestara iz same fistule u lokalnom statusu smo kod 33 obolela (91,6%) zapazili postojanje otoka, crvenila i toplote iznad obolelog segmenta skeleta, što je u mnogome podsećalo na lokalne zapaljenjske promene u akutnom osteomijelitisu. Ova flegmona mekih tkiva uglavnom je bila van zone fistule. Kod 10 obolelih (27,7%) na tom mestu je nakon hirurške intervencije, ili spontane rupture, dolazilo do formiranja nove fistule. U zavisnosti od dužine trajanja procesa pre hospitalizacije, na prijemu smo registrovali manji ili veći broj ovakvih fistuloznih otvora, kao i prateće deformitete kostiju i zglobova. Lokalni bol koji je navelo svih 36 obolelih (100%) u znatnoj meri je narušavao funkciju obolelog ekstremiteta, a ukoliko se radilo o zahvaćenosti koštano-zglobnih elemenata nogu, bio je otežan, a često i

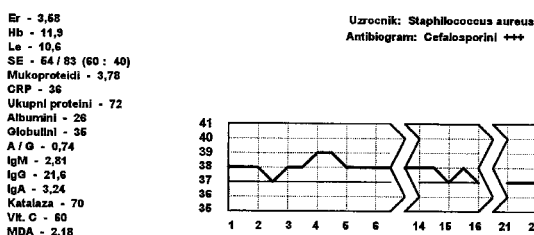
onemogućen hod.

Poremećaj opšteg stanja u smislu postojanja visoke temperature, retko iznad 38°C, (registrovan kod 34 ili 94,4% obolela) ubrzanog pulsa (29 obolelih ili 80,5%) znojenja (23 ili 63,8% obolelih), malaksalosti (28 obolelih ili 77,78%), drhtavice (25 ili 69,44% obolelih) i gubitka apetita (19 obolelih ili 52,78%), registrovan je, kao što vidimo, u visokom procentu. Međutim, kod najvećeg broja bolesnika, svi ovi simptomi i znaci manifestovali su se u blažem intenzitetu u odnosu na akutnu formu osteomijelitisa.

Prikaz br. 4 Hronični egzacerbirajući osteomijelitis

LJ. M. ♂, 17. god.

Dg: Osteomyelitis cruris lateris dextri chronica exacerbata
Anamnesis: malaksalost, drhtavica, zamor, gubitak apetita, znojenje, glavobolje, lokalni bol
Status localis: otok, crvenilo, toplota, aktivna fistula, kontraktura kolena



(prikaz nekih kliničkih parametara)

Analizom vrednosti laboratorijskih parametara registrovali smo umerenu leukocitozu i visoke vrednosti SE i CRP-a, ali u manjem stepenu u odnosu na akutnu formu. Karakteristika rezultata imunoloških analiza je da smo kod najvećeg broja ispitivanih uzoraka krvi utvrdili vrednosti niže u odnosu na hronične nerecidivirajuće osteomijelitise. Posebnu, statistički značajnu diskrepancu, uočili smo u vrednostima CRP-a i IgG.

Septička stanja koja smo u ovoj formi osteomijelitisa registrovali kod petoro obolelih, što je činilo 14,28% svih osteomijelitičnih sepsi izazvanih "banalnim" izazivačima, takođe su se manifestovala nešto blažom simptomatologijom zahvaćenosti koštanozglobnog sistema i ostalih organa i sistema, u odnosu na sepse u akutnoj formi osteomijelitisa.

Nakon primenjene kompleksne antibiotske, hirurške i imunobiološke terapije opšti i lokalni status pacijenta, kao i laboratorijske vrednosti, kako u običnom egzacerbirajućem osteomijelitisu, tako i u septičkom stanju proisteklom iz ove

forme, pokazivali su tendenciju znatno brže normalizacije u odnosu na akutne nespecifične osteomijelitise.

Brodie-jev apsces

Brodie-jev apsces, kao retku i lokalizovanu "primarno" hroničnu formu osteomijelitisa u našem radu registrovali smo kod troje obolelih što je činilo svega 1,16% od ukupnog broja nespecifičnih osteomijelitisa, odnosno 6,25% svih hroničnih formi. Proksimalni okrajak tibije, u dva slučaja (66,67%) i humerus, u jednom (33,33%), bili su mesto lokalizacije apscesa.

Slika br. 4 Brodie-jev apsces distalnog okrajka radijusa



Infektivno žarište smo u sva tri slučaja otkrili slučajno, rendgenskim snimkom, pošto smo od pacijenata dobili podatak o povremenim lokalnim bolovima različitog intenziteta. U kliničkoj slici nismo registrovali promenu opšteg stanja, a u lokalnom nalazu, sem periodičnih epizoda lokalnog bola i neznatno smanjene pokretljivosti u susednom zglobu, nije bilo drugih promena. Pošto smo sva tri pacijenta podvrgnuli hirurškom lečenju, materijal dobijen kiretažom apscesa poslali smo na bakteriološku analizu, pri čemu

je u dva slučaja (66,67%) izolovan zlatni stafilokok. Hematološki i imunološki parametri, osim laganog porasta IgG i pada albumina uz blago narušavanje A/G odnosa, nisu pokazivali odstupanja od normalnih vrednosti.

Hronični sklerozirajući osteomijelitis – Garre

Garre-ov sklerozirajući osteomijelitis našli smo kod samo dvoje naših pacijenata što predstavlja 0,77% svih nespecifičnih osteomijelitisa, odnosno 4,17% svih hroničnih formi. Pri tome je kod jednog proces bio lokalizovan u dijafizi tibije, a kod drugog u srednjoj trećini humerusa. U oba slučaja u anamnezi smo dobijali podatke o intenzivnom, lokalnom, noćnom bolu koji nije prestajao na uzimanje analgetika. U fizikalnom nalazu registrovali smo nepromenjeno opšte stanje, a u lokalnom statusu jedino se kod pacijenta sa osteomijelitisom tibije u srednjoj trećini kosti palpiralo čvrsto tumorozno zadebljanje, a venski crtež je bio nešto izraženiji u odnosu na drugu podkolenicu.



Slika br. 5 Garre-ov osteomijelitis tibije

S obzirom da smo oba slučaja tretirali neoperativno, tako da nismo imali materijala za bakteriološka i patohistološka ispitivanja, a da je rentgenski snimak pobuđivao sumnju i na osteid-osteom, presudnu ulogu u postavljanju definitivne dijagnoze odigrala je laboratorijska dijagnostika. Naime, kod oboje obolelih registrovali

smo povišen nivo ukupnih globulina i imunoglobulina G, normalne vrednosti IgM, smanjene vrednosti albumina i značajnije narušavanje A/G odnosa i vrednosti CRP-a i SE na gornjoj granici normalnih vrednosti. Sve ovo ukazivalo je na postojanje hroničnog upalnog procesa.

Tuberkulozni osteomijelitis

Od ukupno 107 pacijenata sa tuberkuloznim osteomijelitisom, što je činilo 20,69% svih analiziranih bolesnika u našem radu, kod 87 (81,31%) je zabeležena prva hospitalizacija, dok je 20 obolelih (18,69%), zbog recidiva zapaljenjskog procesa, bilo podvrgnuto bolničkom lečenju u više navrata. Glavobolju i povraćanje sretali smo kod znatno manjeg broja obolelih.

Tabela br. 9 Prikaz najčešćih simptoma i znakova tuberkuloznih osteomijelitisa (vrednosti izračene u %)

SIMPTOMI		ZNACI	
Malaksalost	+++++++ 88,7	Temperatura	+++++++ 72,8
Zamor	+++++++ 76,6	Znojenje	+++++++ 80,4
Gubitak apetita	+++++++ 97,2	Bledilo	+++++++ 84,1
Gubitak na težini	+++++ 59,8	Spazam muskulature	+++++ 55,1
Anoreksija	+++++ 50,4	Hipotrofija mišića	+++++ 67,3
Povraćanje	++ 22,4	Funkcioleza	+++++++ 89,7
Glavobolja	+ 11,2	Hladni apsces	+ 8,41
Lokalni bol	+++++++ 91,6	Prinudni položaj	+++++++ 75,7
Noćni "krik"	+++++ 52,3	Fistula	++ 15,89

U lokalnom statusu, bez obzira na lokalizaciju samog infektivnog žarišta, dominirao je lokalni bol (98 obolelih ili 91,6%), koji je uslovljavao odbrambeni spazam muskulature (55,1%), prinudan položaj zahvaćenog segmenta (75,7%) i ograničenu pokretljivost (89,7%). Za razliku od hladnog apscesa (registrovali smo ga kod 9 obolelih ili 8,41 %) koji se samo u dva slučaja javio u lokalizaciji tuberkuloze na kuku, odnosno velikom trohanteru, a u svim preostalim slučajevima (7 obolelih) u okviru spondilitisa, fistula (zabeležena kod 17 obolelih 15,89%) je kod svih bolesnika bila karakteristika lokalizacije procesa na zglobovima, odnosno dugim kostima.

Kod lokalizacije tuberkuloznog žarišta na kičmenom stubu, koju smo registrovali kod 23 obolela što je činilo 21,53% svih tuberkuloznih bolesnika, obavezno navođeni anamnestički podatak bio je lokalni bol, koji se pojačava pri pokretima rotacije kičmenog stuba, odnosno pri likom okretanja u krevetu. Takođe značajan broj

obolelih (13 ili 56,52%) navodio je pojavu iznenadnog oštrog noćnog bola koji ih je budio iz sna. Udaljene zračice bolove registrovali smo kod 12 obolelih (52,17%) pri čemu je 3 navodilo pojasni bol (13,04%), a 9 radikularne bolove u nogama (39,13%). Kod jedne pacijentkinje sa nedijagnostikovanom tuberkulozom VII i VIII grudnog pršljena, pojasni bol je zamenjen sa žučnim kolikama tako da je podvrgnuta holecistektomiji, koja nije dovela do iščezavanja ovog bola.



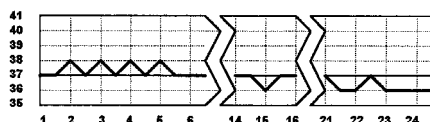
Slika br. 6 Tuberkulozni spondilitis sa kifoskoliozom

A. J. ♂, 62. god.

Dg: Spondylitis vertebrae Th12 et L1 specifica tuberculosa
Anamnesis: malaksalost, anoreksija, znojenje, gubitak apetita, bledilo, lokalni bol, otezan hod
Status localis: kifoza, spazam muskulature, hladni apsces, antalgican stav

Er - 3,55
Hb - 11,4
Le - 6,33 (55 : 46)
SE - 38 / 72
Mukoproteidi - 2,67
CRP - 15,4
Ukupni proteini - 62
Albumini - 32
Globulini - 30
A / G - 1,07
IgM - 1,92
IgG - 22,8
IgA - 3,24
Katalaza - 74
Vb. O - 43
MDA - 1,88

PPD ++
Lowenstein +



Prikaz br. 5 Tuberkulozni spondilitis 12. grudnog i 1. slabinskog pršljena (prikaz nekih kliničkih parametara)

U lokalnom statusu registrovali smo u visokom procentu rigiditet i spazam paravertebralne muskulature, uz ograničenu i jako bolnu pokretljivost. Najčešći deformitet kičmenog stuba je bila kifoza, koju smo našli kod 12 obolelih (52,73%), a kod 7 obolelih (30,43%) ona je bila udružena i sa skoliozom. Paraplegiju donjih ekstremiteta zabeležili smo kod 4 obolela (17,4%), pri čemu je kod dvoje obolelih bio zahvaćen torakolumbalni segment, a kod dvoje torakalna kičma. Sve paraplegije su bile spastičnog tipa i bez poremećaja funkcije sfinktera i gubitka senzibiliteta.

Lokalizaciju tuberkuloznog procesa na dugim kostima i zglobovima registrovali smo kod 84 obolela, što je činilo 78,47% svih tuberkuloznih osteomijelitisa. Kod najvećeg broja obolelih zabeležena je monoosalna, odnosno monoartikularna lokalizacija (93,46%). Istovremenu simetričnu zahvaćenost registrovali smo kod sakroilijačnih zglobova, kod dvoje obolelih i kod zgloba kolena kod jednog obolelog. Kod preostala 4 obolela našli smo istovremenu zahvaćenost različitih segmenata skeleta.

Lokalni nalaz kod bolesnika sa lokalizacijom tuberkuloznog procesa na dugim kostima i zglobovima zavisio je od stadijuma i dužine trajanja bolesti. Najveći broj obolelih (48 ili 57,14%) hospitalizovan je u stadijumu tkivne destrukcije. Fizikalnim nalazom dominirali su otok, bol i povišena temperatura iznad zahvaćenog segmenta (50 obolelih ili 92,59%). Koža je bila sjajna i istanjena i pokazivala tendenciju ka rupturi i stvaranju fistule. Punkcijom apscesa, odnosno hidropsa dobijali smo gust, žućkasti i "krpičasti" gnojni sadržaj. Reaktivni spazam okolne hipotrofične muskulature koji smo registrovali u visokom procentu obolelih (72,22%), bol i hidrops zgloba, uslovljavali su jako ograničenu pokretljivost zgloba, prinudan, antalgican položaj i otežan hod, često praćen hramanjem. Prisustvo fistule registrovali smo kod svega jednog obolelog.

U stadijumu trajanja bolesti na lečenje smo primili 18 obolelih, što je činilo 21,43%. Kod ovih bolesnika uglavnom su perzistirali svi simptomi i znaci prethodnog stadijuma, s tom raz-

likom što su bili izraženi u blažem stepenu. Pored toga, kod ovih bolesnika smo registrovali postojanje fistule u znatno većem procentu (8 obolelih ili 48,06% svih fistuloznih tuberkuloznih osteomijelitisa). Uglavnom se u svim slučajevima radilo o aktivnoj fistuli.

Stadijum zalečenja smo registrovali kod 13 obolelih (15,48%). Najčešći razlog za hospitalizaciju ovih bolesnika bila je aktivacija procesa, koju smo registrovali kod 9 obolelih. Pored postojećih znakova u smislu značajne kontrakture ili čak ankiloze zglobova i izražene hipotrofije muskulature, kod njih smo registrovali i znake akutizacije procesa (flegmona mekih tkiva i hidrops). Fistulu smo registrovali kod 9 obolelih.

Invanzivni stadijum tuberkuloznog osteomijelitisa zabeležili smo kod svega 5 obolelih (5,95%). U lokalnom nalazu postojao je kod svih obolelih blag i bezbolan hidrops iz koga smo punkcijom dobijali bistar tečni sadržaj. Spazam muskulature i ograničenost aktivnih pokreta smo registrovali kod svega dvoje obolelih.

U okviru hematoloških analiza registrovali smo značajnije povećanje srednje vrednosti SE (48mm/h) i umeren porast vrednosti CRP-a (14,5g/L). Imunološki parametri su se karakterisali značajnijim porastom IgG i IgA, dok se IgM nalazio u granicama normalnih vrednosti. U okviru analize ovih hematoloških i imunoloških vrednosti treba istaći da vrednosti ovih parametara nisu pokazivale statistički značajnu uslovljenost kliničkim oblikom, odnosno lokalizacijom tuberkuloznog osteomijelitisa. Izuzetak su jedino činile vrednosti zabeležene kod bolesnika sa egzacerbacijom procesa u stadijumu zalečenja, kod kojih smo zabeležili visok nivo SE i CRP-a, uz niske vrednosti koncentracije IgG.

Spina ventosa tuberculosa

Ovu retku formu tuberkuloznog osteomijelitisa registrovali smo kod četvero obolelih što je činilo 3,71 % od ukupnog broja obolelih. Kod dvoje pacijenata lokalizacija procesa je bila na metatarzalnim kostima, kod jednog na metakarpalnoj kosti, a kod jedne pacijentkinje smo registrovali zahvaćenost i metakarpalnih i metatar-

zalnih kostiju na obe šake i oba stopala. Ova pacijentkinja je primljena na kliniku pod slikom teške milijarne tuberkuloze. Sem jednog obolelog koji je imao 56 godina, preostala tri bolesnika pripadala su dečjem uzrastu. Sve obolele sa ovim oblikom tuberkuloze lečili smo antituberkuloticima i hirurški, pri čemu smo koštani defekt nadoknađivali autogrefonom sa ilijačne kriste.



Slika br. 7 Spina ventosa V metakarpalne kosti

Brucelozni osteomijelitis

Koštanozglobnu infekciju brucelozne etiologije registrovali smo kod 151 obolelog, što je činilo 29,21 % svih posmatranih bolesnika u našem radu. Istovremeno, ovi oboleli su predstavljali i 84,36% od ukupno 179 hospitalizovanih bruceloznih bolesnika.

Tabela br. 10 Distribucija obolelih od bruceloznog osteomijelitisa prema kliničkoj formi bolesti (N - broj obolelih)

FORMA OSTEOMIJELITISA	N	%
Akutni	115	76,16
Subakutni	21	13,91
Hronični	15	9,93
Ukupno	151	100,00

Za razliku od bolesnika sa nespecifičnim i tuberkuloznim osteomijelitisom, kod kojih je bilo teško utvrditi početak bolesti, kod bruceloznog osteomijelitisa ovaj podatak je uzimanjem anamneze o kontaktu sa obolelom životinjom u visokom procentu mogao da se približno odredi. Analizom je utvrđeno da je kod naših bolesnika prosečna dužina perioda koji protekne od zaražavanja do hospitalizacije iznosila oko 2,4 meseca.

Prihvativši podelu bruceloze prema kliničkoj slici na akutnu (do tri meseca trajanja bolesti), subakutnu (od 3–6 meseci) i hroničnu (preko 6 meseci) formu bolesti, analizom naših bolesnika dobili smo tabelu br. 10, iz koje vidimo da najveći broj naših bolesnika dolazi na kliniku u akutnoj fazi (76,61%), dok subakutnu (13,91%) i hroničnu (9,93%) formu bolesti srećemo kod znatno manjeg broja obolelih.

Najčešće registrovani simptomi i znaci kod naših pacijenata sa bruceloznim osteomijelitisom ukazuju da je ovo obolenje sa značajnim poremećajem opšteg stanja, ali sa oskudnim vidljivim lokalnim promenama koje bi ukazivale na prisustvo zapaljenskog procesa na lokomotornom sistemu. Pri ovome, najzastupljeniji simptomi su bili artralgični bolovi (66,9%), malaksalost (60,3%) i bol u kičmi (43,7%), mada smo i anoreksiju i glavobolju registrovali u prilično visokom procentu obolelih 37,7%, odnosno 21,8%). Povišena temperatura (79,5%) i obilno znojenje (75,5%), karakteristični uglavnom za popodnevne i večernje sate, bili su znaci koji su kompletirali opšti status obolelih.

Tabela br. 11 Prikaz najčešćih simptoma i znakova bruceloznih osteomijelitisa (vrednosti izražene u %)

SIMPTOMI		ZNACI	
Malaksalost	+++++ 60,3	Temperatura	+++++++ 79,5
Drhtavica	++ 19,2	Znojenje	+++++++ 75,5
Anoreksija	+++ 37,7	Hepatomegalija	+++++++ 90,7
Povraćanje	+ 5,9	Splenomegalija	+++++ 62,2
Zamor	+ 7,3	Funkcioleza	+++++++ 88,7
Glavobolja	+ 21,5	Otežan hod	+++++ 58,3
Bol u zglobovima	+++++ 66,9	Kifoza	+ 3,9
Bol u kičmi	++++ 43,7	Skolioza	+ 1,3

Prisustvo specifičnih simptoma i znakova (abdominalni bolovi, poremećaj rada srca, promena disajnog šuma, neuralgija, slabljenje sluha i vida i dr.) registrovali smo u relativno niskom procentu zastupljenosti koji je bio uslovljen ste-

penom zahvaćenosti ostalih organa i sistema. Iz ovoga treba isključiti hepatomegaliju koja je bila prisutna kod 90,7% obolelih i splenomegaliju prisutnu kod 62,2% obolelih.



Slika br. 8 Brucelozni spondilitis sakroilijalnih zglobova

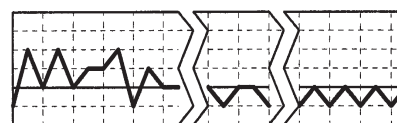
Ukoliko izuzmemo zanemarljivo nizak procenat obolelih, osnovna karakteristika lokalnog statusa bila je odsustvo crvenila i toplote, kao specifičnih lokalnih znakova upale. Jedini prisutan znak koji je ukazivao da se u određenom segmetu skeleta odvijaju patološke promene bio je ograničena pasivna i aktivna pokretljivost zglobova ili kičmenog stuba, uz zauzimanje prinudnog položaja koji bi umanjio prisutne bolove. S obzirom da je u preko 90% obolelih lokalizacija procesa na kičmenom stubu ili kostima i zglobovima donjih ekstremiteta, bol i ograničena pokretljivost uslovljavali su otežan, patkast hod (58,3%), a često i hramanje ili potpunu nepokretnost.

S. F. ♂, 21. god.

Dg.: Brucellosis acuta. Sacroileitis lateris dextri
Anamnesis: malaksalost, anoreksija, artralgijske, lokalni bol
Status localis: lokalni otok, funkcioleza, otežan hod

Er - 3,59
Hb - 11,2
Le - 7,13 (58 : 42)
SE - 43 / 62
Mukoproteidi - 3,01
CRP - 29,6
Ukupni proteini - 63
Albumini - 30
A / G - 1,1
IgM - 2,73
IgG - 19,6
IgA - 2,46
Katalaza - 68
Vit. C - 45
MDA - 1,82

BAB +++
Wright 1 / 640
AST, ALT - N
Hepatogram - N



Prikaz br.6 Akutni brucelozni sakroileitis (prikaz nekih kliničkih parametara)

U visokom procentu obolelih registrovali smo i zračće bolove, kako u okolne segmente (uglavnom kod zahvaćenosti zglobova), tako i u udaljene regije (visoko prisustvo radikularnih bolova u zahvaćenosti kičmenog stuba).

Sindrom sepe

u hematogenom osteomijelitisu

Septičku formu osteomijelitisa registrovali smo kod ukupno 35 obolelih sa svim formama osteomijelitisa. Kod 31 pacijenta sepsa se razvila u okviru koštanozglobnih infekcija nespecifične etiologije, što je činilo 11,97% od ukupnog broja obolelih. Kod 4 preostala bolesnika registrovali smo septičko stanje u sklopu milijarnog oblika tuberkuloze.

U distribuciji septičkih bolesnika prema kliničkoj formi bolesti u kojoj je došlo do razvoja sepe, kod nespecifičnih osteomijelitisa kod 27 obolelih (87,09%) registrovali smo akutnu fazu, a kod 4 (22,81%) egzacerbaciju hroničnog osteomijelitisa. Kod tuberkuloznih bolesnika u 3 slučaja (75%) smo našli stadijum tkivne destrukcije, a u jednom (25%) invazivni stadijum. Nasuprot polne zastupljenosti obolelih koja je odgovarala odnosu u osnovnom obolenju, u starosnoj strukturi smo zabeležili visoku predomnaciju bolesnika u uzrastu do 14 godine života (82,85%). Pri tome naš najmlađi pacijent imao je 3 meseca, a najstariji 75 godina. Među nespecifičnim izazivačima sepe kod 28 obolelih (90,31%) smo identifikovali zlatni stafilokok, a u po jednom slučaju (3,23%) ešerihiju, proteus i pseudomonas. Kod milijarne tuberkuloze tuberkulinski test je bio pozitivan kod troje obolelih, a na podlozi smo dokazali Koch-ov bacil u jednom slučaju. Distribucija sepe prema lokalizaciji infektivnog žarišta takođe je odgovarala distribuciji u osnovnoj bolesti, tako da smo osteomijelitis femura registrovali kod 11 obolelih (35,48%), a tibije kod 5 (16,13%).

U tuberkuloznoj sepsi kod dvoje obolelih se radilo o zahvaćenosti kolena, a u po jednom slučaju se radilo o multiploj lokalizaciji spine ventose (obe šake i oba stopala), odnosno o zahvaćenosti skočnog zgloba.

Klinička slika kod naših septičkih bolesnika, pored simptoma i znakova dramatičnog pore-

mećaja opšteg stanja (visoka septička temperatura, ubrzan puls, znojenje, drhtavica, malsalost, uznemirenost, suv i obložen jezik) i lokalnih simptoma i znakova u zahvaćenom segmentu skeleta, bila je obogaćena i prisustvom simptoma i znakova koji su ukazivali na organ, odnosno sistem u koji se "naselila" septička metastaza. Zahvaćenost organa i sistema kod naših pacijenata sa sepsama nespecifične etiologije je bila sledeća: respiratorni sistem (pneumonija, pleuritis, spontani pneumotoraks) – 19 obolelih (61,29%), kardiovaskularni sistem (endokarditis, perikarditis, pankarditis, perikardijalni izliv) – 15 obolelih (48,38%), urinarni trakt (nephritis, akutna renalna insuficijencija) – 6 obolelih (19,35%) i meningitis – dva obolela (6,45%).



Slika br. 9 Hematogena sepsa u toku hroničnog osteomijelitisa

Radiološka dijagnostika osteomijelitisa

Metode slikovne dijagnostike činile su neizostavni deo dijagnostičkog postupka u obradi bolesnika obolelih od bilo koje forme osteomijelitisa. Inicijalna metoda pregleda bila je standardna rentgenografija, a po potrebi su korišćene i druge.

Tabela br. 12 Učestalost korišćenja rentgenoloških metoda u dijagnostici osteomijelitisa (N - broj obolelih)

RENTGENOLOŠKI METOD	N	VRSTA OSTEOMIJELITISA			
Standardna radiografija	517	259	107	151	
Tomografija	48	24	19	5	
Mijelografija	28	2	19	7	
Fistulografija	42	30	12	/	/
Arteriografija	2	2	/	/	/
Scintigrafija	12	9	3	/	/
CT	10	2	8	/	/

Standardna radiografija

Standardna radiografija je dijagnostički metod koji smo radili rutinski, na prijemu kod svakog obolelog. Promene uočene na snimcima urađenim u standardnim projekcijama (P-A i L-

L.) pružali su nam prve neophodne podatke koji su nas orijentaciono upućivali na vrstu i kliničku formu osteomijelitisa. Pored toga, standardne radiografske snimke smo koristili i u cilju praćenja razvoja patološkog procesa na koštano zglobnom sistemu, a takođe i kao kontrolu uspešnosti, odnosno radikaliteta sprovedene hirurške terapije.

Slika br. 10 Standardna radiografija hroničnog nespeci-



fičnog osteomijelitisa podkolenice sa sekvstrom

U akutnom nespecifičnom osteomijelitisu kod 130 (94,69%) obolelih na prvom rentgen-skom snimku, sem uvećane mekotkivne senke koja je ukazivala na postojanje flegmone mekih tkiva, nalaz na koštanom tkivu je bio negativan. Prvi kontrolni snimak smo radili nakon 10–14 dana trajanja hospitalizacije i kod 102 bolesnika (74,45%) smo otkrili subperiostalnu senku i odizanje periosta.

U hroničnoj i hronično–egzacerbirajućoj formi osteomijelitisa od značajnijih rentgenskih znaka registrovali smo zadebljanje korteksa i povećanje obima kosti kod čak 67 obolelih, što je činilo 79,76%. Suženje medularnog kanala

registrovali smo kod svih obolelih, a njegovo potpuno zatvaranje kod 41 obolelog (48,81%). Prisustvo koštanog sekvestra registrovali smo uglavnom tek nakon 6 meseci trajanja bolesti. Otkrili smo ga kod 46 obolelih (54,76%).

U tuberkuloznim osteomijelitisima, lokalizovanim na dugim kostima i zglobovima, prisustvo rentgenološki vidljivih promena na kostima zavisilo je od stadijuma bolesti. Kod svih 5 obolelih (100%) u invazivnom stadijumu jedini prisutan rentgenski znak koji smo registrovali je bilo uvećanje mekotkivne senke zgloba. Stadijum tkivne destrukcije rentgenološki se manifestovao suženjem zglobne pukotine koje smo registrovali kod 41 obolelog (85,42%), osteoporozaom zglobnih okrajaka kostiju (72,92%) i njihovim ivičnim defektima (64,58% obolelih). Pored ovih promena koje smo u stadijumu trajanja bolesti i zalečenja registrovali u približno istim, visokim procentima, značajno je bilo prisustvo i kompletnog gubitka zglobne pukotine (ankiloze zglobova) koju smo registrovali kod 6 obolelih, što je činilo 19,35% od ukupnog broja bolesnika sa promenama u ovim stadijumima. Takođe, u ova dva stadijuma smo registrovali i prisustvo koštanog sekvestra kod 12 obolelih (38,71%).

Suženje intervertebralnog prostora, kao osnovnu karakteristiku tuberkuloznog spondilitisa registrovali smo kod 22 obolela (95,65%), pri čemu je stepen ovog suženja zavisio od dužine trajanja procesa. Komletnu fuziju dva pršljena, uz njihovu klinoliku deformaciju, našli smo kod 12 obolelih (52,17%). Mekotkivnu senku koja je odgovarala hladnom apscesu videli smo kod 16 bolesnika (69,57%), kifozu kod 12 (52,17%), a skoliozu kod 7 obolelih (30,43%). Izolovane fokalne destrukcije pršljenova nismo videli.

Četkasto izjedenost konture intraartikularnih površina, kao najznačajniju rentgenološku karakteristiku akutnog bruceloznog osteomijelitisa, zabeležili smo kod 48 obolelih (31,79%). Okolnu reaktivnu sklerozu registrovali smo kod 36 bolesnika (23,48%), a potpuni gubitak zglobne pukotine (ankilozu zgloba) kod 16 obolelih (10,59%).

Slika br. 11 Standardna radiografija tuberkuloznog (gore)



i bruceloznog (dole) osteomijelitisa kolena

Kod bruceloznih spondilitisa suženje intervertebralnog prostora našli smo kod 5 bolesnika (21,74%), pri čemu smo potpunu fuziju pršljenova zabeležili kod svega dve bolesnice (8,33%). Mekotkivnu paravertebralnu senku nismo registrovali ni kod jednog obolelog. Kifoza smo našli kod 4 obolela (16,67%), a skoliozu kod jednog (4,17%). Izolovane fokalne destrukcije pršljenova registrovali smo kod 4 obolela (16,67%).

Tomografija

Tomografiju smo radili kod 48 bolesnika pri čemu se kod 24 radilo o hroničnim formama nespecifičnog osteomijelitisa, kod 19 o tuberkuloznom osteomijelitisu, a kod pet obolelih o bruceloznom osteomijelitisu. Kod bolesnika sa nespecifičnim osteomijelitisom radilo se o fistuloznim formama bolesti, pri čemu nismo mogli standardnom radiografijom da ustanovimo postojanje sekvestra ili njegovu rasprostranjenost.

Tomografskim snimcima smo uspeali da identifikujemo sekvestar kod 9 obolelih sa negativnim nalazom pri standardnoj radiografiji, a takođe smo u dva slučaja, gde smo znali za postojanje sekvestra, našli prisustvo još jednog. Kod tuberkuloznih osteomijelitisa u 8 slučajeva smo takođe radili tomografiju u cilju detekcije sekvestra, pri čemu je nalaz bio pozitivan kod troje obolelih. Od preostalih 12 bolesnika, kod 10 smo tomografiju radili u cilju diferencijalne dijagnoze sa bruceloznim osteomijelitisom (4 obolela) i koštanim tumorima (6 obolelih). Kod preostala dva pacijenta radilo se o cervikalnoj lokalizaciji Pott-ove bolesti, pri čemu smo utvrđivali stepen destrukcije. Kod svih pet bruceloznih bolesnika tomografija je rađena u cilju diferencijalne dijagnoze bruceloznih i tuberkuloznih osteomijelitisa.

Mijelografija

Mijelografiju smo radili kod 28 pacijenata sa vertebralnom lokalizacijom osteomijelitičnog procesa. Od ukupnog broja mijelografija, dve su urađene kod bolesnika sa nespecifičnim spondilodiscitom (7,14%), 7 kod bruceloznih (25,0%) i 19 kod tuberkuloznih spondilitisa (67,86%). Prisustvo 'udubljenja' u kontrastnom stubu registrovali smo kod 9 obolelih (32,14%), od čega je jedan (3,57%) bio sa nespecifičnim, dva sa bruceloznim (7,14%) i šest sa tuberkuloznim spondilitisom (21,43%). Potpuni „stop" u stubu smo registrovali kod 4 obolela sa razvijenom Pott-ovom paraplegijom.



Slika br. 12 Mijelografija LS dela kičme kod tuberkuloznog osteomijelitisa

Fistulografija

Fistulografiju smo radili kod naša 42 bolesnika, pri čemu se kod 30 radilo o nekoj od formi hroničnih nespecifičkih osteomijelitisa, a kod 12 o tuberkuloznom osteomijelitisu. Ovom metodom smo dobijali podatke o dužini fistule, broju i pravcu prostiranja njenih grana kao i o komunikaciji sa sekvestrom. U velikom broju slučajeva otvor fistule i njen kanal su se nalazili na različitom nivou od samog sekvestra, tako da smo dobijali i dragocene podatke o lokalizaciji hirurške intervencije. Jedini nedostatak fistulografije je što se ne može izvoditi neposredno pre operativnog zahvata, jer kontrast ispunjava kanal, tako da je nemoguća propagacija metalenskog plavog kroz isti.

Arteriografija

Arteriografiju smo uradili kod dva bolesnika. Kod prvog se radilo o razvoju planocelularnog karcinoma, kao komplikacije hroničnog fistuloznog osteomijelitisa, tako da smo fistulografijom hteli da steknemo uvid u stanje vaskularizacije mekih tkiva pošto smo planirali amputaciju. Kod drugog bolesnika ovu smo metodu iskoristili u cilju diferencijalne dijagnoze nespecifičnog spondilodiscitisa sa hemangiomom pršljena.

Scintigrafija

Rezultate scintigrafije smo iskoristili u tretmanu 12 naših bolesnika. Kod svih se radilo o fistuloznom obliku hroničnih formi osteomijelitisa nespecifične i tuberkulozne etiologije. Upoređujući scintigrafske nalaze sa nalazima standardne radiografije uočili smo da nam scintigrami pružaju znatno precizniji prikaz broja, lokalizacije i rasprostranjenosti koštanih sekvestara, što nam omogućuje uspješnije planiranje i izvođenje hirurških intervencija u smislu sekvestrektomije.

Kompjuterizovana tomografija

Kompjuterizovanu tomografiju (CT) smo radili kod šest bolesnika sa koštano-zglobnim infekcijama. Kod petoro obolelih se radilo o tube-

rkuloznom spondilitisu i ovu metodu smo uradili u cilju sticanja uvida u stepen koštane destrukcije pršljenova, kao i u stanje spinalnog kanala. Kod preostala tri obolela sa nespecifičnim spondilitisom, odnosno osteomijelitisom femura i osteomijelitisom tibije, kompjuterizovanu tomografiju smo uradili u cilju diferencijalne dijagnoze sa koštanim tumorima.

Zaključak

U materijalu od 517 bolesnika sa svim formama hematogenih nespecifičnih osteomijelitisa prikazane su epidemiološke karakteristike, klinička slika i radiološki znaci.

Nespecifični osteomijelitis dominira u oko 50% obolelih, potom dolazi brucelozni sa oko 29% i TBC osteomijelitis sa 21%.

Najčešća lokalizacija nespecifičnih osteomijelitisa su duge kosti, tuberkulozni kičmeni stub, a brucelozna kičma i veliki zglobovi. Bolest se najčešće javlja kod muškaraca i mlađih osoba.

Klinička slika nespecifičnog osteomijelitisa obuhvata akutnu, subakutnu, hroničnu i hronično egzacerbirajuću formu.

Tuberkulozni osteomijelitis ima najčešću lokalizaciju na kičmenom stubu, znatno manje na drugim lokalizacijama.

Od bruceloznog osteomijelitisa češće oboljeva seosko stanovništvo, bolest se manifestuje nespecifičnom kliničkom slikom, a najčešće su zahvaćeni veliki zglobovi.

Inicijalna i najčešće korišćena metoda slikovne dijagnostike je standardna radiografija, koja je korišćena u cilju dijagnostike, praćenja bolesti i efikasnosti preduzete terapije. Ostale metode slikovne dijagnostike ređe su korišćene u dijagnostici osteomijelitisa.

Ukoliko se uzme u obzir vremenski period u kome je rađena studija (1990–1994. godina) sigurno je da bi sada udeo kompjuterizovane tomografije u dijagnostici osteomijelitisa bio značajan, odmah iza standardnih radiografija. Nema sumnje da bi se kao dijagnostička metoda, u ne malom broju slučajeva, koristila i magnetna rezonancija.

Literatura

1. Baščarević LJ.: Osteomijelitis, Medicinska knjiga, Beograd-Zagreb, 1981.
2. Baščarević LJ., Grbić R.: Infekcije koštano-zglobnog sistema, Novi Svet, Priština, 1999.
3. Grbić R.: Dijagnostičke, terapijske i prognostičke korelacije specifičnih osteomijelitisa, Doktorska disertacija, Priština 1996.
4. Turek S.: Orthopaedics, Lippincott Comp. Philadelphia, 1984.
5. Moon MS., Ok IY., Ha Ky., Sihn JC.: Tuberculosis of the Spine, International Orthopaedics (SICOT), 1990; 14: 175-7.
6. Mohan V., Gupta RP., Marklund T.: Spinal brucellosis, International Orthopaedics (SICOT), 1990; 14: 63-6.
7. Reinberg SA.: Rentgendiagnostika zabojevanii kostei i sustavov. Medicina, Moskva, 1964.
8. Merecer's.: Orthopaedic Surgery, Robert B Duthie and George Bentley, 2001.
9. Nelson D.: Bone infections. U: Sutton D, Young WRJ.: A short textbook of clinical imaging. Springer-Verlag, London 1990. 347-358.
10. Laval-Jeantet M.: Orthopedie U.: Doyon D et all.: Tomodensitometrie. Masson, Paris 1988. 333 - 340.
11. Smokvina M.: Kosti i zglobovi - klinička rentgenologija. JAZU Zagreb 1959. 145-191.
12. Atanacković M.: Patologija kostiju i zglobova, Beograd, Naučna knjiga, 1990.

ISTORIJAT

SLUŽBA UROLOGIJE I HRONIČNE NEFROLOGIJE
SA CENTROM ZA DIJALIZU

Vukadin Ristić, Miomir Prokopović

Služba urologije i hronične nefrologije sa Centrom za dijalizu

Odeljenje hronične nefrologije sa Centrom za dijalizu nalazi se u sklopu Službe urologije, OJ Bolnica Zdravstvenog centra u Leskovcu. Po sadašnjoj sistematizaciji u sastavu Odeljenja nefrologije sa Centrom za dijalizu su dva stručna tima: stručni tim za hroničnu bubrežnu insuficijenciju i stručni tim – Centar za dijalizu. Stručne timove čine: šefovi tima, specijalisti internisti, klinički lekari, glavne sestre, medicinske sestre, elektrotehničari i prateće osoblje.

Put do ovoga što je danas dug je preko 25 godina, praćen poteškoćama, mukotrpnim radom i odricanjem, ali uvek sa dobrim rezultatima. Počelo se sa malo sredstava i mnogo problema: neadekvatne prostorije, nedovoljna materijalna sredstva, nedostatak opreme i svega onoga što je bilo potrebno za normalni rad.

Pokretač ideje za osnivanje Centra za hemodijalizu je sekretar SIZ-a za zdravstveno osiguranje Južnomoravskog regiona, Živojin Mitrović, koji je na osnovu analiza odgovarajućih službi, zaključio da postoji potreba za osnivanjem dijaliznog centra, jer je velikom broju osoba sa našeg područja potrebna dijaliza, a time će se bolesnicima lečenje učiniti podnošljivijim i komfornijim.

U realizaciji planova za formiranje Centra za dijalizu u prvom redu učestvovao je prim. dr Slobodan Stojanović, koji je prihvatio da hemodijaliza bude u sastavu Službe urologije i koji je sa uspehom okončao formiranje Centra za dijalizu.

Druga značajna ličnost koja je dala veliki doprinos za postojanje hemodijalize u Medicinskom centru u Leskovcu, bio je prim. dr Velibor Teokarević, direktor OOUR-a hirurških delatnosti, koji je imao najviše sluha za formiranje ove institucije.

Ništa manji nije bio ni doprinos tadašnjeg direktora Medicinskog centra, prim. dr Miodraga Tasića, koji je u kontaktima sa odgovarajućim firmama nabavio potrebne aparate za dijalizu, dijalizatore i ostalu opremu.

Nezaobilazan je i učinak Siniše Petrovića, tadašnjeg direktora Farmaceutске industrije "Zdravlje" Leskovac, u čijem je sastavu bio pogon za proizvodnju dijalizatora.

Kruna svega u stručno-organizacijskom smislu je prof. dr Spira Strahinjić, direktor Instituta za nefrologiju i hemodijalizu Medicinskog fakulteta u Nišu, koji je nesebično pomagao osnivanje Centra za hemodijalizu. Prvi među svima svakako je akademik prof. dr Sava Petković, direktor Urološke klinike Medicinskog fakulteta u Beogradu, rođeni Nišlija, vezan za svoj kraj i prijatelje u Brestovcu. Otkrio je endemsko područje hronične nefropatije u Brestovcu i okolnim selima (Kutlešu, Međi, Šarlincu...). Formirao je tim vrhunskih stručnjaka za izučavanje i utvrđivanje etiologije endemske nefropatije sa prof. Danilovićem. Osnovana je laboratorija i uključen Medicinski centar Leskovac u rešavanje ove problematike.

Centar za hemodijalizu zvanično je otvoren 8. marta 1980. godine. Prva dijaliza urađena je 12. aprila iste godine.

Da bi hemodijaliza počela sa radom, Služba urologije izvršila je u 1979. godini edukaciju medicinskih sestara na Institutu za nefrologiju i hemodijalizu u Nišu. To su bile: Đokić Granica, Stamenković Malina, Stojković Miroslavka, Nikolić Slavica i Stanković Jagoda. U toku 1980. godine primljen je medicinski tehničar Čuljković Predrag. Za odgovornu sestru postavljena je viša medicinska sestra Jelica Ristić. Obavila je jednomesečnu edukaciju na Institutu

u Nišu. U 1981. godini primljene su još četiri medicinske sestre, među njima i Marković Rosica, koja je u Beogradu radila na Odeljenju za nefrologiju i dijalizu bolnice na Zvezdari. Na narednih godina broj medicinskog kadra se povećavao i edukovao za rad na hemodijalizi.

Prvu hemodijalizu u Leskovcu vodio je sadašnji akademik, dr Vladislav Stefanović. Rad na hemodijalizi započeli su lekari iz Niša, a među prvima dr Sveta Kostić, sada profesor na Medicinskom fakultetu u Nišu, zatim prim. dr Budimir Milošević, prim. dr Mirjana Đorđević, dr sc. med. Nikola Pavlović i sadašnji profesori na Medicinskom fakultetu: dr Vidojko Đorđević i dr Slavimir Veljković.

Prvi lekar u stalnom radnom odnosu bila je dr Snežana Aracki, koja je počela da radi 1981. godine, od 1982. godine dr Jozef Glasnović i dr Milena Radosavljević, sada kardiolozi Klinike za kardiologiju u Nišu i dr Slađana Živković koja je specijalizirala urologiju i postala načelnik Urološkog odeljenja Vojne bolnice u Nišu. Od 1983. godine radio je dr Ivica Stojković koji je po odlasku iz Leskovca za Niš završio specijal-

izaciju iz urologije. Dr Biljana Rupar je radila od 1984. do 2001. godine. Sada radi u Službi kućne nege Doma zdravlja u Nišu.

Rad se obavljao u skromnim prostornim uslovima, u prostorijama intenzivne nege Službe urologije i Službe ortopedske hirurgije i traumatologije, sa malim brojem aparata za dijalizu i šest obučenih medicinskih sestara. Na početku rada, veliku pomoć pružilo je i medicinsko-tehničko osoblje Instituta za nefrologiju i dijalizu u Niša.

Rad u Centru za dijalizu započeli su sadašnji urolozi. Prvi među njima je dr Stanko Petrović, koji po završenoj specijalizaciji iz urologije i šestomesečnog kursa na Institutu za nefrologiju i hemodijalizu u Nišu biva postavljen za šefa Centra za dijalize. Na ovom poslu ostaje pet godina, a zatim prelazi na Urološko odeljenje kao šef stručnog tima konzervativne urologije. Drugi lekar je bio dr Milan Petrović, koji posle završenog Medicinskog fakulteta 1985. godine radi izvesno vreme kao lekar na hemodijalizi, sada urolog u Leskovcu. Od 1988. godine svoj rad na hemodijalizi počinje dr Nebojša Proko-



pović, sada urolog i načelnik službe urologije i hronične nefrologije sa Centrom za dijalizu.

Stalni lekari Centra za dijalizu počinju sa radom 1985. godine i to: dr Stevan Glogovac, primarijus, magistar medicinskih nauka, nefrolog-internista iz Niša, dr Slobodan Davinić od 1990. godine, primarijus, magistar medicinskih nauka, internista-kardioneфроlog iz Vlasotinca, od 1992. godine dr Miomir Prokopović, primarijus, internista iz Leskovca, dr Vesna Popović od 1996. godine, dr Slavoljub Mladenović od 2001. godine, dr Biljana Savić i dr Miodrag Sokolović od 2002. godine.

Na odeljenju radi i 25 medicinskih sestara, dva elektro tehničara i odgovarajuće pomoćno osoblje. Odeljenje raspolaže sa 26 dijaliznih mesta i 20 aparata za dijalizu i još uvek se nalazi u skromnim prostornim uslovima.

Bolesnici sa terminalnom bubrežnom slabošću su sa područja Jablaničkog okruga, pre svega iz poznatih područja endemskog nefritisa: Brestovac, Kutleš, Draškovac, Šarlince, Međa, Donje Brijanje, Lipovica kao i nekih sela opštine Bojnik, npr. Lapotince. Poznato je da su čitave porodice nestajale i završavale život kao bubrežni bolesnici na dijalizi. Pojedinačni slučajevi endemske nefropatije javljaju se u selima oko ovog endemskog područja, npr. u selu Bogojevce, sa tih područja javljaju se slučajevi koji zahtevaju lečenje dijalizom.

Zbog specifičnosti u tretmanu hemodijaliznih bolesnika – prisustvo vantelesne cirkulacije, protok otpadnih, kontaminiranih materija i pojava intrahospitalnih infekcija, transmisivnih bolesti B i C hepatita, HIV, javila se potreba za formiranjem novog prostora za dijalizu, fizički odvojenog od postojeće dijalize, gde će se dijalizirati bolesnici sa negativnim virusnim statusom. To je uslovalo potrebu za povećanjem prostora sa novim brojem dijaliznih mesta i aparata za dijalizu. Novi prostor je otvoren 1995. godine i tako je zaživela nova koncepcija Centra za hemodijalizu sa 26 dijaliznih mesta i 20 aparata za dijalizu.

Danas se u Centru za dijalizu na hroničnom programu hemodijalize nalazi 95–100 bolesnika sa područja Jablaničkog okruga i raseljena lica

sa prostora bivše Jugoslavije, Kosova i Metohije. Uradi se 13000–14000 hemodijaliza godišnje. Pored hroničnog dijaliznog programa u Centru se rade i akutne dijalize, kod akutne bubrežne slabosti i kod trovanje različite etiologije.

Centar za dijalizu u Leskovcu spada među najveće u Srbiji i zauzima 5–6 mesto. U Centru se leče i bolesnici sa drugih odeljenja Bolnice (Interno odeljenje, Hirurgija, Urologija, Ortopedija) sa akutnim pogoršanjem bubrežne funkcije. U saradnji sa Službom anesteziologije, anesteziolozi plasiraju vaskularne katetere u slučaju akutne hemodijalize kod nepostojanja A–V fistule. U jednom peridu, izrada A–V fistula, kao trajnog pristupa za hemodijalizu, vršila se u operacionoj sali Službe urologije pod vođstvom dr Miodraga Perića, vaskularnog hirurga. Deo Centra koristi se i za dnevno lečenje hroničnih preterminalnih bubrežnih bolesnika infuzionim rastvorima, davanjem lekova kroz infuziju, transfuzijama, vrši se previjanje i obrada centralnih venskih katetera i A–V fistula, hirurška obrada peritoneumskih katetera i dr. Pored ovoga, kontrolišu se bolesnici na peritoneumskoj dijalizi i transplantirani bubrežni bolesnici u smislu laboratorijske obrade i procene nefrološkog i opšteg statusa.

U odeljenju Nefrologije sa Centrom za dijalizu rade lekari sa velikim iskustvom: Prim. dr Stevan Glogovac, rođen 1959. godine u Gabrovu. Medicinski fakultet u Nišu završio je 1983. godine i na istom položio specijalistički ispit iz interne medicine 1996. godine. Završio je Školu dijalize i transplatacije na klinikama "Josif Kajfez" i "Rebro" 1985. godine. Magistrirao je na temu Kliničko i epidemiološko istraživanje bolesnika sa endemskom nefropatijom, 2002. godine. U stalnom radnom odnosu je u Zdravstvenom centru Leskovac od 1985. godine. Bio je šef Centra od 1989. do 1990. godine. Zvanje primarijus stekao je 2002. godine. Aktivni je član Podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu i sekcije. Učesnik je brojnih stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu. Objavio je više od 100 stručnih radova u domaćim i stranim medicinskim časopisima. Dobitnik je zahvalnice SLD. Od 1998.

godine je stalni član EDTA/ERA.

Dr Slobodan Davinić, rođen je u Vlasotincu 1959. godine. Medicinski fakultet završio je u Nišu. Specijalistički ispit iz interne medicine položio je 1995. godine na istom fakultetu. Magistarski rad „Leva komora srca kod bolesnika na hroničnom programu hemodijalize“ odbranio je decembra 1999. godine na Medicinskom fakultetu u Nišu. Kao lekar opšte prakse u Domu zdravlja u Vlasotincu od 1984. do 1990. godine, a zatim prešao u Službu urologije i nefrologije. Primarijus je od 2001. godine. Aktivni je član Podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu, a u jednom mandatu i član predsedništva. Od 1996. godine stalni je član Organizacionog odbora, a od 2002. godine i član Naučnog odbora „Škole dijalize“ u Leskovcu, koja je najveći godišnji skup nefrologa Srbije i Crne Gore sa učešćem gostiju iz Republike Srpske, Makedonije i drugih zemalja. Na 6. Kongresu nefrologa Jugoslavije 1998. godine bio je član Organizacionog odbora. Član je Udruženja nefrologa Srbije i Crne Gore Srpskog lekarskog društva i član Nefrološke sekcije SLD. Od 1997. godine je stalni član ERA/EDTA (Evropsko udruženje za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju). Dobitnik je Zahvalnice SLD. Sada je član Predsedništva nefrološke sekcije SLD u drugom mandatu. Učesnik je na brojnih kongresa i simpozijuma u zemlji i inostranstvu. Objavio je veliki broj stručnih radova u domaćim i stranim časopisima.

Dr Miomir Prokopović rođen je 1961. godine u Leskovcu. Medicinski fakultet u Nišu završio je 1987. godine. Specijalistički ispit iz interne

medicine položio je na Medicinskom fakultetu u Nišu 1995. godine. Radi u Službi urologije i nefrologije sa Centrom za dijalizu. Primarijus je od 2001. godine. Aktivni je član Podružnice Srpskog lekarskog društva u Leskovcu, član Predsedništva u drugom mandatom periodu, predsednik Komisije podružnice SLD Leskovac za dodelu zvanja primarijus i član Uređivačkog odbora časopisa Apollinem medicum et aesculapium. Aktivni je učesnik stručnih sastanaka, simpozijuma i kongresa u zemlji i inostranstvu. Član je Udruženja nefrologa Srbije i Udruženja ERA/EDTA. Član je Naučnog i Organizacionog odbora „Škole dijalize“. Objavio je veliki broj stručnih radova u domaćim i stranim časopisima.

Odlukom Ministarstva zdravlja Vlade Republike Srbije, krajem septembra 2006. godine počela je izgradnja novog Centra za dijalizu u Leskovcu, koji će imajući u vidu projekat, prerasti u Centar za bubrežne bolesti. Izgradnjom nove zgrade Centra za bubrežne bolesti stvoriće se uslovi za bolju zdravstvenu zaštitu bolesnika sa bubrežnom patologijom iz jablaničkog okruga. U Centru će biti 26 mesta za hemodijalizu i stacionarni deo u kome će se hospitalizovati bubrežni bolesnici sa komplikacijama i transplantirani pacijenti. Poseban deo Centra za bubrežne bolesti biće namenjen peritoneumskoj dijalizi. U Centru za bubrežne bolesti biće ambulanta i dnevna bolnica, gde će se vršiti jednodnevno ispitivanje, procena stanja bubrežne funkcije i lečenje bubrežnih bolesnika iz jablaničkog okruga.

in memoriam

Prim. Dr Dragutin Nikolić, internista**(1939 - 2006)**

Početkom aprila 2006. umro je primarijus dr Dragutin Nikolić, lekar, specijalista-internista, humanista, pesnik... dr Dace.

Dr Dragutin Nikolić rođen je 4. septembra 1939. godine u selu Grdelica. Osnovno obrazovanje je stekao u Grdelici, a gimnaziju završio u Leskovcu, a medicinske studije na Univerzitetu u Skoplju 1966. godine. Posle obavljenog lekarskog staža radio je najpre u Domu zdravlja u Grdelici, zatim u Službi medicine rada ondašnjeg Medicinskog centra „Moša Pijade" u Leskovcu. Dobio je specijalizaciju iz interne medicine i došao u Internističku službu 1974. godine. Specijalizaciju je sa odličnim uspehom završio na Medicinskom fakultetu u Nišu 1979. godine. Do odlaska u penziju, gradeći briljantnu lekarsku karijeru, radio je u ovoj službi i dao ogroman doprinos njenoj danšnjoj fizionomiji. Bio je vrstan internista koji se uspešno bavio svim oblastima ove velike medicinske grane. Godinama je vodio specijalističku reumatološku ambulantu, zbrinjavao teške reumatološke bolesnike i oformio zavidnu kartoteku. Osnivač je ehosonografske dijagnostike na našem regionu i učitelj mnogobrojnih lekara koji se dans bave ultrazvukom. Bio je dugogodišnji šef Gastroenterološkog odseka i značajno je doprineo razvoju gastroenterologije. Autor i koautor brojnih stručnih radova, doktor Nikolić je jedan od prvih primarijusa u Internističkoj službi. Vrlo pouzdan saradnik, dobar drug i kolega kome se moglo verovati i na koga se moglo osloniti. Zahvaljujući ljudskim kvalitetima i organizatorskim sposobnostima koje je imao uspešno je obavljao mnoge značajne funkcije u Zdravstvenom centru, između ostalog i funkciju upravnika Bolnice. Savestan lekar, veliki humanista, strpljiv sa pacijentom a odlučan i hrabar kada je trebalo doneti važnu odluku. Bio je odličan dijagnostičar i vrstan terapeut zbog čega su mu pacijenti verovali i poštovali ga. Mnogima je pomogao.

Dr Nikolić je bio dobar suprug, požrtvovan roditelj, poštovan svekar i omiljeni deda. Porodici se davao nesebično a svoju ljubav je izražavao stihovima. Bio je uspešan pesnik. Poeziju je počeo da piše kao gimnazijalac, a pisanjem se vrlo aktivno bavio od 1995-e godine. Objavio je nekoliko zbirki ljubavne, rodoljubive i poezije za decu. Inspirisan ljubavlju prema svojim unucima pesnik Nikolić je poručio svoj deci sveta:

*„... vi imate pravo
o svemu da snevate.
Neka su vam usta
uvek puna smeha...”*

Bio je član Udruženja pisaca Leskovac, jedan od osnivača književnog kluba „Derven" u Grdelici i njegov predsednik.

Umro je pesnik Nikolić. Ostale su neispevane strofe.

Umro je dr Nikolić. Pamtićemo ga kao učitelja, izvanrednog druga i kolegu, vrsnog lekara. Pamtiće ga hiljade pacijenata kojima je pomogao.

Kolegijum Internističke službe

Prim. Dr Velibor Teokarević

(1922 - 2006)

Rođen je 27. januara 1922. godine u Leskovcu. U rodnom gradu je završio osnovnu školu, a gimnaziju u Zrenjaninu, gde je i maturirao 1940. godine. Od 1941. do 1945. godine bio je u zarobljeništvu. Medicinski fakultet je sa uspehom završio i diplomirao davne 1951. godine u Beogradu. Njegov izuzetno disciplinovan i stručni rad nije ostao nezapažen. Razvoj medicinske nauke i potrebe građana na području na kome je radio, zahtevale su dinamičniji razvoj i savremeniju organizaciju zdravstvene službe, čemu se svim srcem posvetio.

Specijalizaciju iz hirurgije prim. dr Velibor Teokarević je sa briljantnim uspehom završio 1959. godine na II Hirurškoj klinici u Beogradu. Posle uspešno položenog specijalističkog ispita, aprila 1959. godine postavljen je za načelnika Hirurškog odeljenja, odnosno Službe opšte hirugije i traumatologije Medicinskog centra „Moša Pijade“ i na toj dužnosti ostao sve do 3. juna 1982. godine, ali je tada služba radila u okviru Zdravstvenog centra u Leskovcu. Učestvovao je u edukaciji lekara na obaveznom lekarskom i specijalističkom stažu. Njegova stručnost i lekarski talenat, kao i ljubav za čoveka, od prvih dana lekarske karijere nije se svela smo na dijagnostiku i terapiju već se ogledala i u organizaciji i unapređenju hirurške službe.

Pored organizacionog rada, nije ni u jednom trenutku zapostavljao svoju stručnu afirmaciju, o čemu rečito govori podatak da je još 1969. godine, rešenjem Republičkog sekretarijata za zdravlje i socijalnu politiku dobio stručno zvanje primarijus, koje se smatra najvišim zvanjem lekara specijaliste van Univerzitetske nastave.

Formiranjem profesionalne lekarske komisije u SIZ-u za zdravstvenu zaštitu i socijalno osiguranje, 1982. godine izabran je za prvog predsednika i na toj dužnosti ostao do penzionisanja, 1987. godine.

Bio je veoma aktivan u radu Srpskog lekarskog društva. Predsednik Podružnice bio je u tri mandata (1959-1960, 1963-1964, 1974-1976). Sadržajan i bogat rad pokazao je kao predsednik Međuopštinskog zdravstvenog centra u Leskovcu, kao predsednik odbora Društva za borbu protiv raka a intenzivno je radio i kao član Upravnog odbora SLD u Beogradu i Upravnog odbora Hirurške sekcije SLD.

Za svoj dugogodišnji i samopregoran rad odlikovan je 1973. godine Ordenom rada sa zlatnim vencem, Medaljom za izvanredne zasluge u razvoju Leskovca, Ordenom hirurške sekcije SLD i Poveljom Hirurške službe.

Prim. dr Velibor Teokarević jedan je od najzaslužnijih lekara za izgradnju nove bolnice, a aktivno je učestvovao u razvoju i organizaciji svih službi, posebno laboratorije, rentgen službe, transfuzije i hitne medicinske pomoći.

Bio je odličan hirurg, izvanredan organizator, čovek koga su poštovali svi zaposleni u Službi hirurgije a njegov rad uvažavali i radnici drugih odeljenja.

Premинуo je tiho, 7. aprila 2006. godine, ali je vest o njegovoj smrti bolno odjeknula među njegovim prijateljima, saradnicima i poštovaocima njegovog rada.

Prim. Dr Miodrag Pavlović**(1924-2006)**

Rođen je 1924. godine u selu Kosačić kod Bojnika. Osnovnu školu završio je u Lebanu, gimnaziju u Leskovcu, a medicinski fakultet 1953. u Beogradu.

Radio je kao lekar opšte prakse u Babušnici i Crnoj Travi da bi 1959. godine došao na odeljenje opšte hirurgije u Leskovcu. Specijalistički ispit završio je 1963. godine u Beogradu. Radio je kao specijalista opšte hirurgije, šef odseka i načelnik službe opšte hirurgije od 1982. do 1989. godine kada odlazi u penziju.

Dr Pavlović je važio za hirurga velikog teoretskog znanja sa puno teoretskog u radu i dobrom školskom operativnom tehnikom, autoritet kod svih upošljenika.

Premينو je 28. juna 2006. godine.

Dr Grozda Miljković**(1952-2006)**

Ove godine, posle kraće bolesti, napustila nas je koleginica Grozda Miljković, pedijatar i ondašnji direktor Doma Zdravlja u Lebanu.

Rođena je u Beogradu 1952. godine gde je završila osnovnu školu, gimnaziju i Medicinski fakultet. Po završetku studija zapošljava se u Dečjem dispanzeru u Leskovcu. Pedijatrijsku specijalizaciju završava u Beogradu na Institutu za majku i dete. Po završenoj specijalizaciji prelazi u Dom zdravlja u Lebanu.

Bila je veliki posvećenik svog posla a u lečenju dece iznašla je sebe, i kao čoveka i kao stručnjaka. Kao pedijatar zastupala je američku školu u lečenju dece. Injekcije je koristila u izuzetno retkim slučajevima kada je to bile neophodno.

Pamtiće je mnogi kao lekara koji je i lečio i voleo decu.

Iza sebe ostavila je maloletnog sina.

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 poslati radovi moraju biti napisani po uputstvu, a radovi koji nisu po uputstvu vraćaju se autorima na usaglašavanje pre pristupanjem 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 reči: Rezime se nalazi na drugoj stranici i ne sme da prelazi 150 reči. Sadrži opis problema, cilj rada, primenjene metode, rezultate (statistička slučajnost) i glavne zaključke. Ispod rezimea navesti 3-5 ključnih reči koje se koriste, što olakšava indeksiranje rada.

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

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

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

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

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

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

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

Zahvalnice: Pored određenih mesta u radu (fusnota na naslovnoj strani, dodatak) odaju se u slučajevima: a) saradnje i pomoć u autorstvu i pripremi rada, kao što je opšta pomoć od šefova i rukovodilaca 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 razvojnem 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: Youssell 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-beloj tehnici i dve jasne Xerox kopije. Mogu se slati kompjuterom generisani grafikoni. Koriste se opšte prihvaćeni simboli. Veličina grafikona ili crteža ne treba da prelazi 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 kućani 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. Svetožara Markovića br. 116

16000 Leskovac